

Aus der Kinderklinik mit Schwerpunkt Neuropädiatrie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinischer Verlauf bei Kindern und Jugendlichen mit
Neurofibromatose Typ 1: Klinische Merkmale in Korrelation zu
Manifestationsalter und Molekulargenetik
Clinical course in children and adolescents with
neurofibromatosis type 1: clinical features in correlation with
age of manifestation and molecular genetics

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Monika Ryczek

Datum der Promotion: 30.11.2023

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Leppich, K, Schneider, J, Eismann, C, Ryczek, M, Potratz, C, Kaindl, A. Psychosocial and Socioeconomic Factors in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Journal of Pediatric Neurology*. 2021.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	II
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abstract (English)	VIII
Abstrakt (Deutsch)	IX
1. Einleitung	11
1. 1. Definition und Epidemiologie der NF1	11
1. 2. Diagnose der NF1	11
1. 3. Pathogenese und Genetik der NF1	12
1. 4. Interventions- und Behandlungsmöglichkeiten der NF1	13
1. 5. Hautbefunde	15
1. 6. Neurofibrome	16
1. 7. Ophthalmologische Befunde	18
1. 8. Neurologische Auffälligkeiten	19
1. 9. Kardiovaskuläre Manifestationen	20
1. 10. Skelettale Auffälligkeiten	20
1. 11. Endokrinologische Befunde	22
1. 12. Risiko maligner Tumoren.....	23
1. 13. Fragestellung der Arbeit.....	23
2. Methodik	24
2.1. Kohortenbeschreibung	24
2.2. Erfassung der Patientendaten	24
2.3. Statistische Auswertung	25
3. Ergebnisse	26
3.1. Patientencharakteristika	26
3.2. Genetische Befunde.....	28
3.3. Hautbefunde	30
3.4. Neurofibrome	32

3.5.	Neurologische Auffälligkeiten	35
3.6.	Ophthalmologische Befunde	38
3.7.	Endokrinologische Befunde	41
3.8.	Skelettale Auffälligkeiten	42
3.9.	Kardiovaskuläre Manifestationen	44
4.	Diskussion	45
4.1.	Einleitung der Diskussion	45
4.2.	Diskussion der Ergebnisse	45
4.3.	Stärken der Arbeit	50
4.4.	Schwächen der Arbeit	51
4.5.	Bedeutung der Arbeit und Empfehlungen	51
	Zusammenfassung.....	53
	Literaturverzeichnis.....	55
	Eidesstattliche Versicherung.....	61
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	63
	Lebenslauf.....	64
	Publikationsliste	65
	Danksagung.....	66
	Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Vergleich wichtiger demographischer und klinischer Charakteristika zwischen Patienten mit klinischer und genetischer Diagnosestellung und Patienten mit ausschließlich klinischer Diagnosestellung	27
Tabelle 2. Kutane Manifestationen	31
Tabelle 3. Neurofibrome	32
Tabelle 4. Neurologische Auffälligkeiten	36
Tabelle 5. Schmerzen und neurologische Störungen in Patienten mit und ohne spinalen PNF ...	38
Tabelle 6. Ophthalmologische Befunde	39
Tabelle 7. Klinische Symptome bei Patienten mit radiologisch bestätigtem Sehbahngliom	40
Tabelle 8. Endokrinologische Befunde	41
Tabelle 9. Skelettale Befunde.....	43
Tabelle 10. Kardiologische Befunde.....	44
Tabelle 11. Diagnosekriterien der NF1 und deren Altersspanne bei ED in Vergleich mit der Literatur.....	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Entwicklung klinischer Symptome bei Patienten mit NF1 im Verlauf der Erkrankung nach Gutmann et. al. (6).	15
Abbildung 2. Axiales cMRT in T2-Wichtung bei einem Patienten mit Sehbahngliom.	19
Abbildung 3. 6-jähriger NF1-Patient mit Tibiaverbiegung links.	22
Abbildung 4. NF1-Gen: Struktur und Mutationen.	29
Abbildung 5. 7-jähriger NF1-Patient mit CALF am rechten Arm und Naevus anaemicus intermamillär.	31
Abbildung 6. Lokalisation von internen PNF.	33
Abbildung 7. Lokalisation von externen PNF.	34
Abbildung 8. Axiales MRT in T2-Wichtung eines NF1-Patienten mit abdominalem PNF.	35
Abbildung 9. Lokalisation von Schmerzen.	37
Abbildung 10. Lokalisation von Sehbahngliomen.	40
Abbildung 11. 11-jährige NF1-Patientin mit dystropher Skoliose.	42

Abkürzungsverzeichnis

CALF	Café-au-lait Flecken
c-Kit	Tyrosinkinase KIT
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
DNA (engl.)	desoxyribonucleic acid
ED	Erstdiagnose
GDP	Guanosindiphosphat
GTP	Guanosintriphosphat
IAS (engl.)	interatrial septum
IBM (engl.)	International Business Machines
IGF 1 (engl.)	insulin-like growth factor 1
IVS (engl.)	Interventricular septum
JXG	juvenile Xanthogranulome
MAP (engl.)	mitogen-activated protein
MLPA (engl.)	multiplex ligation-dependent probe amplification
MPNST	maligner peripherer Nervenscheidentumor
mTOR (engl.)	mechanistic target of rapamycin
n	Anzahl
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NIH (engl.)	National Institutes of Health
PNF	plexiforme Neurofibrome
PV (engl.)	pulmonary vein
Ras	Membranassoziertes Guaninnukleotid-bindendes Protein
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte
SCF (engl.)	stem cell factor
SD	standard deviation
SPSS (engl.)	Statistical Package for the Social Sciences
SPZ	Sozialpädiatrisches Zentrum
TV (engl.)	tricuspid valve
UBO (engl.)	unidentified bright object
ZNS	zentrales Nervensystem

Abstract (English)

Background: Neurofibromatosis type I (NF1) is the most frequent tumour-disposing genetic disorder and occurs worldwide with an incidence of about 1:3000 births (1). The disease is associated with a variety of clinical features, which in principle can manifest in all organ systems (2). The expressivity of the phenotypic features and the severity of the disease are different and also vary within a family (1).

Objective: The aim of the study was to describe the occurrence of the clinical manifestations of NF1 depending on the age at first diagnosis. Another purpose of this work was to investigate the association between these manifestations in relation to each other and to the genetic findings.

Research question: Is it possible to make prognostic statements about the further clinical course in puberty based on the patient data in infancy?

Methods: In the Social Paediatric Centre of the Charité, 250 patients with NF1 were treated in the period from January 2016 to December 2017. The diagnosis of NF1 was made using the NIH diagnostic criteria from 1993 (3). With the help of a questionnaire, the data of these patients were analysed by means of a database. The clinical features (dermatological, endocrinological, ophthalmological, neurological, cardiological, skeletal findings and tumour involvement) as well as the age of manifestation and the molecular genetic findings were recorded.

Results: This work shows that the disease characteristics juvenile xanthogranulomas (JXG) and haemangiomas, which are not part of the main diagnostic criteria of NF1, appear earlier than other features of the diagnostic criteria. This may contribute to the diagnosis in young children with suspected NF1.

Conclusions: The age-dependent occurrence of the clinical features of the underlying diagnostic criteria of NF1 often delayed a timely diagnosis, especially in young children. In the presence of JXG, a clinical feature of early childhood, which were not among the main diagnostic criteria, the indication for molecular genetic testing to confirm the diagnosis should always be made.

The predictive value of the mutation type on the progression of the disease is limited. Nevertheless, we consider genetic testing in young children with only one clinical feature for diagnosis to be necessary for timely detection and treatment of severe manifestations in this age group. Our data support the recommendations of the revised diagnostic criteria of 2021 to include molecular genetic testing as an integral part of the diagnostic criteria (4).

Abstrakt (Deutsch)

Hintergrund: Die Neurofibromatose Typ I (NF1) ist die häufigste tumordisponierende, genetische Erkrankung, die weltweit mit einer Inzidenz von 1:3000 Geburten auftritt (1). Die Erkrankung geht mit einer Reihe von klinischen Merkmalen einher, die prinzipiell alle Organsysteme betreffen können (2). Die Expressivität der phänotypischen Merkmale und der Schweregrad der Krankheit sind unterschiedlich und variieren auch innerhalb einer Familie (1).

Ziele: Ziel der Studie war es, das Auftreten der klinischen Manifestationen der NF1 in Abhängigkeit vom Alter bei Erstdiagnose zu beschreiben. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war, die Korrelation zwischen diesen Manifestationen untereinander und in Bezug auf die genetischen Befunde zu untersuchen.

Fragestellung: Ist es möglich, aufgrund der Patientendaten im Kleinkindsalter prognostische Aussagen zum weiteren klinischen Verlauf in der Pubertät zu treffen?

Methoden: Im Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) der Charité wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis Dezember 2017 250 Patienten mit NF1 behandelt. Die Diagnose einer NF1 wurde anhand der NIH-Diagnosekriterien von 1993 gestellt (3). Mithilfe eines Fragebogens wurden die Daten dieser Patienten mittels einer Datenbank ausgewertet. Erfasst wurden die klinischen Merkmale (dermatologische, endokrinologische, ophthalmologische, neurologische, kardiologische, skelettale Befunde und Tumorbefall) sowie das Manifestationsalter und die molekulargenetischen Befunde.

Ergebnisse: Diese Arbeit zeigt, dass die Krankheitscharakteristika juvenile Xanthogranulome (JXG) und Hämangiome, die nicht zu den Hauptdiagnosekriterien der NF1 gehören, früher auftreten, als andere Merkmale der diagnostischen Kriterien. Dies kann zur Diagnosestellung bei jungen Kindern mit Verdacht auf NF1 beitragen.

Schlussfolgerungen: Das altersabhängige Auftreten der klinischen Merkmale der zugrundegelegten Diagnosekriterien der NF1 verzögerte insbesondere bei jungen Kindern oft eine rechtzeitige Diagnosestellung. Bei Vorliegen von JXG, einem klinischen Merkmal der frühen Kindheit, die nicht zu den Hauptdiagnosekriterien gehörten, sollte die Indikation für eine molekulargenetische Testung zur Diagnosebestätigung immer gestellt werden.

Der Vorhersagewert des Mutationstyps auf den Krankheitsverlauf ist begrenzt. Dennoch ist eine genetische Testung bei jungen Kindern mit nur einem klinischen Merkmal zur Diagnosestellung als sinnvoll anzusehen, um schwere Manifestationen dieser Altersgruppe rechtzeitig erkennen und behandeln zu können. Unsere Daten unterstützen die Empfehlungen der revidierten Diagnosekriterien von 2021, die molekulargenetische Untersuchung als integralen Bestandteil in die Diagnosekriterien aufzunehmen (4).

1. Einleitung

1. 1. Definition und Epidemiologie der NF1

Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist eine autosomal dominante Krankheit, die mit einer Inzidenz von ungefähr 1:3000 Lebendgeburten auftritt, unabhängig vom Geschlecht oder ethnischer Herkunft. Die Erkrankung tritt mit einer hundertprozentigen Penetranz auf, die Expressivität der Erkrankung variiert jedoch stark, sowohl innerhalb einer Familie, wie auch interfamiliär (1). NF1 manifestiert sich hauptsächlich an der Haut und am Nervensystem, aber es können auch zahlreiche andere Organsysteme betroffen sein, unter anderem das Auge, Skelettsystem und das Herz-Gefäßsystem. Die Erkrankung prädisponiert zur Entwicklung von Tumoren unter anderem des peripheren und zentralen Nervensystems, die sowohl benigne, als auch maligne sein können (2). In manchen Fällen kann auch das endokrine System mitbetroffen sein (5). Die Lebenserwartung von NF1-Patienten ist um ca. 8–21 Jahre verringert im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung. Zur häufigsten Todesursache bei jüngeren NF1-Patienten zählen maligne Tumoren (6).

1. 2. Diagnose der NF1

Die Diagnose der NF1 erfolgte für die Patienten dieser Studie anhand der NIH-Diagnosekriterien, die im Jahre 1987 erstellt und 1993 erneuert wurden. Diese basieren auf den typischen klinischen Merkmalen der NF1. Damit die Diagnose der NF1 gestellt werden konnte, mussten mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- mindestens sechs Café-au-lait-Flecken (CALF) mit einem Durchmesser von über 5 mm im prepubertären Alter oder über 15 mm postpubertär
- mindestens zwei Neurofibrome jeder Art oder mindestens ein plexiformes Neurofibrom (PNF)
- axilläres oder inguinales Freckling
- Optikusgliom
- mindestens zwei Lisch-Knötchen
- eine für die Erkrankung typische Knochenveränderung wie Keilbeinflügeldysplasie oder Dysplasie der Tibia mit oder ohne Pseudoarthrose
- Verwandter ersten Grades mit der anhand der oben genannten Kriterien gestellten Diagnose der NF 1 (3).

Fast alle Patienten erfüllen die NIH-Diagnosekriterien bis zum Alter von acht Jahren (7).

Aufgrund der recht späten durchschnittlichen Diagnosestellung sind die molekulargenetische Untersuchung und die Suche nach weiteren klinischen Merkmalen von besonderer Bedeutung bei Kleinkindern ohne positive Familienanamnese, die einen Verdacht auf NF1 haben. Hervorzuheben sind insbesondere solche, die im Jahr 2021 zu den revidierten Diagnosekriterien hinzugefügt wurden, z.B. mindestens zwei choroidale Veränderungen, die definiert sind als helle, fleckige Knötchen, die mittels optischer Kohärenztomografie/Nahinfrarotspektroskopie dargestellt werden können (4, 8).

1. 3. Pathogenese und Genetik der NF1

Das *NF1*-Gen liegt auf dem Chromosom 17q11.2 und besteht aus 60 Exonen (9). Es kodiert für das Tumorsuppressor-Protein Neurofibromin (7). Dieses Protein wird in vielen Zelltypen exprimiert, unter anderem in Neuronen, Gliazellen, Immunzellen, Endothelzellen, sowie Zellen des Nebennierenmarks. Neurofibromin ist ein Guanosintriphosphatase (GTPase) aktivierendes Protein. Seine Funktion ist es, die Aktivität vom Ras in den Zellen zu hemmen, indem es die Konversion des aktivierten, an GTP gebundenen Ras in die inaktive, an GDP gebundene Form beschleunigt (6). Das Protoonkogen Ras fördert die Proliferation der Zellen und ihre Differenzierung sowie deren Überleben und Zelltod (10). Mutationen im *NF1*-Gen führen zum Verlust der Funktion des Neurofibromins. Dadurch kommt es zu einer Hyperaktivierung von Ras, was zu einer zellulären Dysregulation führt (11). Abhängig von der Zellart, führt das dysregulierte Ras zur Aktivierung zahlreicher intrazellulärer Signalwege, die unter anderem den SCF/c-Kit-, den mTOR- und den MAP-Kinase-Signalweg betreffen (6, 12). Diese Dysregulation führt zur klinischen Manifestation der Erkrankung mit einer erhöhten Suszeptibilität für benigne und maligne Tumoren (13). Die Betroffenen haben eine mutierte (nichtfunktionierende) und eine intakte Kopie des *NF1*-Gens in ihren Zellen. Einige klinische Merkmale wie CALF können schon bei Geburt sichtbar sein, während die meisten Manifestationen erst mit der Zeit (insbesondere in der Kindheit) auftreten (14). Für die Entwicklung von Merkmalen wie CALF oder Neurofibromen ist ein kompletter Funktionsverlust des Genprodukts Neurofibromin durch die Schädigung des zweiten, nicht von der Mutation betroffenen Allels notwendig (15, 16). Für die Entstehung von malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST) ist diese biallele *NF1*-Inaktivierung nicht ausreichend und bedarf zusätzlich mitwirkender genetischer Veränderungen, wie zum Beispiel den Verlust von *TP53*-Gen, welches das Tumorsuppressorprotein p53 kodiert (6). NF1 weist eine

vollständige Penetranz auf und ist charakterisiert durch eine äußerst variable Expression sowohl außerhalb, wie auch innerhalb einer Familie. Die Hälfte der Patienten mit NF1 erbt die Erkrankung von einem Elternteil. Die andere Hälfte erkrankt infolge einer Spontanmutation. Die Mutationsanalyse des *NF1*-Gens ist sehr herausfordernd aufgrund der enormen Größe des Gens, des Auftretens von zahlreicher Pseudogenen und wegen einer großen Breite von Mutationsarten (17). Um eine hohe Mutationsdetektionsrate zu erzielen wird neben der MLPA-Methode für die Entdeckung von intragenen Deletionen und Duplikationen die Sequenzierung der *NF1*-Exons und -Introns auf genomischer DNA-Ebene ausgeführt (18). Stand November 2021 wurden wahrscheinlich um die 3700 pathologische Allelvarianten im *NF1*-Gen entdeckt (19). Es wurden bisher aber nur wenige Assoziationen zwischen Phänotyp und Genotyp in der Literatur beschrieben. In bisherigen Studien von NF1-Patienten mit großen *NF1*-Gen-Deletionen hat sich herausgestellt, dass diese Mutationsart mit einer schwerwiegenderen klinischen Ausprägung einhergeht im Vergleich zu intragenen *NF1*-Mutationen (11). Diese Patienten sind häufiger von Gesichtsdeformitäten, Hochwuchs und kardiovaskulären Malformationen betroffen. Sie bekommen häufig früher Neurofibrome, welche besonders kutan auftreten. Außerdem tendieren sie häufiger zur Entwicklung von malignen Nervenscheidentumoren aus PNF (20). In einigen Studien wurde gezeigt, dass die 3-bp-in-frame Deletion (c.2970_2972 delAAT) im Exon 17 mit einem milderem klinischen Erscheinungsbild assoziiert ist, meist ohne Auftreten von Neurofibromen, oder im Falle von der Missense-Mutation (p.Met1149Val) ohne Auftreten von symptomatischen spinalen Neurofibromen, symptomatischen Sehnervgliomen oder malignen Neoplasien (21, 22). Dennoch ist der prädiktive Wert einer erfolgreichen genetischen Testung für den individuellen Patienten in Bezug auf das Auftreten klinischer Komplikationen sowie deren Ausmaß und Verlauf bisher sehr limitiert (13).

1. 4. Interventions- und Behandlungsmöglichkeiten der NF1

Die NF1 ist eine genetische Erkrankung, für die noch keine Gentherapie zur Verfügung steht. Es wird jedoch an Medikamenten geforscht, die in den Ras-Signalmechanismus eingreifen, welcher durch das Neurofibromin reguliert wird. Ein weiterer Ansatzpunkt bei der NF1-Therapie sind Signalmoleküle, welche die interzelluläre Kommunikation zwischen bestimmten Zellen vermitteln, die bei der Tumorentstehung eine entscheidende Rolle zu haben scheinen (23). Momentan werden die meisten der auftretenden Komplikationen der NF1-Patienten symptomatisch behandelt. Daher ist es wichtig, diese rechtzeitig zu erkennen. Die Patienten sollten

sich jährlichen Untersuchungen durch ein multidisziplinäres Team von NF1-Spezialisten unterziehen (24). Da die NF1 eine multisystemische Erkrankung ist, bedarf sie einer engmaschigen Betreuung von einem multidisziplinären Team. In allen Altersgruppen sollte immer nach Anzeichen spezifischer und neuauftretender Symptome gesucht werden (25, 26). Die Entscheidung zur Veranlassung weiterführender Testungen, wie Bildgebung, hängt von der Krankengeschichte und von den Befunden der klinischen Untersuchung des Patienten ab (14). Eine Magnetresonanztomographie ist beim Auftreten von neurologischen Beeinträchtigungen, wie zum Beispiel Sehstörungen oder zunehmender Makrozephalie, indiziert (27).

Es gibt je nach Altersgruppe einige klinische Schwerpunkte, die in der Verlaufskontrolle besonders beachtet werden sollten. Eine regelmäßige augenärztliche Untersuchung ist bei Kindern ab Diagnosestellung wegen des Risikos eines Sehbahn glioms erforderlich. Bei jüngeren Kindern (bis zum 9. Lebensjahr) sollte besonderer Wert auf die Untersuchung des Bewegungsapparates gelegt werden (z.B. Vorliegen von Skoliose oder Knochenverbiegungen). Die dermatologische Untersuchung erfasst altersspezifische kutane Manifestationen: juvenile Xanthogranulome (JXG), Naevi anaemici und Hämangiome bei Säuglingen sowie kutane Neurofibrome insbesondere ab der Pubertät.

Blutdruck, Körpergröße, Gewicht und Kopfumfang sollten in jeder Altersgruppe gemessen sowie auf Anzeichen von Pubertas praecox geachtet werden. Bei jedem NF1-Patienten sollte zudem eine Herzechokardiografie erfolgen (28). Eine Untersuchung der neuromotorischen und kognitiven Entwicklung des Kindes ist genauso wie eine psychosoziale Anamnese und Beratung (Krankheitsvererbung, hormonelle Verhütung, Schwangerschaft und den Einfluss dieser Faktoren auf das Risiko NF1-assoziierter Tumorentwicklung) erforderlich (29).

Die jeweiligen Therapiemöglichkeiten der NF1-Manifestationen werden im weiteren Abschnitt der Arbeit beschrieben. Es gibt Möglichkeiten, das klinische Behandlungsergebnis und die Lebensqualität der NF1-Patienten zu verbessern. Das größte Hindernis für viele Patienten ist ein Zugang zu medizinischen Zentren, die auf NF1 spezialisiert sind (6).

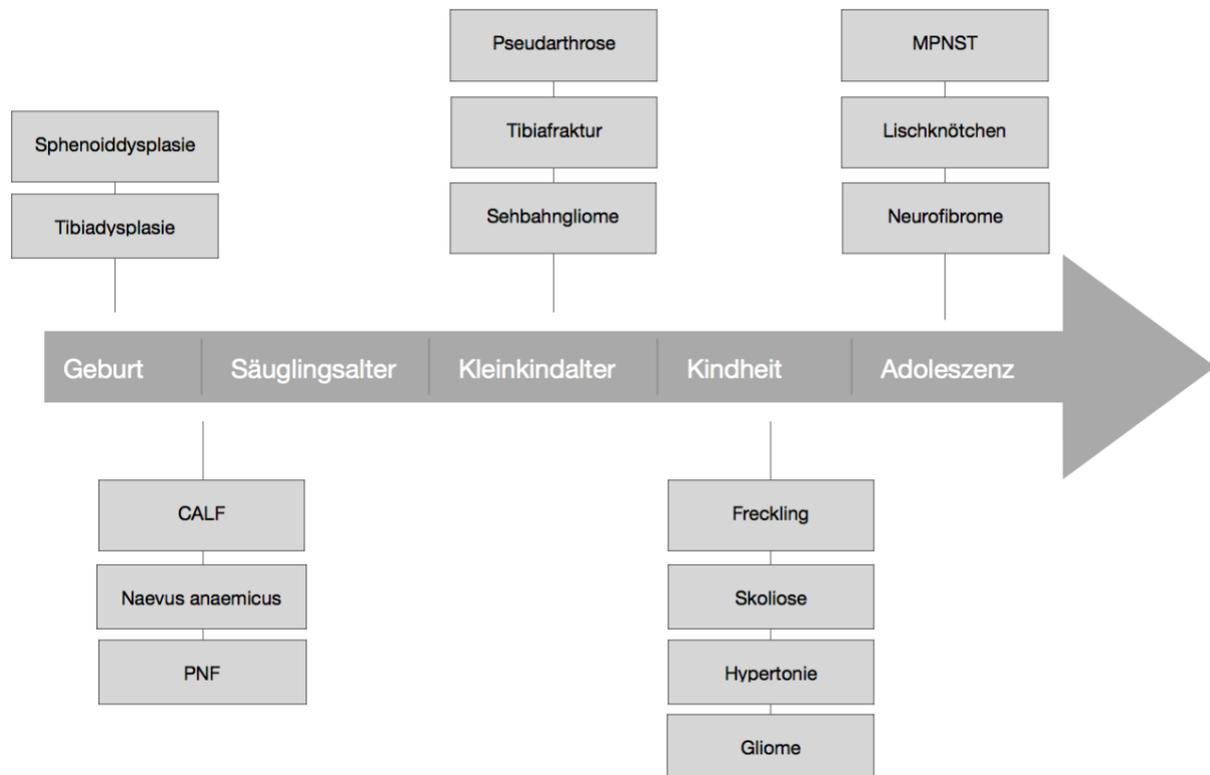


Abbildung 1. Entwicklung klinischer Symptome bei Patienten mit NF1 im Verlauf der Erkrankung nach Gutmann et. al. (6).

1. 5. Hautbefunde

Meistens manifestiert sich die Erkrankung mit den sogenannten CALF, die in den meisten Fällen schon seit der Geburt bestehen. Sie werden im Laufe der Zeit immer augenscheinlicher und können bis zum Schulalter in ihrer Anzahl zunehmen. Mit Eintritt der Pubertät sind die CALF in ihrer Anzahl voll ausgeprägt und können im Erwachsenenalter verblassen (30). Die CALF manifestieren sich bei mindestens 95% der Patienten und das Auftreten mehrerer CALF ist pathognomonisch für die NF1 (31). Um den NIH-Diagnosekriterien zu entsprechen, müssen mindestens sechs CALF mit einem Durchmesser von > 5 mm vor der Pubertät oder > 15 mm nach der Pubertät vorhanden sein (3). Wichtig zu erwähnen ist, dass einzelne CALF bei 10% der Allgemeinbevölkerung auftreten (32). Die CALF sind homogen milchkaffeebraune Hyperpigmentierungen der Haut, die flach sind und eine glatte Begrenzung haben. Diese Läsionen sind von variabler Größe, die zwischen mehreren Millimetern und einigen Zentimetern variieren kann. Sie manifestieren sich hauptsächlich am Rumpf und an den Extremitäten (33). Eine andere häufige kutane Manifestation der Erkrankung ist das axilläre oder inguinale Freckling, welches

meistens bis zum Alter von zehn Jahren auftritt, also wesentlich später als die CALF (8). Diese sommersprossenartigen Hyperpigmentierungen sind mit einem Durchmesser von 1-3 mm wesentlich kleiner als die CALF und treten gruppenweise auf. Freckling tritt in den Hautfalten auf. Am meisten betroffen sind die Axillen und die Inguinalregion, sie können aber auch inframammilär und am Hals auftreten. Freckling ist die zweithäufigste klinische Manifestation bei NF1-Patienten und betrifft 85% der Erkrankten (9, 34). Zu weiteren Hautmanifestationen der NF1 gehören der Naevus anaemicus, juvenile Xanthogranulome und Hämangiome. Diese sind nicht Bestandteil der NIH-Diagnosekriterien, scheinen aber altersunabhängig häufiger bei NF1 Patienten als in der Allgemeinbevölkerung aufzutreten (28). Der Naevus anaemicus ist eine kongenitale Hypopigmentierung der Haut, die von der Gestalt Weintrauben ähnelt. Der Zusammenhang mit NF1 ist in einigen Studien beschrieben, bleibt jedoch kontrovers (35). JXG entwickeln sich meist während des Säuglingsalters und der frühen Kindheit. Sie treten mit einer Prävalenz von 5–10% der Patienten mit NF1 auf (36). Diese rötlich-gelben Flecken kommen meist am Kopf oder Nacken vor (37). In einigen Studien wird ein möglicher Zusammenhang von JXG bei NF1-Patienten und ein erhöhtes Risiko an chronisch-myeloischer Leukämie zu erkranken beschrieben (37-39). Eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Hämangiomen, aus den Blutgefäßzellen stammenden benignen Tumoren, und der NF1 wurde in einigen Einzelfallbeschreibungen dargestellt, jedoch bleibt dieser Zusammenhang bis dato unsicher (40).

1. 6. Neurofibrome

Neurofibrome sind benigne periphere Nervenscheidentumore. Sie sind die häufigsten Tumoren, die bei NF1-Patienten auftreten und befallen 40-60% der Erkrankten (8). Neurofibrome können in kutane, subkutane und plexiforme Neurofibrome eingeteilt werden (41). Kutane Neurofibrome sind am häufigsten. Sie können auf der ganzen Hautoberfläche lokalisiert sein. Kutane Neurofibrome sind weiche Knötchen, die sich in ihrer Anzahl, Gestalt und Größe sehr unterscheiden können (42). Diese Art von Neurofibromen tritt meistens kurz vor und während der Pubertät auf und nimmt mit dem Alter an Anzahl und Größe zu. Sie haben kein erhöhtes Malignitätsrisiko (7). In den meisten Fällen erscheinen sie zunächst am Stamm und gehen dann auf die Extremitäten, den Hals und das Gesicht über (14). Beschleunigtes Wachstum von kutanen Neurofibromen kann Beschwerden wie lokalen Juckreiz, chronischen Schmerz oder ein für den Patienten störendes Aussehen verursachen (43). Bei Auftreten von eben genannten Beschwerden kann eine operative Entfernung der kutanen Neurofibrome erwogen werden. Kleinere Läsionen

können mittels CO₂-Laser entfernt werden, ein Vorteil gegenüber chirurgischer Entfernung wurde jedoch nicht bestätigt (28). Subkutane Neurofibrome wachsen entlang der peripheren Nerven und haben ein erhöhtes Entartungsrisiko. Sie treten meist in später Kindheit oder frühen Adoleszenz auf. Sie können Schmerzen und neurologische Defizite verursachen (9).

PNF treten mit einer Prävalenz von 30 bis 50% bei NF1-Patienten auf, wobei interne PNF ohne bildgebende Diagnostik häufig unentdeckt bleiben. Sie entstehen an multiplen Nerven und haben die Tendenz, entlang der Nervenlänge zu wachsen. Ihre Ausdehnung kann umgebende Strukturen erfassen, was zu Schmerzen oder Verunstaltungen führen kann. Es kann zu Knochenstrukturen oder einer Kompression der Atemwege kommen. PNF liegen oft schon bei Geburt vor und wachsen während der Adoleszenz und im jungem Erwachsenenalter am markantesten (44). PNF können in jeder Körperregion auftreten. Spinale Neurofibrome können einzeln oder an multiplen Nervenbündeln auftreten und zu sensorischen und motorischen Ausfällen führen (44). Das Lebenszeitrisiko einer malignen Transformation eines PNF zu MPNST wird auf ca. 5% eingeschätzt (45). Therapeutisch können PNF operativ entfernt werden, was aufgrund des Risikos von daraufhin entstehenden neurologischen Funktionsausfällen nicht in jedem Fall möglich ist (1).

1. 7. Ophthalmologische Befunde

Patienten mit NF1 zeigen häufig charakteristische Augenauffälligkeiten. Lischknötchen sind Hamartome der Iris, welche die Sehfähigkeit nicht beeinflussen. Sie sind spezifisch für die NF1 und gehören zu den NIH-Diagnosekriterien. Am besten sind sie mithilfe einer Spaltlampenuntersuchung zu sehen. Diese Läsionen treten bei weniger als 10% der Kinder unter sechs Jahren auf, dafür bei über 90% der Erwachsenen (1). Sehbahn gliome (engl. *optic pathway glioma*) sind typischerweise niedriggradige pilozytische Astrozytome, die meist entlang des Optikus und/oder des Chiasma opticum auftreten (85%), wobei der Tractus opticus auch mitbetroffen sein kann (15%) (46). Die Prävalenz der Sehbahn gliome bei Kindern mit NF1 beträgt 15% (47). Sehbahn gliome treten am häufigsten bei Kleinkindern auf. Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 4,5 Jahren, in seltenen Fällen können sich Sehbahn gliome auch bei Jugendlichen manifestieren (48). Die meisten Sehbahn gliome sind benigne und nur 7 bis 10% der befallenen NF1-Patienten sind symptomatisch (6). Verminderte Sehfähigkeit, Exophthalmus, Atrophie des Nervus opticus und Strabismus gehören zu den häufigsten Symptomen der Sehbahn gliome. Wenn das Chiasma opticum betroffen ist, kann eine Pubertas praecox auftreten (47). Regelmäßige augenärztliche Kontrolluntersuchungen sind ein wichtiger Teil der Vorsorge, insbesondere bei Kleinkindern, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Sehbahn gliomen haben und meistens einen Visusverlust nicht mitteilen können. In der Regel wird bei symptomatischen Patienten eine Therapie (Chemotherapie) eingeleitet. Es gibt momentan keinen allgemeinen Konsensus zu Kriterien, welche zu einem Behandlungsbeginn führen sollten (49). Die Entscheidung wird auf Basis von klinischer Verschlechterung und/oder radiologischer Progression getroffen (49). Eine Therapie wird nur bei symptomatischen Patienten erwogen (1). Zu den weiteren ophthalmologischen Auffälligkeiten bei NF1 Patienten gehören unter anderem Glaukome, konjunktivale Neurofibrome, retinale und choroidale Veränderungen (4, 50).

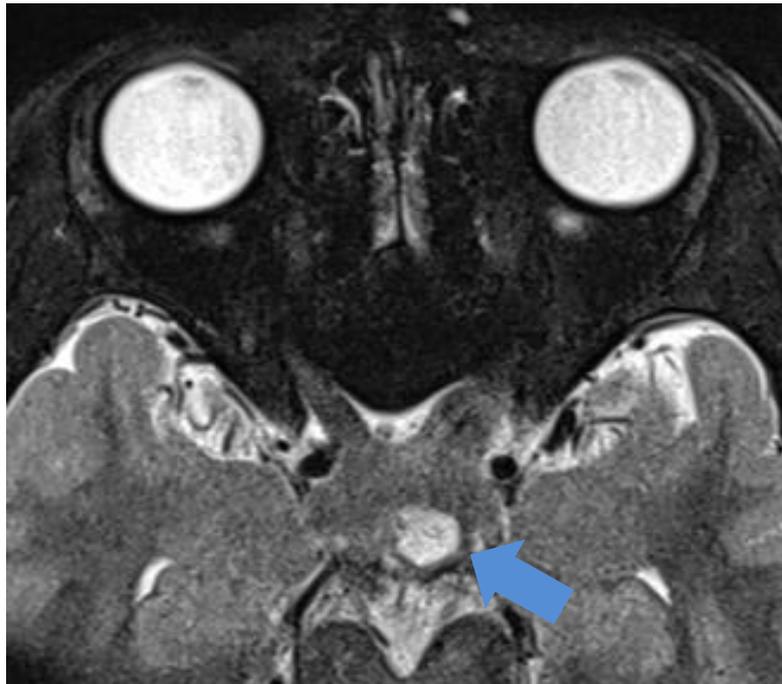


Abbildung 2. Axiales cMRT in T2-Wichtung bei einem Patienten mit einem Sehbahn gliom (blauer Pfeil).

1. 8. Neurologische Auffälligkeiten

Das zentrale Nervensystem der NF1-Patienten ist häufig mitbetroffen. NF1 kann nicht nur das periphere Nervensystem, sondern auch das zentrale Nervensystem durch das Auftreten von Gliomen (unter anderem der Sehbahn) und sogenannten *unidentified bright objects* (UBOs), anders genannt *fokal area of signal intensity* (FASI) betreffen. (51). Zu den zwei häufigsten neurologischen Befunden, die bei der Erkrankung auftreten, gehören Krampfanfälle und Kopfschmerzen (14). Epileptische Anfälle treten bei Patienten mit NF1 doppelt so häufig auf wie in der Allgemeinbevölkerung. Die Prävalenz unter NF1-Erkrankten beträgt ca. 4 bis 7% (52). Eine Epilepsie kann sich in jedem Alter manifestieren. Die Krampfanfälle sind meistens fokal und durch intrakranielle Tumore oder Infarkte verursacht (52, 53). Fokale kortikale Dysplasie und Hemimegalenzephalie gehören auch zu den potentiellen Ursachen für epileptische Anfälle bei NF1-Patienten (54). In manchen Fällen können die Krampfanfälle durch operative Entfernung des betroffenen Hirnteils therapiert werden (52). Repetitive Kopfschmerzen sind in mehreren Literaturquellen mit einer Prävalenz von 15-47% der NF1-Patienten beschrieben worden (55-58). In einer Fall-Kontroll-Studie mit 50 NF1-Patienten berichteten 62% der NF1-Patienten über Kopfschmerzbeschwerden und 54% über Migränebeschwerden, beide Werte waren in der

Kontrollgruppe mit jeweils 14% signifikant niedriger (59). Die Indikation für eine magnetresonanztomografische Untersuchung hängt von der Entwicklung der Symptome ab, ist jedoch bei Patienten mit gut behandelbaren Kopfschmerzen und unauffälligem neurologischen Status nicht nötig. Kopfschmerzen bei NF1-Patienten werden genauso wie in der Allgemeinbevölkerung behandelt (14). Weitere neurologische Manifestationen in Assoziation mit NF1 sind der Hydrozephalus sowie Schmerzen durch PNF (51).

1. 9. Kardiovaskuläre Manifestationen

Zu den kardiovaskulären Auffälligkeiten, die spezifisch für Patienten mit NF1 sind, gehören angeborene Herzfehler, Vaskulopathien und der arterielle Hypertonus. Neurofibromin ist entscheidend in der Entwicklung des Herzens und wird in den Endothelzellen und glatten Muskelzellen der Blutgefäße exprimiert (60). Kinder und Jugendliche mit NF1 haben im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung häufiger angeborene Herzfehler. Die Prävalenz liegt laut bisherigen Studien zwischen 2 und 27% und hängt stark von der Diagnostikmethode ab (61). Die Pulmonalklappenstenose ist der häufigste angeborene Herzfehler bei NF1-Patienten (60). Kongenitale Herzfehler können längerfristig hämodynamische Komplikationen zur Folge haben und das Risiko einer bakteriellen Endokarditis erhöhen. Eine bedeutende Rolle in der Vorbeugung dieser Komplikationen spielt die frühzeitige Diagnosestellung und Therapie (62). Die Vaskulopathie bei NF1-Patienten betrifft meistens die Nierenarterien. Ergebnisse aus einigen Studien haben bestätigt, dass die Nierenarterienstenose häufig zu Bluthochdruck führt, was ein weiterer kardiovaskulärer Befund bei NF1-Patienten ist (63). Die Hypertonie manifestiert sich oft in der Kindheit und jungem Erwachsenenalter. Eine weniger häufige Ursache von Bluthochdruck bei den NF1-Erkrankten ist das Phäochromozytom, das mit einer Prävalenz von 0,1 bis 1,5% vorkommt (60).

1. 10. Skelettale Auffälligkeiten

Knochenläsionen bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 sind ein häufiger Befund. Zu den häufigsten Veränderungen gehören Dysplasien der langen Röhrenknochen, die Keilbeinflügeldysplasie, die dystrophische Skoliose und die Makrozephalie (64). Die ersten zwei Charakteristika gehören zu den NIH-Diagnosekriterien für NF1. Dysplasien der langen Knochen

treten bei bis zu 5% der Kinder mit NF1 auf und betreffen meistens die Tibia. Diese Knochendysplasie führt bei Neugeborenen und Kleinkindern zu einer anterolateralen Verbiegung der Tibia, welche zur Verengung des Markkanals, zur Verdickung der Kortikalis und zu Frakturen führen kann (65). Diese Art von Dysplasien wird meistens erst bei den ersten Gehversuchen entdeckt, da es in dieser Zeit oft zu Frakturen der vorgeschädigten Tibia kommt und erst dann die Diagnose gestellt wird (66). Die Hälfte der Frakturen findet vor dem zweiten Lebensjahr statt (65). Aufgrund der ausbleibenden Heilung der Knochendysplasie entsteht häufig eine Pseudoarthrose, d.h. ein falsches Gelenk, das sich spontan oder nach einem Trauma bildet (66). Mithilfe von Knie-Fuß-Orthesen wird versucht, das Entstehen einer Pseudoarthrose aus einer Tibiaverbiegung zu verhindern. Eine alternative Therapie besteht in einem operativen Eingriff. Die Therapie einer Pseudoarthrose der Tibia ist oft sehr anspruchsvoll und kann mit einigen Komplikationen einhergehen (65). Die Keilbeinflügeldysplasie ist pathognomonisch für die NF1. Sie ist ein spezifischer Defekt der Orbitalplatte und des Stirnbeins, der durch eine Hypoplasie der Keilbeinflügel begleitet von einer Verbreiterung der Fossa cranii media charakterisiert ist. Diese kongenitale Dysplasie tritt unter den NF1-Patienten mit einer Prävalenz von 5 bis 10% auf. Die Diagnose erfolgt meistens mittels der klinischen Untersuchung, gefolgt von bildgebenden Verfahren (1). An NF1 erkrankte Kinder entwickeln oft eine Skoliose. Einige Studien haben beschrieben, dass eine Skoliose in 10–26% der NF1-Patienten auftritt (44). Dieser orthopädische Befund manifestiert sich häufig im Alter ab 10 Jahren. Dabei ist vorwiegend die Brustwirbelsäule betroffen. Die Skoliose wird in eine dystrophische und nicht-dystrophische Form eingeteilt. Die dystrophische Skoliose ist oft schnell progredient und geht mit einer schlechteren Prognose einher (67). Häufig treten bei dieser Form schwere, therapieresistente Deformitäten auf (67). Die nicht-dystrophische Skoliose bei NF1 ähnelt der juvenilen idiopathischen Skoliose, erstere tritt jedoch im Verlauf früher auf (68). Es sollten jährliche klinische Untersuchungen der Wirbelsäule bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 durchgeführt werden. In mildereren Fällen kann man versuchen, das Fortschreiten der Skoliose mithilfe eines Korsetts zu verhindern. Schwerwiegendere Fälle müssen mittels Korrekturoperationen behandelt werden (1). Kinder mit NF1 haben häufiger eine Makrozephalie. Laut Studienlage ist der Kopfumfang bei 29–45% der NF1-Patienten im Vergleich zum geschlechts- und altersspezifischen Durchschnitt um mindestens zwei Standardabweichungen vergrößert (7).



Abbildung 3. 6-jähriger NF1-Patient mit Tibiaverbiegung links.

1. 11. Endokrinologische Befunde

NF1-Erkrankte können an zahlreichen endokrinologischen Auffälligkeiten leiden, unter anderem an Kleinwuchs, vorzeitiger Pubertät, Adipositas und Vitamin-D-Mangel. Daten aus zahlreichen Studien haben ergeben, dass Patienten mit NF1 im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung niedrigere Serumkonzentrationen von 25-Hydroxy-Vitamin-D haben (69). Kleinwuchs ist ein seit langem bekanntes klinisches Merkmal von Kindern und Jugendlichen mit NF1. In vorherigen Studien trat Kleinwuchs sowohl bei Patienten mit normwertigen endokrinen Status, als auch bei solchen mit Wachstumshormonmangel auf (5). Zwischen 13 und 33% der NF1-Patienten sind minderwüchsig (70, 71). Ein weiterer endokrinologischer Befund ist die Pubertas praecox, also eine vorzeitige Geschlechtsreife. Eine Pubertas praecox tritt mit einer Prävalenz von 3% bei NF1-Patienten häufiger als in der Durchschnittsbevölkerung (0,6%) auf. Ein Zusammenhang mit der

frühzeitigen Reifung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse ist bekannt aus vorherigen Forschungen. Die vorzeitige Geschlechtsreife tritt überwiegend bei an Sehnervgliomen erkrankten NF1-Kindern auf (5).

1. 12. Risiko maligner Tumoren

NF1-Patienten haben ein erhöhtes Risiko, während ihres Lebens maligne Tumore zu entwickeln. Das Lebenszeitrisiko einer Krebserkrankung wird in Patienten mit Neurofibromen auf 59,6% geschätzt (72). Neben MPNST treten gehäuft Rhabdomyosarkome, Phäochromozytome, Glomustumoren und Stromatumoren des Gastrointestinaltraktes auf (44). Ungefähr 12% der Phäochromozytome entarten maligne (18).

1. 13. Fragestellung der Arbeit

Das Ziel dieser Dissertation ist das altersabhängige Auftreten der klinischen Merkmale der NF1 und deren Assoziation zu den molekulargenetischen Befunden zu untersuchen. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob aufgrund der Patientendaten im Kleinkindsalter prognostische Aussagen zum weiteren klinischen Verlauf in der Pubertät getroffen werden können.

2. Methodik

2.1. Kohortenbeschreibung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv klinische Daten von 250 Kindern und Jugendlichen mit diagnostizierter NF1 im Alter von 0 bis 18 Jahren erhoben, die im Zeitraum von 01.01.2016 bis 31.12.2017 im Sozialpädiatrischem Zentrum Neuropädiatrie der Charité Universitätsmedizin Berlin angebunden waren. Die Auswahl der Patienten erfolgte mittels Suchanfrage im elektronischen Informationssystem SAP®. Im Anschluss wurden die entsprechenden Patientenakten im Archiv des SPZ eingesehen. Zu den Einschlusskriterien für diese Arbeit gehörten: die Diagnose der NF1 nach den zum Zeitpunkt der Vorstellung aktuellen NIH-Diagnosekriterien für NF1 und Alter von 0 bis 18 Jahren während der Vorstellung im SPZ. Aus der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten, die nur einen Verdacht auf NF1 hatten (nur ein bestätigtes Diagnosekriterium bei fehlender genetischer Untersuchung) und deren Patientenakten im Archiv nicht auffindbar waren.

2.2. Erfassung der Patientendaten

Die Daten von 250 NF1-Patienten, die im Sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) Neuropädiatrie der Charité betreut wurden, wurden retrospektiv mit Hilfe des an der Charité benutzten elektronischen Informationssystem SAP® und den Patientenakten der Patienten, die in dem Zeitraum von 01.01.2016 bis 31.12.2017 im SPZ vorstellig waren, gesammelt. Es wurde ein Datenerhebungsbogen erstellt, der für jeden Patienten ausgefüllt wurde. Dieser Erfassungsbogen teilt sich in drei Hauptteile auf, den Initialbogen, den Bogen mit den klinischen Daten und den Bogen mit den Daten aus der Bildgebung. Zu dem Initialbogen gehören unter anderem die Patientenstammdaten, die sich aus Geschlecht, Geburtsdatum, Herkunft der Eltern, Datum bei der Erstvorstellung im SPZ und der Art der Diagnosesicherung zusammensetzen. Zu diesem Teil des Bogens gehört auch die Familienanamnese bezüglich weiterer Familienmitglieder mit NF1, deren molekulargenetischen Befunden sowie dem Vorkommen familiärer Tumorerkrankungen. Im Initialbogen wurden weiterhin die Schwangerschafts- und Geburtsanamnese mit folgenden Informationen erfasst: Alter der Eltern bei der Geburt des Patienten, Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum der Mutter in der Schwangerschaft, Geburtsmodus, Reifestadium, Körperlänge, Körpergröße und Kopfumfang des Neugeborenen mit den dazugehörigen Perzentilen (die nach

KiGGS 2003-2006 und Robert-Koch-Institut 2011 berechnet wurden), postnatale Adaptationsstörungen und ggf. weitere geburtliche Komplikationen. Im Initialbogen wurden auch die genetischen Befunde miterfasst. Dokumentiert wurde, ob der Patient eine molekulargenetische Untersuchung hatte und ob diese auffällig war. Des Weiteren wurden die Ergebnisse dieser Untersuchung, also die Mutationsart, ggf. das betroffene Exons und/oder Intron, sowie die genaue Mutation miterfasst. Falls molekulargenetische Befunde der Eltern oder Geschwister vorlagen, wurden diese nach demselben Schema wie bei den Patienten dokumentiert. Im zweiten Teil des Erfassungsbogens wurden alle klinischen Manifestationen der Patienten mit dem Alter bei Erstdiagnose erfasst. Dazu zählten unter anderem alle Ergebnisse der augenärztlichen, neurologischen und kardiologischen Untersuchungen und die ggf. erhaltenen Behandlungen. Zusätzlich wurden ausgewählte Laborwerte dokumentiert, unter anderem die Schilddrüsenwerte, Vitamin-D-Spiegel und Wachstumshormone. Der dritte Teil des Erfassungsbogens umfasste die bildgebende Diagnostik und die durchgeführten operativen Eingriffe. Die im Erhebungsbogen gesammelten Patientendaten wurden in eine speziell dafür erstellte Datenbank eingegeben, als eine Microsoft® Excel-Tabelle exportiert und anschließend in das Statistikprogramm IBM SPSS® Statistics 25 übertragen.

2.3. Statistische Auswertung

In dieser Arbeit handelt es sich um eine explorative Studie, in der nicht für multiples Testen adjustiert wird. Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm IBM SPSS® Statistics 25. Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit, sowie Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung dargestellt. Dabei ging es um die Darstellung der Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter, Erbgang der NF1, die unterschiedlichen Krankheitsmerkmale und das Alter bei deren Manifestation. Mit Hilfe von Kreuztabellen wurde die relative Häufigkeit der möglichen Einflussfaktoren auf die Entstehung der einzelnen klinischen Merkmale ermittelt und mittels Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit überprüft. Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test wurde verwendet um kontinuierliche Variablen zwischen zwei Gruppen zu vergleichen. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$ (zweiseitig) für alle statistischen Tests angesehen.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Dieser Abschnitt beginnt mit der deskriptiven Statistik des Patientenkollektivs gefolgt von den genetischen Befunden der NF1-Patienten. Anschließend werden die klinischen Manifestationen im Zusammenhang zum Alter bei Erstdiagnose beschrieben.

Im Zeitraum von 01.01.2016 bis 01.06.2018 wurden insgesamt 291 Patienten für diese Arbeit gescreent, von denen 41 aus der Studie ausgeschlossen wurden, da sie nur ein NIH-Diagnostikkriterium für die NF1 hatten oder die Verdachtsdiagnose nicht durch genetische Untersuchung bestätigt wurde. Die Datenanalyse der übrigen 250 Patienten wird in diesem Abschnitt der Arbeit dargestellt.

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Datensammlung betrug 10,6 Jahre (SD 4,9). Das Durchschnittsalter beim ersten Vorstellungstermin lag bei 3,3 Jahren (SD 3,9). Jungen (50%) und Mädchen (50%) wurden gleichmäßig repräsentiert. Insgesamt hatten 150 Patienten (60%) eine Spontanmutation im *NF1*-Gen und in 100 Fällen (40%) wurde die Erkrankung von einem Elternteil geerbt. Die familiäre NF1 wurde in 64 Fällen (25,6%) von der Mutter geerbt und in 36 Fällen (14,4%) vom Vater des Patienten. Bei insgesamt 47 (18,8%) der Erkrankten waren auch die Geschwister von der NF1 mitbetroffen.

Bei insgesamt 146 Patienten (58,4%) wurde die Diagnose NF1 klinisch gestellt und zusätzlich genetisch bestätigt. Bei 85 Kindern (34,0%) wurde die Diagnose nur mithilfe der klinischen Diagnostikkriterien gestellt, in 19 Fällen (7,6%) wurde der klinische Verdacht bei Vorliegen nur eines Diagnosekriteriums durch den molekulargenetischen Nachweis einer pathogenen *NF1*-Gen-Mutation bestätigt.

Tabelle 1. Vergleich wichtiger demographischer und klinischer Charakteristika zwischen Patienten mit klinischer und genetischer Diagnosestellung und Patienten mit ausschließlich klinischer Diagnosestellung

Variable	Diagnosestellung klinisch und genetisch	Diagnosestellung nur klinisch	p-Wert
Anzahl der Patienten	146	85	-
Alter der Patienten*	10,8 (4,9)	11,3 (4,7)	0,461
Geschlechtsverteilung			0,747
-männlich	75 (51%)	41 (48%)	
-weiblich	71 (49%)	44 (52%)	
Erbgang			0,009
-familiär	52 (36%)	46 (54%)	
-Neumutation	94 (64%)	39 (46%)	
CALF	138 (95%)	75 (88%)	0,143
Freckling	135 (92%)	68 (80%)	0,010
Kutane/subkutane NF	77 (53%)	36 (42%)	0,166
PNF	67 (46%)	33 (39%)	0,564
Lischknötchen	47 (32%)	24 (28%)	0,443
Tibiaverbiegung	4 (2,7%)	3 (3,5%)	1,000
Optikusgliom	28 (19%)	14 (17%)	0,809

*dargestellt ist der Mittelwert (Standardabweichung)

Die oben dargestellte Tabelle 1 vergleicht die Patientengruppen, deren Diagnose sowohl klinisch als auch genetisch bestätigt wurde mit denen, deren Diagnose nur anhand der klinischen Kriterien gestellt wurde. Zur statistischen Auswertung wurde der Chi-Quadrat-Test und der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test benutzt. Die meisten Patientencharakteristika und klinischen Merkmale der NF1 haben sich in beiden Patientengruppen nicht signifikant unterschieden. Aus der Tabelle lässt sich erkennen, dass in unserer Patientenkohorte bei den ausschließlich klinisch gestellten Diagnosen der Erbgang signifikant häufiger familiär vererbt wurde.

Insgesamt 77% aller Mütter der Patienten waren kaukasisch, gefolgt von türkischer (6%) und arabischer (5%) Abstammung. Zu den restlichen 12% gehören unter anderem Mütter afrikanischer und asiatischer Ethnie. Die Herkunft der Väter unserer Kohorte ist prozentuell ähnlich aufgeteilt wie die der Mütter, mit leichten Unterschieden. Der Anteil an Kaukasier lag bei 71%, gefolgt von türkischer Ethnie mit 7% und jeweils 4% arabischer und afrikanischer Abstammung. Zu den restlichen 14% gehörten unter anderem Asiaten und Lateinamerikaner. Die Schwangerschaftsanamnese wurde ebenfalls mit dem Initialbogen erfasst. Das Durchschnittsalter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt der Erkrankten betrug 30,5 Jahre (SD 5,8) und des Vaters 35,0 Jahre (SD 7,7). Das Reifestadium der Neugeborenen NF1-Patienten war wie folgt aufgeteilt: 86% Reifgeborene, 8% Frühgeborene und bei den übrigen 6% war keine Angabe zu finden. Die meisten Patienten (62%) wurden spontan geboren. Achtzehn Prozent der Kinder wurden durch eine primäre Sectio entbunden und 13% mittels sekundärer Sectio. Bei 8% der Patienten war der Geburtsmodus unbekannt. 5,6 % der Mütter haben angegeben, in der Schwangerschaft geraucht zu haben. Insgesamt haben 1,6% der Mütter angegeben, Alkohol während der Schwangerschaft konsumiert zu haben und eine Mutter (0,4%) hat Drogenkonsum angegeben. In 28 Fällen (11,2%) wurde eine Tumoranamnese bei den Verwandten ersten Grades des Patienten dokumentiert. Die Väter waren von dem Tumorbefall in 9 Fällen (3,6%) betroffen (3 von ihnen hatten die Diagnose NF1). Bei insgesamt 14 Müttern (5,6%), von denen 11 NF1 hatten, war ein Tumor in der Vorgeschichte dokumentiert. Fünf Geschwisterkinder (2%), von denen 4 von NF1 betroffen waren, hatten eine positive Tumoranamnese.

3.2. Genetische Befunde

Eine genetische Testung auf Mutationen im *NF1*-Gen wurde bei 180 Patienten durchgeführt. Eine pathogene Mutation wurde bei 141 Kindern und Jugendlichen (78,3%) beschrieben, eine zum Zeitpunkt der Datenerhebung unklassifizierte Variante trat in 20 Fällen (11,1%) auf. Ein unauffälliger genetischer Befund zeigte sich in den restlichen 19 Fällen (10,6%). Bei diesen konnte die Diagnose der NF1 jedoch klinisch gestellt werden. Pathogene Mutationen verteilten sich wie folgt: 58 intragene Deletionen, 58 Nonsense-Mutationen, 35 Splice-Mutationen, 31 Frameshift-Mutationen, 18 Missense-Mutationen, 6 Duplikationen, 6 Gesamtgendeletionen und 3 Insertionen. Bei einem Patienten konnte mehr als eine Mutationsart nachgewiesen werden. Die Mutationen waren gleichmäßig im ganzen *NF1*-Gen verteilt, mit der größten Mutationsanzahl auf den Exons 21 und 29.

NF1 Gen: Struktur und Mutationen

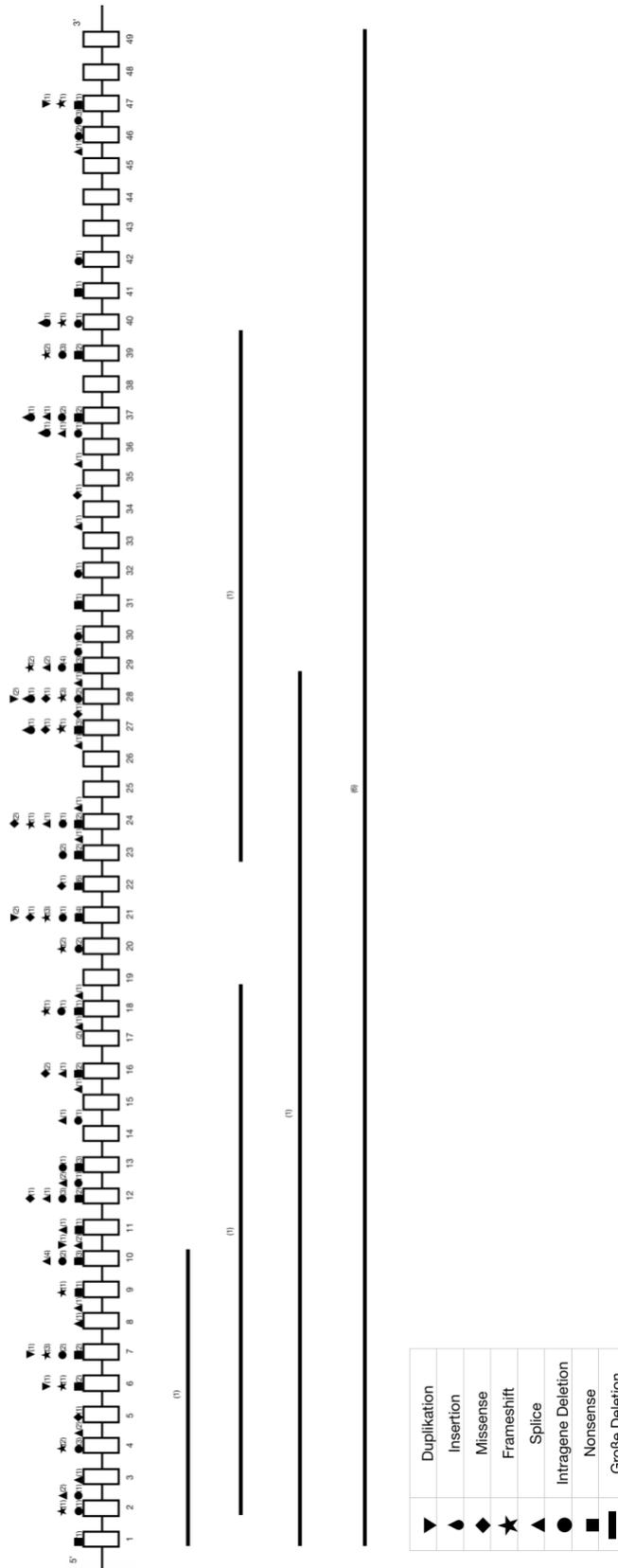


Abbildung 4. *NF1*-Gen: Struktur und Mutationen. Jedes Kästchen stellt ein Exon und jede Linie ein Intron dar, große intragene Deletionen sind als solide Linien unterhalb der Graphik dargestellt. Diese sind nicht maßstäblich gezeichnet.

NF1-Erkrankte mit der Mutation c.2970_2972delAAT (2 Patienten) hatten keine Neurofibrome, übereinstimmend mit bisheriger Studienlage. Patienten mit einer Missense-Mutation im *NF1*-Gen hatten eine signifikant niedrigere Inzidenz von Lischknötchen im Vergleich zu Individuen mit anderen Mutationsarten des *NF1*-Gens (Missense-Mutation und Lisch-Knötchen = 4,2%; andere Mutationsart und Lisch-Knötchen = 95,8%; Chi-Quadrat-Test, $\chi^2 = 9,124$, $p < 0,010$). Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Inzidenz von multiplen Neurofibromen und PNF zwischen Patienten mit Missense-Mutationen und anderen Mutationsarten festgestellt werden (Chi-Quadrat-Test, $p > 0,05$). In unserer Kohorte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den klinischen Manifestationen (insbesondere dem Auftreten von kutanen Neurofibromen, PNF oder Sehnahngliomen) der Patienten mit *NF1*-Gesamtdeletionen und anderen Mutationsarten.

3.3. Hautbefunde

In der Tabelle 2 sind die kutanen Manifestationen in unserer Kohorte dargestellt. Die häufigsten Manifestationen sind die CALF und das Freckling, die zu den NIH-Diagnosekriterien gehören. Die CALF traten bei insgesamt 230 Patienten (92%) auf. Es erfolgte die Aufteilung dieser Patienten in zwei Altersklassen: von 1 bis 7 Jahren und die über 7-jährigen, sodass in der unten dargestellten Tabelle nur die NF1-Patienten in der Altersspanne von 1 bis 7 Jahren aufgeführt wurden. Beachtenswert ist der relativ hohe Anteil von jeweils ungefähr einem Zehntel der Patienten mit Hämangiomen und/oder Xanthogranulomen, die durchschnittlich vor dem zweiten Lebensjahr diagnostiziert wurden. Diese Merkmale traten in unserer Kohorte deutlich früher auf als das Freckling. Die statistische Analyse zeigte, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Naevus anaemicus und der Manifestation von kutanen Neurofibromen besteht (Naevus anaemicus mit kutanen Neurofibromen: 14%; Naevus anaemicus ohne kutane Neurofibrome: 11,6%; Chi-Quadrat-Test, $\chi^2 = 9,647$, $p < 0,002$). In Abbildung 2 ist ein Patient mit CALF und Naevus anaemicus gezeigt.

Tabelle 2. Kutane Manifestationen

Manifestation	Häufigkeit	Prozent	Durchschnittsalter bei Erstdiagnose in Jahren*
≥ 6 CALF	223	89,2 %	1,9 (1,9)
Axilläres oder inguinales Freckling	207	82,8 %	3,8 (2,7)
Naevus anaemicus	64	25,6 %	5,3 (4,5)
Hämangiom	26	10,4 %	1,5 (2,4)
JXG	23	9,2 %	1,9 (1,8)
Lymphangiom	0	0 %	-

*dargestellt ist der Mittelwert (Standardabweichung)



Abbildung 5. 7-jähriger NF1-Patient mit CALF am rechten Arm und Naevus anaemicus intermamillär (schwarze Pfeile).

3.4. Neurofibrome

Die Tabelle 3 gibt einen Überblick über das Auftreten von Neurofibromen in unserem Patientenkollektiv. PNF, aufgeteilt in interne und externe PNF, sind am häufigsten. In unserer Patientenkohorte hatten von insgesamt 250 Kindern und Jugendlichen 105 Patienten PNF (42,0%), 96 hatten kutane Neurofibrome (38,4%) und 62 subkutane Neurofibrome (24,8%). Das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose der kutanen Neurofibrome betrug 6,5 Jahre (SD 3,6), bei den subkutanen Neurofibromen 7,5 Jahre (SD 4,5) und bei den PNF 6,4 Jahre (SD 4,2). Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Frequenz der Neurofibrome und dem Geschlecht gefunden (Chi-Quadrat-Test; $p > 0,05$).

Tabelle 3. Neurofibrome

Neurofibrome	weiblich	männlich	Alle Patienten
kutan	20,8%	17,6%	38,4%
subkutan	12,4%	12,4%	24,8%
plexiform	23,6%	18,4%	42,0%
- intern	8,8%	5,6%	14,4%
- extern	18,4%	15,6%	34,0%

Insgesamt gaben 28 Patienten (11,2%) Juckreiz (der nicht mit atopischer Dermatitis im Zusammenhang stand) an, welcher in einem durchschnittlichen Alter von 6,6 Jahren (SD 4,3) aufgetreten war. Der Zusammenhang zwischen dem Juckreiz und Auftreten von kutanen Neurofibromen wurde mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests analysiert, welcher sich als signifikant erwies (Kutane Neurofibrome mit Juckreiz: 15,6 %; Kutane Neurofibrome ohne Juckreiz: 7,1%; Chi-Quadrat-Test, $\chi^2 = 4,566$, $p = 0,033$). Durch die statistische Datenanalyse wurde ebenfalls gezeigt, dass Patienten mit kutanen oder subkutanen Neurofibromen signifikant häufiger PNF hatten (Kutane Neurofibrome mit PNF: 67,7%; Kutane Neurofibrome ohne PNF: 32,3%; Chi-Quadrat-Test, $\chi^2 = 42,283$, $p < 0,001$. Subkutane Neurofibrome mit PNF: 75,8%; Subkutane Neurofibrome ohne PNF: 24,2%; Chi-Quadrat-Test, $\chi^2 = 38,681$, $p < 0,001$).

Das unten dargestellte Diagramm (Abbildung 6) zeigt die Häufigkeitsverteilung der internen PNF in den häufigsten Lokalisationen. Aus der Grafik geht hervor, dass die meisten internen PNF in den Halsweichteilen (16/84; 19,0%) und spinal oder paraspinal (16/84; 19,0%) lokalisiert waren. Die Daten für das Diagramm wurden anhand von MRT-Befunden erhoben.

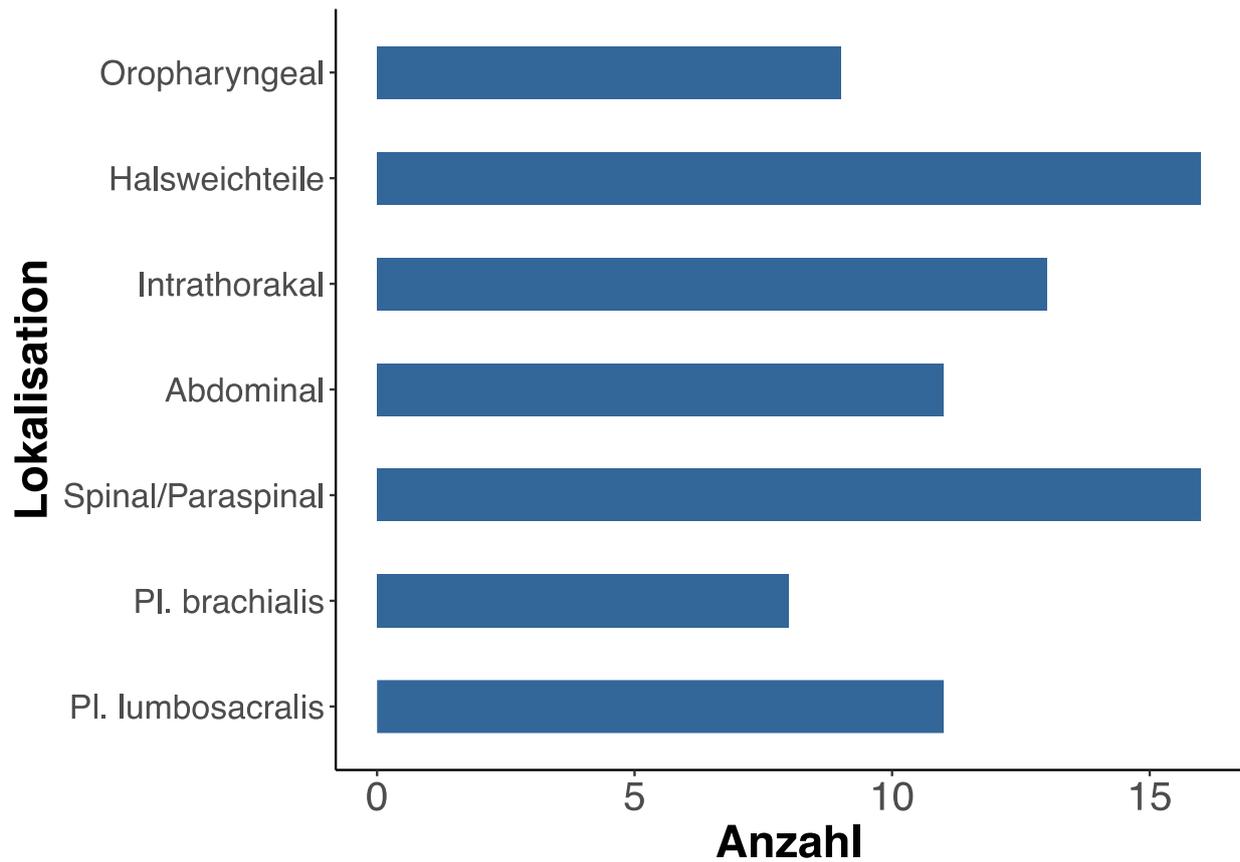


Abbildung 6. Lokalisation von internen PNF; n=84.

Das folgende Balkendiagramm stellt die Häufigkeitsverteilung der häufigsten Lokalisationen der externen PNF dar. Aus dem Diagramm geht hervor, dass die meisten externen PNF am Rumpf (48/141; 34,0%) und in der sakralen oder glutealen Region (21/141; 14,9%) lokalisiert waren. Diese Befunde wurden anhand der klinischen Untersuchung erhoben.

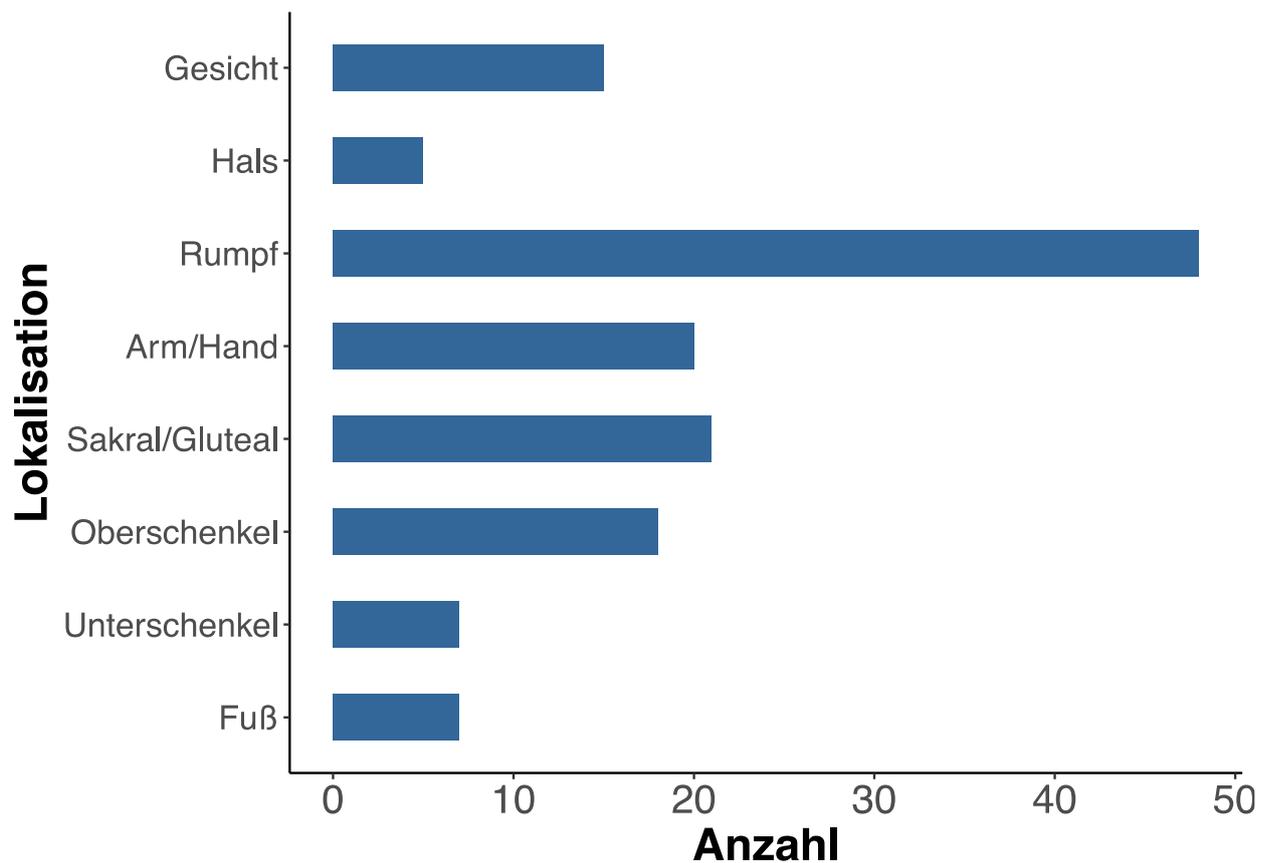


Abbildung 7. Lokalisation von externen PNF; n=141.

Von den 105 Patienten, bei denen PNF diagnostiziert wurden, wurden 25 einer operativen Entfernung unterzogen. Am häufigsten (9/25; 36,0%) wurden die PNF am Kopf operiert, gefolgt vom Hals (7/25; 28,0%) und den Beinen (4/25; 16,0%). Seltener entfernt wurden PNF an den Armen (3/25; 12,0%) und dem Thorax (3/25; 12,0%). Einer operativen Entfernung von intraabdominellen PNF unterzogen sich zwei Patienten und im Bereich des Beckens ein Patient. Bei keinem unserer Patienten wurde ein MPNST diagnostiziert.

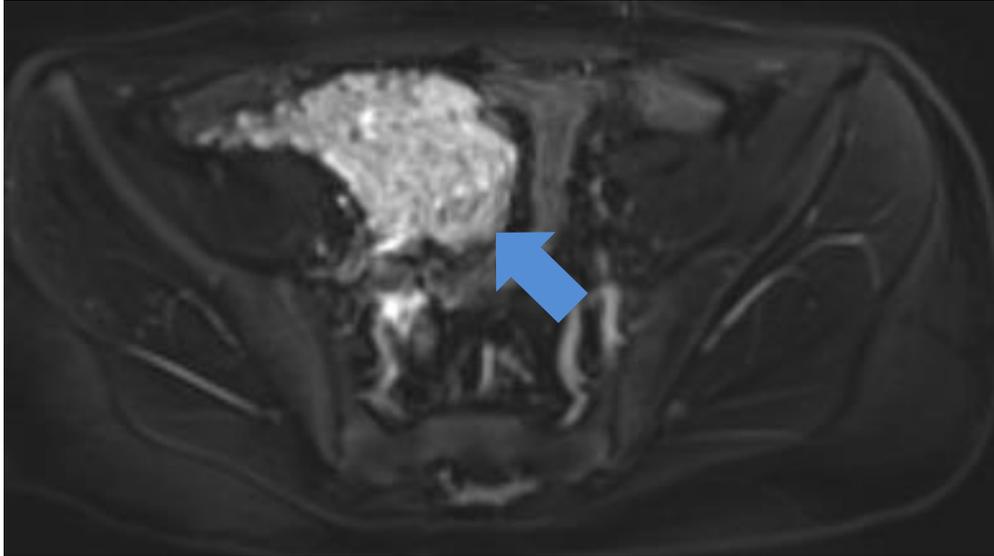


Abbildung 8. Axiales MRT in T2-Wichtung eines NF1-Patienten mit abdominalem PNF (blauer Pfeil).

3.5. Neurologische Auffälligkeiten

Der obere Teil der Tabelle 4 fasst die neurologischen Symptome, die in unserer Kohorte aufgetreten sind, und das entsprechende Durchschnittsalter bei Erstmanifestation zusammen. Schwindel und Anfallsleiden waren die frühesten neurologischen Symptome, die im Durchschnittsalter von 5,9 Jahren auftraten. Hervorzuheben ist, dass Kopfschmerzen am häufigsten und vorwiegend bei Schulkindern vorkamen. Der untere Teil der Tabelle stellt die neurologischen Befunde dar, die während der klinisch-neurologischen Untersuchung im Rahmen der Sprechstunde im SPZ erfasst wurden. Zu betonen ist hier der hohe Anteil an muskulärer Hypotonie bei Kindern und Jugendlichen mit NF1. Ein Viertel der Patienten hatte Koordinationsprobleme.

Tabelle 4. Neurologische Auffälligkeiten

Symptome und Zeichen	Häufigkeit	Prozent	Durchschnittsalter bei Erstdiagnose in Jahren*
Kopfschmerzen	95	38%	8,0 (3,5)
Übelkeit	42	16,8%	7,4 (4,3)
Epilepsie	10	4%	5,9 (4,5)
Schwindel	8	3,2%	5,9 (0,6)
Koordinationsprobleme	63	25,2%	-
Sensibilitätsstörungen	12	4,8%	-
Extrapyramidale Zeichen	2	0,8%	-
Muskeltonus			
-hypoton	182	72,8%	-
-hyperton	1	0,4%	-
Muskeltrophik			
-hypotroph	5	2,0%	-
-hypertroph	2	0,8%	-
Muskelkraftminderung	13	5,2%	-
Gangstörung	30	12,0%	-
Hirnnervenbefunde	18	7,2%	-

*dargestellt ist der Mittelwert (Standardabweichung)

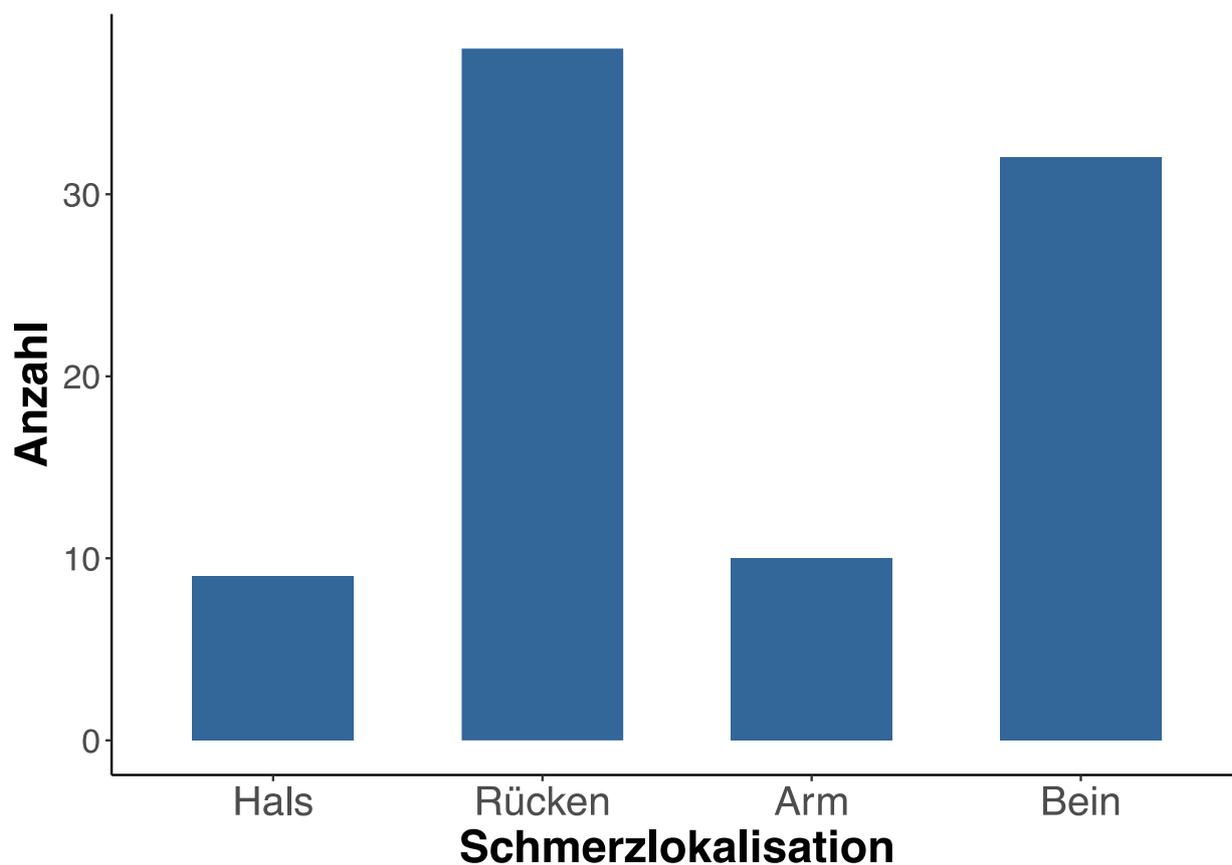


Abbildung 9. Lokalisation von Schmerzen; n=92.

Außer den in der Tabelle 4 zusammengefassten neurologischen Befunden wurden neben Kopfschmerzen auch Schmerzen anderer Lokalisationen im Datenerhebungsbogen erfasst. Diese sind in der Abbildung 9 dargestellt. Es zeigte sich, dass die meisten Patienten (38/250; 15,2%) Rückenschmerzen im durchschnittlichen Alter von 10,4 Jahren (SD 3,4) hatten, gefolgt von Beinschmerz bei 32 Patienten (12,8%) im durchschnittlichen Alter von 7,6 Jahren (SD 4,0). Weniger häufig haben die Kinder über Armschmerzen (10/250; 4,0%) im durchschnittlichem Alter von 10 Jahren (SD 4,4) und Nackenschmerzen (9/250; 3,6%) im durchschnittlichen Alter von 8,7 Jahren (SD 3,5) geklagt. Die im Folgenden abgebildete Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der statistischen Analyse mittels Chi-Quadrat-Test. Die Häufigkeitsverteilungen ausgewählter neurologischer Befunde in der Gruppe von NF1-Patienten ohne spinale PNF und der Gruppe von NF1-Patienten mit spinalen PNF (mittels spinalem MRT diagnostiziert) wurden verglichen und die jeweiligen p-Werte dargestellt.

Tabelle 5. Schmerzen und neurologische Störungen in Patienten mit und ohne spinalen PNF

Befund	NF1-Patienten ohne spinale PNF, n=229	NF1-Patienten mit spinalen PNF, n=21	p-Wert
Nackenschmerz	8/229 (3,5%)	2/21 (9,5%)	0,177
Rückenschmerz	26/229 (11,4%)	12/21 (57,1%)	0,001
Armschmerz	6/229 (2,6%)	4/21 (19,0%)	0,001
Sensibilitätsstörung	9/229 (3,9%)	3/21 (14,3%)	0,034
Koordinationsstörung	56/229 (24,5%)	7/21 (33,3%)	0,370

Aus der Tabelle 5 ist ersichtlich, dass signifikant mehr NF1-Patienten mit spinalen PNF Rückenschmerzen, Armschmerzen und Sensibilitätsstörungen hatten als Patienten ohne spinale PNF. Nackenschmerzen und Koordinationsstörungen waren nicht signifikant mit dem Vorliegen spinaler PNF assoziiert.

3.6. Ophthalmologische Befunde

Tabelle 6 stellt die Befunde aus augenärztlichen Untersuchungen bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 in unserer Studie dar. Die Choroidea-Auffälligkeiten, die in den revidierten Diagnostikkriterien der NF1 von 2021 aufgenommen wurden, wurden hier nicht mitberücksichtigt. Eine Hyperopie war der im Durchschnitt früheste ophthalmologische Befund, der in der augenärztlichen Untersuchung festgestellt wurde. Im Schnitt trat diese im Alter von fünf Jahren auf und war auch der häufigste ophthalmologische Befund, gefolgt von Lischknötchen.

Tabelle 6. Ophthalmologische Befunde

Befund	Häufigkeit	Prozent	Durchschnittsalter bei Erstdiagnose in Jahren*
Lischknötchen	72	28,8%	6,6 (3,7)
Optikusatrophie	14	5,6%	8,4 (3,9)
Exophthalmus	9	3,6%	7,7 (4,2)
Glaukom	2	0,8%	14,0 (1,4)
Katarakt	1	0,4%	14,0 (-)
Nystagmus	9	3,6%	8,3 (4,2)
Strabismus	68	27,2%	5,5 (4,0)
Hyperopie	87	34,8%	5,0 (2,6)
Myopie	19	7,6%	8,2 (3,7)
Amblyopie	20	8,0%	6,7 (4,0)
Anisometropie	46	18,4%	5,9 (3,8)
Astigmatismus	51	20,4%	5,9 (3,7)
Visusminderung	54	21,6%	-

*dargestellt ist der Mittelwert (Standardabweichung)

Sehbahngliome kamen in unserem Patientenkollektiv mit einer Prävalenz von 29,2% (42 Fälle) bei jenen NF1-Patienten, die eine kraniale MRT-Untersuchung erhielten (144 Patienten), vor. Bezogen auf die Gesamtkohorte wurde bei 16,8% aller NF1-Patientin ein Sehbahngliom diagnostiziert. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose des Sehbahnglioms durch cMRT lag bei 6,2 Jahren (SD 3,8). Die statistische Datenanalyse zeigte erwartungsgemäß, dass Patienten mit Sehbahngliomen signifikant häufiger Visusminderung (definiert als Minderung des Visus um mindestens 0,2 Dioptrien) in der ophthalmologischen Untersuchung hatten, als Patienten ohne nachgewiesene Sehbahngliome (Patienten mit Sehbahngliomen und Visusminderung: 54,0%; Patienten ohne Sehbahngliome mit Visusminderung: 30,4%; Chi-Quadrat-Test, $\chi^2 = 7,5384$, $p < 0,006$). Zehn Patienten mit diagnostizierten Sehbahngliomen hatten Behandlungsbedarf und bekamen Chemotherapie. Aus der statistischen Analyse ist zu entnehmen, dass Patienten mit Sehbahngliomen signifikant häufiger eine Atrophie des Sehnervs in der ophthalmologischen Untersuchung aufweisen (Sehbahngliom mit Atrophie des Sehnervs: 31,0%; Sehbahngliom ohne Atrophie des Sehnervs: 69,0%; Chi-Quadrat-Test, $\chi^2 = 61,377$, $p < 0,001$). In der unten dargestellten Tabelle 7 wurden weitere klinische Befunde in Zusammenhang mit dem Auftreten von Sehbahngliomen dargestellt. Zur statistischen Auswertung wurde der Chi-Quadrat-Test benutzt. Aus der Tabelle 7 geht hervor, dass sich in unserer Kohorte kein signifikanter

Zusammenhang zwischen den klinischen Merkmalen Pubertas praecox, Kopfschmerzen, Epilepsie und Makrozephalie und dem Auftreten von Sehbahn gliomen zeigte (Chi-Quadrat-Test, $p > 0,05$).

Tabelle 7. Klinische Symptome bei Patienten mit radiologisch bestätigtem Sehbahn gliom

Befund	NF1-Patienten ohne Sehbahn gliome, n=102	NF1-Patienten mit Sehbahn gliomen, n=42	p-Wert
Pubertas praecox	3/102 (2,9%)	1/42 (2,4%)	0,852
Kopfschmerzen	54/102 (52,9%)	22/42 (52,4%)	0,951
Epilepsie	7/102 (6,9%)	2/42 (4,8%)	0,636
Makrozephalie	26/102 (25,5%)	12/42 (28,6%)	0,703
Visusminderung	31/102 (30,4%)	23/42 (54,0%)	0,006

Das unten aufgeführte Balkendiagramm (Abbildung 10) stellt die Verteilung der Lokalisation der Sehbahn gliome: der Sehnerv (20/42; 47,6%), das Chiasma (4/42; 9,5%), die Sehbahn (0/42; 0%), Sehnerv mit Chiasma (7/42; 14,9%) und Sehnerv mit Chiasma und Sehbahn (11/42; 26,1%).

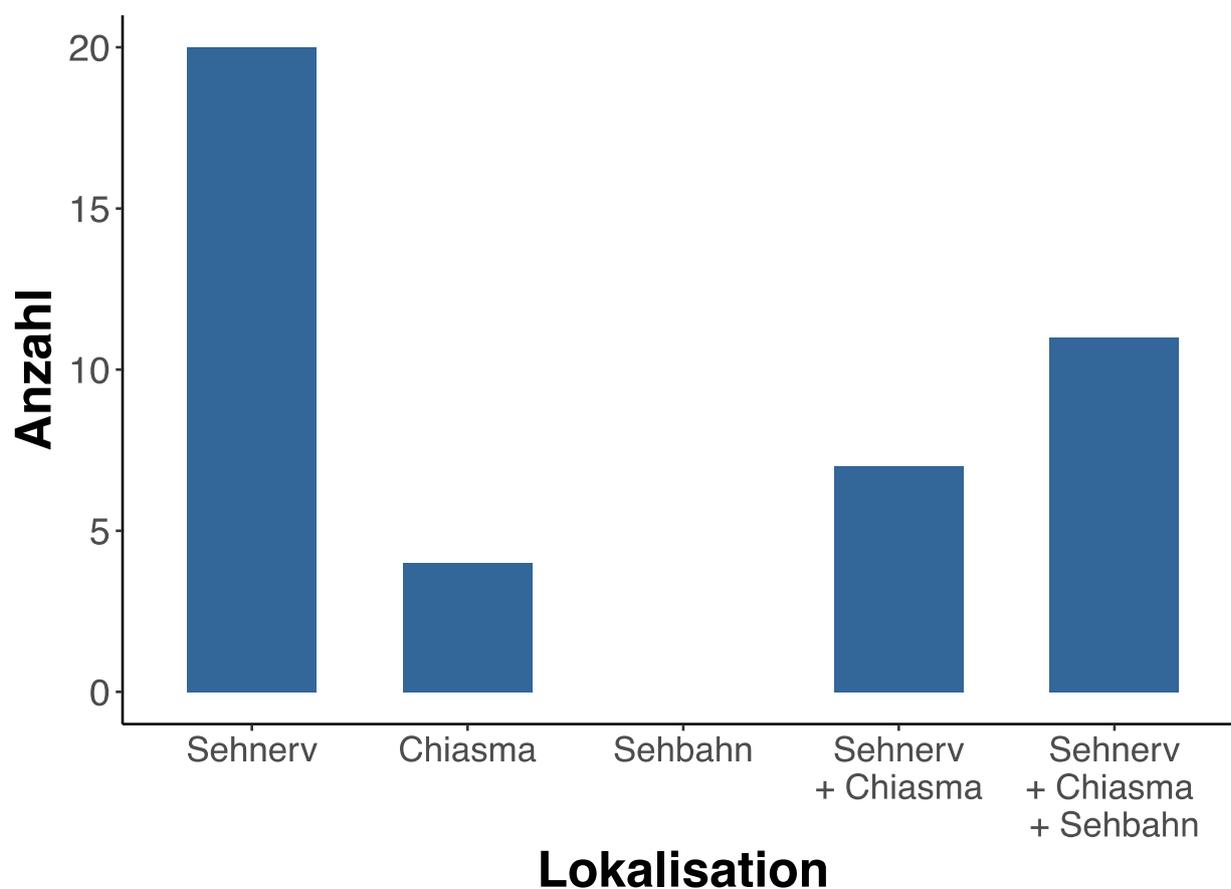


Abbildung 10. Lokalisation von Sehbahn gliomen; n=42.

3.7. Endokrinologische Befunde

Tabelle 8 zeigt die endokrinologischen Manifestationen bei den NF1-Patienten unserer Studie. Hochwuchs manifestierte sich im durchschnittlichen Alter von 4,3 Jahren (SD 4,7). Was in der Tabelle besonders heraussticht ist der hohe Anteil an Patienten mit Vitamin-D-Mangel und Kleinwuchs, die durchschnittlich um das 7 Lebensjahr diagnostiziert wurden. Hochwuchs war statistisch signifikant mit pathologischen IGF1-Werten assoziiert (auffällige IGF1-Werte bei Patienten mit Hochwuchs: 50%; auffällige IGF1-Werte bei Patienten ohne Hochwuchs: 2,8%; Chi-Quadrat-Test, $\chi^2 = 19,8$, $p < 0,001$). Der Zusammenhang zwischen den endokrinologischen Befunden und dem Auftreten von Sehbahn gliomen im cMRT wurde ebenfalls getestet. Es zeigten sich keine signifikanten Assoziationen zwischen den endokrinologischen Befunden und dem Auftreten von Sehbahn gliomen, insbesondere kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hochwuchs oder Pubertas praecox mit Sehbahn gliomen im Chiasma (Chi-Quadrat-Test, $p > 0,05$). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und dem Auftreten von dermalen Neurofibromen in unserer Kohorte (Chi-Quadrat-Test, $p > 0,05$).

Tabelle 8. Endokrinologische Befunde

Manifestation	Häufigkeit	Prozent	Durchschnittsalter bei Erstdiagnose in Jahren*
Kleinwuchs	26	10,4%	7,5 (5,4)
Hochwuchs	5	2%	4,3 (4,7)
Hypothyreose	5	1,6%	9,0 (3,5)
Hyperthyreose	0	-	-
Pubertas praecox	4	1,6%	8,8 (0,5)
Adipositas	15	6%	8,4 (5,1)
Vitamin-D-Mangel	162	64,8%	7,2 (4,1)

*dargestellt ist der Mittelwert (Standardabweichung)

Kleinwuchs ist definiert als Körpergröße < 3. Perzentile und Hochwuchs, als Körpergröße >97. Perzentile der gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Durchschnittsbevölkerung.

3.8. Skelettale Auffälligkeiten

Tabelle 9 gibt Auskunft über die skelettalen Manifestationen der NF1-Patienten unserer Studie. Eine Tibiaverbiegung war die früheste knöcherne Auffälligkeit bei Kindern mit NF1 und wurde im Durchschnittsalter von zwei Jahren diagnostiziert. Von den sieben Patienten mit Tibiaverbiegung erlitten vier eine Fraktur, davon drei mit Entwicklung einer Pseudoarthrose. Bei zwei Patienten mit Tibiaverbiegung lag zusätzlich eine Verbiegung der Fibula vor. Von den insgesamt 250 Patienten wurde in 47 Fällen die Diagnose einer Skoliose klinisch gestellt. Das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose betrug 9,8 Jahre (SD 3,8). Bei 27 Kindern wurde die Diagnose röntgenologisch bestätigt, das sind 57,4% der Patienten mit klinischer Skoliose-Diagnose. Fünf der Kinder mit Skoliose wurden mit einem Korsett im durchschnittlichen Alter von 8,8 Jahren (SD 3,3) behandelt. Sechs Kinder wurden im Durchschnittsalter von 9,5 Jahren (SD 3,4) operativ behandelt. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den männlichen und weiblichen Patienten in Bezug auf Auftreten der Skoliose und ihrer Therapie.



Abbildung 11. 11-jährige NF1-Patientin mit dystropher Skoliose.

Tabelle 9. Skelettale Befunde

Manifestation	Häufigkeit	Prozent	Durchschnittsalter bei Erstdiagnose in Jahren*
Tibiaverbiegung	7	2,8%	2,5 (5,2)
Tibiafraktur	4	1,6%	3,5 (3,7)
Pseudarthrose der Tibia	3	1,2%	5 (3)
Tibiaverbiegung: Orthesen	5	2%	2 (0)
Tibiaverbiegung: Operation	3	1,2%	6,7 (3,2)
Makrozephalie	56	22,4%	4,8 (3,7)
Skoliose, klinisch	47	18,8%	9,8 (3,8)
Trichterbrust	103	41,2%	-
Rippenverbiegung	4	1,6%	-
Wirbelkörperdestruktion	3	1,2%	-
Keilbeinflügeldysplasie	0	0%	-

*dargestellt ist der Mittelwert (Standardabweichung)

Makrozephalie ist definiert als Kopfumfang >97. Perzentile der gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Durchschnittsbevölkerung.

3.9. Kardiovaskuläre Manifestationen

Auffälligkeiten in der echokardiographischen Untersuchung wurden bei 97 (39,9%) von den 243 Patienten, die eine Echokardiografie bekommen haben, gefunden. Die unten aufgeführte Tabelle 10 stellt die kardiologischen Manifestationen in unserer Kohorte dar. Die Pulmonalklappenstenose wurde im Durchschnittsalter von 2,4 Jahren (SD 3,6) als erste kardiologische Auffälligkeit diagnostiziert. Eine milde Trikuspidalklappeninsuffizienz wurde in 53 Fällen diagnostiziert und bei einem Patienten trat eine moderate Insuffizienz auf. Die häufigste Stenose war die Pulmonalklappenstenose mit einer Häufigkeit von 10 milden Fällen und einem moderaten Fall. Ein persistierendes Foramen ovale wurde bei 20 Patienten (8,0%) festgestellt. Aus den EKG-Befunden geht hervor, dass 18 Patienten (7,2%) eine Sinusarrhythmie hatten, 7 (2,8%) bradykard waren und bei 7 Patienten (2,8%) ein ektopter Rhythmus bestand. Unter den 250 Patienten wurden bei insgesamt 17 Fällen (6,8%) im durchschnittlichen Alter von 7,4 Jahren (SD 4,5), anhand von Perzentilen des “4th Report on Hypertension in Children and Adolescents” der *American Heart Association*, erhöhte Blutdrücke gemessen.

Tabelle 10. Kardiologische Befunde

Manifestation	Häufigkeit	Prozent	Durchschnittsalter bei Erstdiagnose in Jahren*
Mitralklappeninsuffizienz I°	55	22,6%	7,3 (3,7)
Mitralklappenstenose	0	-	-
Pulmonalklappeninsuffizienz I°	7	2,8%	6,4 (4,7)
Pulmonalklappenstenose I-II°	11	4,5%	2,4 (3,6)
Aortenklappenstenose I°	4	1,6%	3,3 (4,3)
Trikuspidalklappeninsuffizienz I-II°	54	22,2%	6,3 (3,5)
Aortenklappeninsuffizienz I°	3	1,2%	10,3 (6,4)

*dargestellt ist der Mittelwert (Standardabweichung)

4. Diskussion

4.1. Einleitung der Diskussion

Entsprechend den Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit soll in diesem Abschnitt das klinische Krankheitsbild der NF1 bei Kindern und Jugendlichen und dessen Assoziation zum Manifestationsalter und den genetischen Befunden diskutiert werden. Zunächst werden die Merkmale der NIH-Diagnostikkriterien in unserer Patientenkohorte in Bezug auf Häufigkeiten und Alter bei Erstdiagnose mit der Literatur verglichen und Unterschiede unserer Kohorte zu den Literaturangaben diskutiert. Anschließend werden die Krankheitsmerkmale der NF1 erläutert, die nicht zu den NIH-Diagnostikkriterien gehören und deren Alter bei Erstmanifestation analysiert. In diesem Abschnitt werden auch die zusätzlichen Krankheitscharakteristika diskutiert, welche eine frühzeitigere Diagnosestellung bei Kleinkindern ermöglichen könnten. Abschließend erfolgt im letzten Absatz eine kritische Diskussion der Stärken und Limitierungen der Arbeit. Zudem soll die Bedeutung der Arbeit und die sich daraus ableitenden diagnostischen Empfehlungen erläutert werden.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

Das Ziel dieser Arbeit ist, die häufigsten klinischen Auffälligkeiten der NF1 im Zusammenhang mit dem Alter bei Erstdiagnose der Manifestation zu bestimmen, um eine frühere Diagnosestellung zu gewährleisten und somit Behandlungsoptionen rechtzeitig zu ermöglichen. Tabelle 11 gibt Auskunft über die NIH-Diagnostikkriterien der NF1 von 1993 und die jeweilige Altersspanne bei deren Diagnosestellung in unserer Kohorte im Vergleich zu Angaben in der Literatur. Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die Altersspanne zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der jeweiligen Kriterien und deren Häufigkeit größtenteils mit der Literatur übereinstimmen (9, 73). In unserem Patientenkollektiv traten CALF vorwiegend in einer Altersspanne von einem Jahr bis knapp über 7 Jahren auf, was mit der aktuellen Literatur übereinstimmt. Der Prozentsatz an Patienten, bei denen die Manifestation auftrat ist mit 92% etwas niedriger als in anderen Studien. In der Arbeit tritt die Erstmanifestation von Freckling ab einem Alter von einem Jahr auf, früher als es bisher beschrieben wurde. Kutane und subkutane Neurofibrome erschienen bei unserem Patientenkollektiv etwas früher und die Frequenz ist niedriger im Vergleich zu anderen Studien. Als mögliche Erklärung für dieses Ergebnis kann man die Tatsache annehmen, dass diese

Merkmale meistens während der Adoleszenz das erste Mal auftreten und deswegen viele von unseren Patienten diese zum Zeitpunkt der Datensammlung noch gar nicht entwickelt haben. Die Häufigkeit bei Erstdiagnose der PNF liegt in unserer Kohorte bei 40% und stimmt mit Literatur überein (30-50%) (44). Genauso, wie der Sehbahngliome, die in unserer Studie 17% betrug und bei de Blank et. al. zwischen 15-20% lag (74). Die Prävalenz von Lischknötchen in unserer Patientenkohorte betrug 29%, was wesentlich niedriger ist, als in den meisten Studien, in denen sie zwischen 90 und 95% beträgt. Dieses Resultat könnte dadurch erklärt sein, dass nur Kinder und Jugendliche (mit einem Durchschnittsalter von 3,3 Jahren) in dieser Studie eingeschlossen wurden. So hatten in einer größeren Kohortenstudie von Lubs et al. mit 167 NF1-Patienten nur 5% der unter Dreijährigen Lischknötchen, während bei den 3- bis 4-jährigen schon in 42%, und bei den Erwachsenen in allen Fällen Lischknötchen nachgewiesen werden konnten (75). Die ersten Lischknötchen in unserer Studie wurden schon im Alter von einem Jahr beobachtet, was mit anderen Studien übereinstimmt, in denen festgestellt wurde, dass bei 5% der Kinder diese schon vor dem dritten Lebensjahr auftraten (75). Die Altersspanne für tibiale Pseudarthrose in unserem Patientenkollektiv unterscheidet sich von der Literatur durch einen Patienten, der erst im Alter von acht Jahren diagnostiziert wurde. Die Häufigkeit dagegen stimmt mit anderen Studien überein. In unserer Kohorte wurde keine Keilbeinflügeldysplasie dokumentiert. Die beschriebene Tabelle gibt einen Überblick über die Prävalenz und Alter beim Auftreten der NIH-Diagnostikkriterien für NF1 in unserer Kohorte.

Tabelle 11. Diagnosekriterien der NF1 und deren Altersspanne bei ED in Vergleich mit der Literatur

Kriterium	Altersspanne bei Diagnose (Jahre)	Häufigkeit (%)	Altersspanne bei Diagnose in der Literatur * (Jahre)	Häufigkeit in Literatur* (%)
≥6 CALF	Geburt - >7	92	Geburt-12	>99
Freckling	≥1	83	>3	85
Kutane + subkutane Neurofibrome	1 - 17	46	>7	>99
PNF	Geburt - 17	40	Geburt - 18	30 - 50
Sehbahngliom	1-13	17	Geburt - 7 (selten bis 30)	15
≥2 Lischknötchen	1 - 17	29	>3	90 - 95
Pseudarthrose der Tibia	2 - 8	1	Geburt - 3	2
Keilbeinflügeldysplasie	-	0	angeboren	<1

* (28)

Die Patientencharakteristika und klinischen Merkmale waren zwischen den Patienten, deren Diagnosen nicht nur klinisch gestellt, sondern auch molekulargenetisch bestätigt wurden und den Patienten mit nur klinischer Diagnose größtenteils ähnlich verteilt. Die Patienten aus unserer Patientenkohorte, die die Diagnose der NF1 ausschließlich klinisch gestellt bekommen haben, hatten allerdings signifikant häufiger die Erkrankung familiär vererbt. Wichtig zu erwähnen ist, dass einige der Patienten, die eine genetische Diagnostik bekommen haben, einen unauffälligen Befund hatten, sodass die Diagnose nur anhand der Klinik möglich war. Dies könnte durch die herausfordernde Mutationsanalyse des großen *NF1*-Gens und der noch wahrscheinlich vielen unbekanntenen Mutationsarten erklärbar sein (19).

In unserem Patientenkollektiv sind Hämangiome und JXG früher als CALF aufgetreten. Dieses Resultat stimmt mit der aktuellen Studienlage überein (36, 40). Aus diesen Ergebnissen kann man die wichtige Schlussfolgerung ziehen, dass durch die Aufnahme der beiden genannten Krankheitsmerkmale in die diagnostischen Kriterien, in Fällen von Kleinkindern mit Spontanmutation eine frühere Diagnosestellung der NF1 ermöglicht werden könnte.

Es wurde die Hypothese gestellt, dass Patienten mit einer bestimmten Mutationsart, spezifische klinische Manifestationen aufweisen bzw. unterschiedlich schwer betroffen sind von der Erkrankung. In unserer Arbeit haben Patienten mit einer Missense-Mutation im *NF1*-Gen eine signifikant niedrigere Inzidenz von Lischknötchen, im Vergleich zu Individuen mit anderen Mutationsarten des *NF1*-Gens. Dieses Resultat geht mit den Ergebnissen von Castle et al. einher (76). Das Ergebnis sollte jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da die Häufigkeit der Lischknötchen in unserer Patientenkohorte vergleichsweise niedrig ist. Außer diesem Resultat konnten keine weiteren signifikanten Korrelationen zwischen den jeweiligen Mutationsarten und den klinischen Manifestationen gefunden werden.

Zusätzlich hat sich in dieser Arbeit die Annahme, dass Patienten mit Deletionen, die das gesamte *NF1*-Gen betreffen, einen ausgeprägteren Phänotyp aufweisen als Patienten mit anderen Arten von Mutationen, nicht bestätigt. Dieses Ergebnis stimmt mit den bisherigen Studien, die klinisch einen schwereren Verlauf bei diesen Patienten aufweisen, nicht überein (77). Diese Ergebnisse könnten dadurch erklärbar sein, dass die Patientenzahl stark limitiert war (sechs Kinder mit Deletionen des gesamten *NF1*-Gens) und diese nicht über die gesamte Lebensspanne beobachtet wurden.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Determinierung weiterer Merkmale der NF1, die nicht zu den NIH-Diagnostikkriterien gehören, aber in frühem Lebensalter auftreten und somit eine frühere Diagnosestellung ermöglichen könnten.

Die Diagnose einer NF1 wird in erster Linie anhand der kutanen Symptomatik gestellt. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass Hämangiome und JXG im durchschnittlichen Alter von 1,5 und 1,9 Jahren auftreten. Dieses Ergebnis ist von Bedeutung für die Erstellung erweiterter diagnostischer Kriterien, vor allem im Säuglingsalter und in der frühen Kindheit. Verglichen mit den aktuellen Studien bestätigt sich unsere Beobachtung, dass JXG in frühen Jahren auftreten (78). Bisher liegen keine Studien vor, die eindeutig einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hämangiomen und der NF1 belegen. Obwohl die vorliegenden Hämangiome in unserer Patientenkohorte somit auch zufällig aufgetreten sein könnten, scheint ein Zusammenhang ähnlich wie bei den JXG möglich. Weitere Studien sind nötig, um dies genauer zu untersuchen. Die Prävalenz von Naevus anaemicus, einer weiteren Manifestation, die vor allem jüngere Kinder betrifft, betrug in unserer Kohorte 25% und ist mit den Ergebnissen von Ferrari et al. (2014) übereinstimmend (78). In unserer Arbeit wurde eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten eines Naevus anaemicus und der Manifestation von kutanen Neurofibromen festgestellt. Ein möglicher Zusammenhang, dass Kinder mit Naevus anaemicus ein erhöhtes Risiko für kutane Neurofibrome haben, erscheint durchaus möglich, ist aber bisher noch nicht beschrieben worden. In unserem Patientenkollektiv wurde von Kindern mit kutanen Neurofibromen signifikant vermehrt über Juckreiz berichtet. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit bisherigen Studien (79). Eine Kausalität zwischen dem Vorliegen von kutanen Neurofibromen und Juckreiz ist bisher nicht sicher geklärt, es wird jedoch vermutet, dass es durch die erhöhte Anzahl an Mastzellen in Neurofibromen verursacht werden könnte (80). Die Mastzellen wachsen sehr schnell in diesen Tumoren und setzen Histamin frei, ein Gewebshormon, welches bekannt ist für Auslösung von Juckreiz (80). Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von internen PNF und subkutanen Neurofibromen wurde bereits in der Literatur beschrieben (81, 82). Das stimmt mit unseren Ergebnissen überein, die zeigen, dass NF1-Patienten mit kutanen und subkutanen Neurofibromen signifikant häufiger PNF hatten. Dieser Zusammenhang kann durch die gemeinsamen pathogenetischen Faktoren in der Entwicklung aller Arten von Neurofibromen unter anderem aus Schwann-Zellen erklärt werden (83). Diese Erkenntnis kann von großer Hilfe sein bei der Identifikation von Patienten, die am wahrscheinlichsten von einer Ganzkörper-MRT und folgender frühzeitiger Intervention profitieren würden, was mit einem besseren langfristigen Outcome einhergehen könnte (81). Auffälligkeiten im endokrinen System sind häufig zu sehen bei Kindern

mit NF1. Bei unserem Patientenkollektiv wurde festgestellt, dass die Prävalenz von Pubertas praecox mit 1,6% größer ist als in der Allgemeinbevölkerung (0,6%) (84, 85). Die höhere Prävalenz dieser Manifestation bei NF1-Patienten stimmt mit der Literatur überein (86). Die hormonelle Störung, die zu Pubertas praecox führt, ist in unserer Kohorte nicht durch Tumore im Chiasma zu begründen, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Virdis et al (87). Kleinwuchs ist seit langem eine bekannte Manifestation bei Kindern mit NF1 (88). In dieser Arbeit beträgt die Prävalenz 10% und ist somit niedriger als in vorherigen Studien (9). In einer Studie von Stevenson et al. wurde festgestellt, dass an NF1 erkrankte Kinder häufiger eine niedrigere Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin-D im Vergleich zu gesunden Kindern haben (69). In unserer Kohorte hatten 65% der Patienten niedrige Vitamin-D-Spiegel. Diese Prävalenz ist sogar höher im Vergleich zu den Ergebnissen von Stevenson et al., in dessen Studie 50% der an NF1 erkrankten Kinder einen Mangel an Vitamin-D hatten (69). Bisherige Studien haben gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und einer höheren Anzahl an Neurofibromen bei erwachsenen NF1-Patienten besteht (89). Zwar wurde die Anzahl der Neurofibrome bei unseren Patienten nicht dokumentiert, dennoch konnte keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten von Neurofibromen und einem Vitamin-D-Mangel festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Patienten im Erwachsenenalter an dieser Klinik nicht mehr gesehen wurden.

Das Auge ist ein weiteres wichtiges Organ, das bei NF1 mitbetroffen ist. Sehbahngliome traten in unserer Kohorte mit einer Prävalenz von 17% aller NF1-Patienten auf. Weitere asymptotische Sehbahngliome könnten unserer Erhebung entgangen sein, da nicht alle Kinder eine cMRT erhielten. Die Gesamtzahl der Sehbahngliome in der Kohorte könnte daher höher sein. Das Wichtigste in den regelmäßigen ophthalmologischen Untersuchungen ist die altersentsprechende Beurteilung der Sehschärfe (74). Erst bei symptomatischen Sehbahngliomen führt man eine cMRT mit Beurteilung des Sehnerves, des Chiasmas und des Tractus opticus durch, um die Ausdehnung des Sehbahnglioms einzuschätzen (74).

Die Indikation für eine Behandlung der Sehbahngliome hängt von der Beeinträchtigung der Sehschärfe und deren Verlauf ab (90). In unserer Patientenkohorte trat neben Visusminderung eine Optikusatrophie bei NF1-Patienten mit Sehbahngliomen signifikant häufiger auf. Zwischen dem Auftreten von Pubertas praecox und Sehbahngliomen konnte in unserer Arbeit kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Bei Patienten mit Verdacht auf NF1 ist eine komplette augenärztliche Untersuchung erforderlich (48).

Die NF1 ist eine neurokutane Erkrankung, die auch weitere Teile des zentralen Nervensystems befallen kann. Übereinstimmend mit bisherigen Studien waren Kopfschmerzen mit einer Prävalenz von 38% das am häufigsten auftretende neurologische Symptom bei unseren Patienten (59). Patienten mit spinalen PNF haben signifikant häufiger über Rücken- und Armschmerzen und Sensibilitätsstörungen berichtet im Vergleich zu Patienten ohne spinale PNF. Diese Ergebnisse stimmen mit denen aus bisherigen Studien überein und bestätigen somit, dass neurologische Symptome wie Schmerzen und Sensibilitätsstörungen, Komplikationen spinaler PNF sind (8). Das Skelettsystem kann ebenso von der NF1 mitbetroffen werden. Eine häufig auftretende knöcherne Manifestation der NF1, die nicht in den NIH-Diagnosekriterien miteinbegriffen ist, ist die Skoliose (68). In unserem Patientenkollektiv trat die Wirbelsäulenverkrümmung bei 19% der Kinder und Jugendlichen auf. Ähnliche Zahlen finden sich in bisherigen Veröffentlichungen (91).

Das Herz ist ebenfalls ein häufig betroffenes Organ bei Kindern mit NF1. Bei der echokardiographischen Untersuchung fielen in 39,9% unserer Patienten auffällige Befunde auf. Dies ist eine höhere Prävalenz im Vergleich zu Studien von Lama et al., in der bei 18,8% der Patienten (13/69) kardiale Auffälligkeiten gefunden wurden und Tedesco et al., in der 27% (13/48) der Kinder kardiale Veränderungen zeigten (62, 63). Die erwähnten Studien haben deutlich kleinere Fallzahlen im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv gehabt. In unserer Studie wurden auch geringgradige Fehlbildungen erfasst, was zu einer höheren Fallzahl führen kann.

4.3. Stärken der Arbeit

Zu den Stärken dieser Arbeit gehört die hohe Anzahl an NF1-Patienten und die Vielzahl der systematisch erfassten Krankheitsmerkmale, die in die Studie eingeschlossen wurden. Die Untersuchungsabläufe und Zusatzdiagnostiken folgten über einen langen Zeitraum einem festgelegten klinikinternen Standard. Es wurden insbesondere Daten sehr junger Kinder erfasst. Ein weiterer Vorteil dieser Dissertation ist die sorgfältige Aktenführung in der NF1-Sprechstunde durch Ärzte, die sich seit Jahren auf die NF1 spezialisieren und viele der Patienten mit ihren Angehörigen jahrelang betreuen. Die NF1-Patienten in unserem SPZ werden durch ein interdisziplinäres Team an Ärzten verschiedener Fachdisziplinen, Therapeuten und Krankenschwestern betreut, die untereinander sehr gut vernetzt sind und regelmäßig Informationen zu den gemeinsamen Patienten austauschen, um die beste Betreuung zu erzielen.

4.4. Schwächen der Arbeit

Zu den Schwächen dieser Arbeit zählt die retrospektive Datenerhebung. Die Patientendaten wurden durch unterschiedliche Fachärzte im SPZ mit zum Teil unterschiedlichen Dokumentationsweisen erhoben, was Einfluss auf einige Ergebnisse haben könnte. Bei unvollständiger Dokumentation von Merkmalen könnten daher die angegebenen Häufigkeiten geringer ausgefallen sein, als es der Realität entspricht. Es ist nicht auszuschließen, dass nicht alle Befunde vollständig vorlagen. Es ist möglich, dass bei einigen Patienten Merkmale erst zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in unserer (Fach-)Klinik aufgefallen sind und dokumentiert wurden, obwohl das Erstauftreten schon früher stattgefunden haben könnte. Da die Prävalenz vieler NF1-Merkmale mit dem Alter steigt, können potentielle Unterschiede in den Häufigkeiten der klinischen Charakteristika in unserem Patientenkollektiv im Vergleich zu anderen Kohorten in der Literatur dadurch entstanden sein, dass in der vorliegenden Arbeit nur (und vorwiegend junge) Kinder und keine erwachsenen Patienten eingeschlossen wurden. Für gezielte Fragestellungen sollten im untersuchten Patientenkollektiv prospektive Studien durchgeführt werden.

4.5. Bedeutung der Arbeit und Empfehlungen

Die angewendeten NIH-Diagnostikkriterien der NF1 von 1993 waren nicht optimal für eine frühzeitige Diagnosestellung bei Kleinkindern mit Spontanmutationen. Eine Schlussfolgerung dieser Arbeit ist, dass die molekulargenetische Testung auf Mutationen im *NF1*-Gen zu den Diagnostikkriterien insbesondere im frühen Kindesalter hinzugefügt werden sollte. Mittlerweile wurde das in den revidierten Diagnostikkriterien berücksichtigt (4).

Die Studie belegt übereinstimmend mit der Literatur, dass es Assoziationen zwischen Mutationen und gewissen Merkmalen gibt. Allerdings scheinen diese Assoziationen generell relativ gering ausgeprägt zu sein, sodass sich daraus im Moment noch keine klinischen Schlussfolgerungen ableiten lassen. Aus diesem Grund ist die genetische Untersuchung bis auf wenige Ausnahmen momentan nicht zur Risikovorhersage bezüglich der Krankheitsmerkmale geeignet. Der Krankheitsverlauf kann jedoch durch frühere Diagnosestellung mittels molekulargenetischer Untersuchung und damit durch präventive Diagnostik und Therapie von Komplikationen positiv beeinflusst werden.

Eine molekulargenetische Diagnostik sollte ggf. auch bei kutanen Manifestationen, die nicht in den Diagnosekriterien erfaßt sind, wie z.B. JXG bei jungen Kindern erwogen werden.

Manifestationen der klinischen Befunde der NF1-Patienten sind altersabhängig. Durch diese Erkenntnis kann das Augenmerk der Ärzte auf die, für das entsprechende Alter charakteristischen, Merkmale gelenkt werden und das Übersehen der altersspezifischen Manifestationen unwahrscheinlicher machen. Eine frühzeitige Diagnosestellung der NF1 kann zu einer besseren Patientennachsorge führen und das Krankheitsmanagement optimieren.

Zusammenfassung

NF1 ist eine genetische Erkrankung, deren vielzählige klinische Merkmale sich in den meisten Organsystemen ausprägen können. Die Expressivität der Erkrankung ist sehr variabel und kann sich sogar zwischen Familienmitgliedern unterscheiden.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Beschreibung der altersabhängigen klinischen Präsentation von Kindern und Jugendlichen mit NF1. Ein weiteres Ziel dieser Dissertation ist die Untersuchung auf Assoziationen zwischen den klinischen Merkmalen der NF1-Patienten und den dazugehörigen molekulargenetischen Befunden.

Diese Arbeit hat sich vorwiegend mit der Fragestellung befasst, ob es möglich ist, aufgrund des Auftretens der klinischen Merkmale im Kleinkindsalter prognostische Aussagen zum weiteren klinischen Verlauf in der Pubertät zu treffen.

NF1 wurde in den letzten Dekaden gut beschrieben, unsere Daten unterstützen diese Erkenntnisse anhand eines großen Patientenkollektivs.

In der Arbeit wurde gezeigt, dass das Auftreten von JXG und Naevi anaemici eine bedeutende Rolle bei Kleinkindern mit Verdacht auf NF1 spielen. Das Beschreiben kutaner Auffälligkeiten, die nicht zu den Diagnosekriterien der NF1 gehören, könnte zukünftig zur Entscheidung für eine genetische Testung führen, wenn weniger als 6 CALF vorliegen.

Die kutanen Krankheitsmerkmale JXG und Hämangiome, die nicht zu den Hauptdiagnosekriterien der NF1 gehören, traten in unserem Patientenkollektiv früher auf als andere Merkmale, die in den Kriterien enthalten sind. Diese Beobachtung ist insbesondere von Bedeutung bei Kindern, bei denen die Diagnosekriterien für NF1 nicht vollständig erfüllt sind.

Ein signifikanter Zusammenhang wurde in unserer Arbeit zwischen dem Auftreten von kutanen und subkutanen Neurofibromen und der Manifestation von internen PNF gefunden. Diese Patienten könnten von einer bildgebenden Untersuchung profitieren, um eine zeitgerechte Therapie einzuleiten.

Trotz des eingeschränkten Vorhersagewertes der Mutationsart auf den Krankheitsverlauf kann durch die vorliegende Arbeit die Aufnahme der pathogenen Variante des *NF1*-Gens als Diagnosekriterium unterstützt werden. Besonders Kleinkinder mit Verdacht auf NF1 könnten von einer frühen Diagnosestellung profitieren, um schwere Verläufe in dieser Altersgruppe frühzeitig diagnostizieren und therapieren zu können.

Literaturverzeichnis

1. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*. 2009;123(1):124-33.
2. Monroe CL, Dahiya S, Gutmann DH. Dissecting Clinical Heterogeneity in Neurofibromatosis Type 1. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:53-74.
3. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Rubenstein A, Viskochil D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA*. 1997;278(1):51-7.
4. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, Blakeley J, Babovic-Vuksanovic D, Cunha KS, Ferner R, Fisher MJ, Friedman JM, Gutmann DH, Kehrer-Sawatzki H, Korf BR, Mautner VF, Peltonen S, Rauen KA, Riccardi V, Schorry E, Stemmer-Rachamimov A, Stevenson DA, Tadini G, Ullrich NJ, Viskochil D, Wimmer K, Yohay K, International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic C, Huson SM, Evans DG, Plotkin SR. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021;23(8):1506-13.
5. Bizzarri C, Bottaro G. Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(4):232-41.
6. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17004.
7. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1):1-14; quiz 5-6.
8. Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:75-86.
9. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol*. 2007;6(4):340-51.
10. Alkindy A, Chuzhanova N, Kini U, Cooper DN, Upadhyaya M. Genotype-phenotype associations in neurofibromatosis type 1 (NF1): an increased risk of tumor complications in patients with NF1 splice-site mutations? *Hum Genomics*. 2012;6:12.
11. van Minkelen R, van Bever Y, Kromosoeto JN, Withagen-Hermans CJ, Nieuwlaat A, Halley DJ, van den Ouweland AM. A clinical and genetic overview of 18 years neurofibromatosis type 1 molecular diagnostics in the Netherlands. *Clin Genet*. 2014;85(4):318-27.
12. Dasgupta B, Yi Y, Chen DY, Weber JD, Gutmann DH. Proteomic analysis reveals hyperactivation of the mammalian target of rapamycin pathway in neurofibromatosis 1-associated human and mouse brain tumors. *Cancer Res*. 2005;65(7):2755-60.
13. Barrea C, Vaessen S, Bulk S, Harvengt J, Misson JP. Phenotype-Genotype Correlation in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Neuropediatrics*. 2018;49(3):180-4.
14. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR, Council On G, American College Of Medical G, Genomics. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics*. 2019;143(5).
15. Ruggieri M, Packer RJ. Why do benign astrocytomas become malignant in NF1? *Neurology*. 2001;56(7):827-9.
16. Gutmann DH, McLellan MD, Hussain I, Wallis JW, Fulton LL, Fulton RS, Magrini V, Demeter R, Wylie T, Kandoth C, Leonard JR, Guha A, Miller CA, Ding L, Mardis ER. Somatic neurofibromatosis type 1 (NF1) inactivation characterizes NF1-associated pilocytic astrocytoma. *Genome Res*. 2013;23(3):431-9.
17. Zhang J, Tong H, Fu X, Zhang Y, Liu J, Cheng R, Liang J, Peng J, Sun Z, Liu H, Zhang F, Lu W, Li M, Yao Z. Molecular Characterization of NF1 and Neurofibromatosis Type 1 Genotype-Phenotype Correlations in a Chinese Population. *Sci Rep*. 2015;5:11291.
18. Kehrer-Sawatzki H, Mautner, VF. Klinik und Genetik der Neurofibromatose Typ 1. *medgen*. 2009;21:519-31.

19. Koster R, Brandao RD, Tserpelis D, van Roozendaal CEP, van Oosterhoud CN, Claes KBM, Paulussen ADC, Sinnema M, Vreeburg M, van der Schoot V, Stumpel C, Broen MPG, Spruijt L, Jongmans MCJ, Lesnik Oberstein SAJ, Plomp AS, Misra-Isrie M, Duijkers FA, Louwers MJ, Szklarczyk R, Derks KWJ, Brunner HG, van den Wijngaard A, van Geel M, Blok MJ. Pathogenic neurofibromatosis type 1 (NF1) RNA splicing resolved by targeted RNAseq. *NPJ Genom Med.* 2021;6(1):95.
20. Kehrer-Sawatzki H, Mautner VF, Cooper DN. Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. *Hum Genet.* 2017;136(4):349-76.
21. Pasmant E, Vidaud M, Vidaud D, Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *J Med Genet.* 2012;49(8):483-9.
22. Koczkowska M, Callens T, Chen Y, Gomes A, Hicks AD, Sharp A, Johns E, Uhas KA, Armstrong L, Bosanko KA, Babovic-Vuksanovic D, Baker L, Basel DG, Bengala M, Bennett JT, Chambers C, Clarkson LK, Clementi M, Cortes FM, Cunningham M, D'Agostino MD, Delatycki MB, Digilio MC, Dosa L, Esposito S, Fox S, Freckmann ML, Fauth C, Giugliano T, Giustini S, Goetsch A, Goldberg Y, Greenwood RS, Griffis C, Gripp KW, Gupta P, Haan E, Hachen RK, Haygarth TL, Hernandez-Chico C, Hodge K, Hopkin RJ, Hudgins L, Janssens S, Keller K, Kelly-Mancuso G, Kochhar A, Korf BR, Lewis AM, Liebelt J, Lichty A, Listerick RH, Lyons MJ, Maystadt I, Martinez Ojeda M, McDougall C, McGregor LK, Melis D, Mendelsohn N, Nowaczyk MJM, Ortenberg J, Panzer K, Pappas JG, Pierpont ME, Piluso G, Pinna V, Pivnick EK, Pond DA, Powell CM, Rogers C, Ruhrman Shahar N, Rutledge SL, Saletti V, Sandaradura SA, Santoro C, Schatz UA, Schreiber A, Scott DA, Sellars EA, Sheffer R, Siqveland E, Slopis JM, Smith R, Spalice A, Stockton DW, Streff H, Theos A, Tomlinson GE, Tran G, Trapane PL, Trevisson E, Ullrich NJ, Van den Ende J, Schrier Vergano SA, Wallace SE, Wangler MF, Weaver DD, Yohay KH, Zackai E, Zonana J, Zurcher V, Claes KBM, Eoli M, Martin Y, Wimmer K, De Luca A, Legius E, Messiaen LM. Clinical spectrum of individuals with pathogenic NF1 missense variants affecting p.Met1149, p.Arg1276, and p.Lys1423: genotype-phenotype study in neurofibromatosis type 1. *Hum Mutat.* 2020;41(1):299-315.
23. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, Whitcomb P, Martin S, Aschbacher-Smith LE, Rizvi TA, Wu J, Ershler R, Wolters P, Therrien J, Glod J, Belasco JB, Schorry E, Brofferio A, Starosta AJ, Gillespie A, Doyle AL, Ratner N, Widemann BC. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2550-60.
24. Sabatini C, Milani D, Menni F, Tadini G, Esposito S. Treatment of neurofibromatosis type 1. *Curr Treat Options Neurol.* 2015;17(6):355.
25. Tongsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(1):2-7.
26. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol.* 1999;162(5):1582-6.
27. Van Es S, North KN, McHugh K, De Silva M. MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. *Pediatr Radiol.* 1996;26(7):478-87.
28. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, Upadhyaya M, Towers R, Gleeson M, Steiger C, Kirby A. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44(2):81-8.
29. Roth TM, Petty EM, Barald KF. The role of steroid hormones in the NF1 phenotype: focus on pregnancy. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(12):1624-33.
30. Duong TA, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, Sbidian E, Ferkal S, Wolkenstein P. Evolving pattern with age of cutaneous signs in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 728 patients. *Dermatology.* 2011;222(3):269-73.

31. Johnson KJ, Hussain I, Williams K, Santens R, Mueller NL, Gutmann DH. Development of an international internet-based neurofibromatosis Type 1 patient registry. *Contemp Clin Trials*. 2013;34(2):305-11.
32. Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology*. 2001;56(11):1433-43.
33. Kurlemann G. Neurofibromatose Typ1 und Typ 2. 2013;84(Nr. 6):338 - 49.
34. Korf BR. Diagnostic outcome in children with multiple cafe au lait spots. *Pediatrics*. 1992;90(6):924-7.
35. Marque M, Roubertie A, Jaussent A, Carneiro M, Meunier L, Guillot B, Pinson L, Pinson S, Bessis D. Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: a potential new diagnostic criterion. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):768-75.
36. Liy-Wong C, Mohammed J, Carleton A, Pope E, Parkin P, Lara-Corrales I. The relationship between neurofibromatosis type 1, juvenile xanthogranuloma, and malignancy: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(6):1084-7.
37. Raygada M, Arthur DC, Wayne AS, Rennert OM, Toretsky JA, Stratakis CA. Juvenile xanthogranuloma in a child with previously unsuspected neurofibromatosis type 1 and juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(1):173-5.
38. Shin HT, Harris MB, Orlow SJ. Juvenile myelomonocytic leukemia presenting with features of hemophagocytic lymphohistiocytosis in association with neurofibromatosis and juvenile xanthogranulomas. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(9):591-5.
39. Jans SR, Schomerus E, Bygum A. Neurofibromatosis type 1 diagnosed in a child based on multiple juvenile xanthogranulomas and juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(1):e29-32.
40. Pascual-Castroviejo I, Cortes P, Fernandez-Cuadrado J, de la Flor-Crespo M, Pascual Pascual SI. [Cutaneous haemangioma associated with a hepatic haemangioma and neurofibromatosis type 1 (NF1)]. *Rev Neurol*. 2002;34(7):652-4.
41. Wu J, Williams JP, Rizvi TA, Kordich JJ, Witte D, Meijer D, Stemmer-Rachamimov AO, Cancelas JA, Ratner N. Plexiform and dermal neurofibromas and pigmentation are caused by Nf1 loss in desert hedgehog-expressing cells. *Cancer Cell*. 2008;13(2):105-16.
42. Bikowska-Opalach B, Jackowska T. [Neurofibromatosis type 1 - description of clinical features and molecular mechanism of the disease]. *Med Wieku Rozwoj*. 2013;17(4):334-40.
43. Rice FL, Houk G, Wymer JP, Gosline SJC, Guinney J, Wu J, Ratner N, Jankowski MP, La Rosa S, Dockum M, Storey JR, Carroll SL, Albrecht PJ, Riccardi VM. The evolution and multi-molecular properties of NF1 cutaneous neurofibromas originating from C-fiber sensory endings and terminal Schwann cells at normal sites of sensory terminations in the skin. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216527.
44. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):834-43.
45. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer*. 1986;57(10):2006-21.
46. Khatua S, Gutmann DH, Packer RJ. Neurofibromatosis type 1 and optic pathway glioma: Molecular interplay and therapeutic insights. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(3).
47. Tadini G, Milani D, Menni F, Pezzani L, Sabatini C, Esposito S. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria? *Eur J Intern Med*. 2014;25(6):506-10.
48. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol*. 2007;61(3):189-98.
49. Campen CJ, Gutmann DH. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol*. 2018;33(1):73-81.

50. Abdolrahimzadeh B, Piraino DC, Albanese G, Cruciani F, Rahimi S. Neurofibromatosis: an update of ophthalmic characteristics and applications of optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:851-60.
51. Creange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S, Brugieres P, Degos JD, Revuz J, Wolkenstein P. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain.* 1999;122 (Pt 3):473-81.
52. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia.* 2013;54(10):1810-4.
53. Hsieh HY, Fung HC, Wang CJ, Chin SC, Wu T. Epileptic seizures in neurofibromatosis type 1 are related to intracranial tumors but not to neurofibromatosis bright objects. *Seizure.* 2011;20(8):606-11.
54. Santoro C, Bernardo P, Coppola A, Pugliese U, Cirillo M, Giugliano T, Piluso G, Cinalli G, Striano S, Bravaccio C, Perrotta S. Seizures in children with neurofibromatosis type 1: is neurofibromatosis type 1 enough? *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):41.
55. Clementi M, Battistella PA, Rizzi L, Boni S, Tenconi R. Headache in patients with neurofibromatosis type 1. *Headache.* 1996;36(1):10.
56. Dunn DW. Neurofibromatosis in childhood. *Curr Probl Pediatr.* 1987;17(8):445-97.
57. Schorry EK, Stowens DW, Crawford AH, Stowens PA, Schwartz WR, Dignan PS. Summary of patient data from a multidisciplinary neurofibromatosis clinic. *Neurofibromatosis.* 1989;2(2):129-34.
58. DiMario FJ, Jr., Langshur S. Headaches in patients with neurofibromatosis-1. *J Child Neurol.* 2000;15(4):235-8.
59. Pinho RS, Fusao EF, Paschoal J, Caran EMM, Minett TSC, Vilanova LCP, Masruha MR. Migraine is frequent in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Int.* 2014;56(6):865-7.
60. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, Gutmann DH, Huot SJ, Lin AE, McManus B, Korf BR. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med.* 2002;4(3):105-11.
61. Nguyen R, Mir TS, Kluwe L, Jett K, Kentsch M, Mueller G, Kehrer-Sawatzki H, Friedman JM, Mautner VF. Cardiac characterization of 16 patients with large NF1 gene deletions. *Clin Genet.* 2013;84(4):344-9.
62. Tedesco MA, Di Salvo G, Natale F, Pergola V, Calabrese E, Grassia C, Ratti G, Iarussi D, Iacono A, Calabro R, Lama G. The heart in neurofibromatosis type 1: an echocardiographic study. *Am Heart J.* 2002;143(5):883-8.
63. Lama G, Graziano L, Calabrese E, Grassia C, Rambaldi PF, Cioce F, Tedesco MA, Di Salvo G, Esposito-Salsano M. Blood pressure and cardiovascular involvement in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(4):413-8.
64. Elefteriou F, Kolanczyk M, Schindeler A, Viskochil DH, Hock JM, Schorry EK, Crawford AH, Friedman JM, Little D, Peltonen J, Carey JC, Feldman D, Yu X, Armstrong L, Birch P, Kendler DL, Mundlos S, Yang FC, Agiostratidou G, Hunter-Schaedle K, Stevenson DA. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(10):2327-38.
65. Stevenson DA, Birch PH, Friedman JM, Viskochil DH, Balestrazzi P, Boni S, Buske A, Korf BR, Niimura M, Pivnick EK, Schorry EK, Short MP, Tenconi R, Tonsgard JH, Carey JC. Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet.* 1999;84(5):413-9.
66. Stevenson DA, Zhou H, Ashrafi S, Messiaen LM, Carey JC, D'Astous JL, Santora SD, Viskochil DH. Double inactivation of NF1 in tibial pseudarthrosis. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):143-8.

67. Feldman DS, Jordan C, Fonseca L. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010;18(6):346-57.
68. Patel NB, Stacy GS. Musculoskeletal Manifestations of Neurofibromatosis Type 1. *Am J Roentgenol.* 2012;199(1):W99-W106.
69. Stevenson DA, Viskochil DH, Carey JC, Sheng X, Murray M, Moyer-Mileur L, Shelton J, Roberts WL, Bunker AM, Hanson H, Bauer S, D'Astous JL. Pediatric 25-hydroxyvitamin D concentrations in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(3-4):169-74.
70. Szudek J, Birch P, Friedman JM. Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet.* 2000;37(12):933-8.
71. Soucy EA, van Oppen D, Nejedly NL, Gao F, Gutmann DH, Hollander AS. Height Assessments in Children With Neurofibromatosis Type 1. *J Child Neurol.* 2013;28(3):303-7.
72. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpaa RA, Poyhonen M, Leppavirta J, Yla-Outinen H, Riccardi VM, Pukkala E, Pitkaniemi J, Peltonen S, Peltonen J. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):1978-86.
73. Korf BR. Plexiform neurofibromas. *American Journal of Medical Genetics.* 1999;89(1):31-7.
74. de Blank PMK, Fisher MJ, Liu GT, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, Avery RA. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1: An Update: Surveillance, Treatment Indications, and Biomarkers of Vision. *J Neuroophthalmol.* 2017;37 Suppl 1:S23-S32.
75. Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. *N Engl J Med.* 1991;324(18):1264-6.
76. Castle B, Baser ME, Huson SM, Cooper DN, Upadhyaya M. Evaluation of genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1. *J Med Genet.* 2003;40(10):e109.
77. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, Laurendeau I, Grillo E, Hamel MJ, Martin L, Barbarot S, Leheup B, Rodriguez D, Lacombe D, Dollfus H, Pasquier L, Isidor B, Ferkal S, Soulier J, Sanson M, Dieux-Coeslier A, Bieche I, Parfait B, Vidaud M, Wolkenstein P, Upadhyaya M, Vidaud D, members of the NFFN. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat.* 2010;31(6):E1506-18.
78. Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L, Vabres P. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA Dermatol.* 2014;150(1):42-6.
79. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain.* 1988;111 (Pt 6):1355-81.
80. Korf B, Rubenstein AE. Neurofibromatosis: A handbook for patients, families, and healthcare professionals (vol 77, pg 681, 2005). *Am J Hum Genet.* 2006;78(2):360-.
81. Jett K, Nguyen R, Arman D, Birch P, Chohan H, Farschtschi S, Fuensterer C, Kluwe L, Friedman JM, Mautner VF. Quantitative associations of scalp and body subcutaneous neurofibromas with internal plexiform tumors in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet A.* 2015;167(7):1518-24.
82. Sbidian E, Wolkenstein P, Valeyrie-Allanore L, Rodriguez D, Hadj-Rabia S, Ferkal S, Lacour JP, Leonard JC, Taillandier L, Sportich S, Berbis P, Bastuji-Garin S, Members of NFFN. NF-1Score: a prediction score for internal neurofibromas in neurofibromatosis-1. *J Invest Dermatol.* 2010;130(9):2173-8.
83. Riccardi VM. The genetic predisposition to and histogenesis of neurofibromas and neurofibrosarcoma in neurofibromatosis type 1. *Neurosurg Focus.* 2007;22(6):E3.
84. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44(235):291-303.
85. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45(239):13-23.
86. Habiby R, Silverman B, Listernick R, Charrow J. Precocious puberty in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr.* 1995;126(3):364-7.

87. Viridis R, Sigorini M, Laiolo A, Lorenzetti E, Street ME, Villani AR, Donadio A, Pisani F, Terzi C, Garavelli L. Neurofibromatosis type 1 and precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13 Suppl 1:841-4.
88. Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:939-55.
89. Lammert M, Friedman JM, Roth HJ, Friedrich RE, Kluwe L, Atkins D, Schooler T, Mautner VF. Vitamin D deficiency associated with number of neurofibromas in neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2006;43(10):810-3.
90. Thiagalingam S, Flaherty M, Billson F, North K. Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: follow-up of 54 patients. *Ophthalmology.* 2004;111(3):568-77.
91. Crawford AH, Schorry EK. Neurofibromatosis update. *J Pediatr Orthop.* 2006;26(3):413-23.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Monika Ryczek, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: “Klinischer Verlauf bei Kindern und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1: Klinische Merkmale in Korrelation zu Manifestationsalter und Molekulargenetik. Clinical course in children and adolescents with neurofibromatosis type 1: clinical features in correlation with age of manifestation and molecular genetics.” selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Klinischer Verlauf bei Kindern und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1: Klinische Merkmale in Korrelation zu Manifestationsalter und Molekulargenetik

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Publikation 1: Leppich, K, Schneider, J, Eismann, C, Ryczek, M, Potratz, C, Kaindl, A. Psychosocial and Socioeconomic Factors in Children with Neurofibromatosis Type 1. Journal of Pediatric Neurology. 2021.

Beitrag im Einzelnen:

Die in der vorliegenden Arbeit erfasste Datensammlung wurde gemeinsam mit den Co-Doktorandinnen, Frau Kathleen Leppich und Frau Caroline Eismann, durchgeführt. Dazu gehört die gemeinsame Erstellung eines Datenerhebungsbogens und retrospektive Datensammlung mittels SAP ® und Patientenakten. Als nächster Schritt erfolgte das gemeinsame Eintragen der Daten in den Erhebungsbogen, sowie Übertragen der im Bogen notierten Daten in eine speziell dafür erstellte Datenbank. Die Auswertung aller Daten in meiner Arbeit wurde vollständig von mir durchgeführt. Die Abbildung 4 wurde zusammen mit Frau Caroline Eismann erstellt. Schwerpunkte der vorliegenden Arbeit waren die Beschreibung der altersabhängigen klinischen Präsentation von Kindern und Jugendlichen mit NF1 sowie die Untersuchung von Assoziationen zwischen den klinischen Merkmalen der NF1-Patienten und den dazugehörigen molekulargenetischen Befunden. Meine Arbeit hat sich hauptsächlich mit der Fragestellung befasst, ob die Möglichkeit besteht, aufgrund des Auftretens der klinischen Merkmale im Kindesalter prognostische Aussagen zum weiteren klinischen Verlauf in der Pubertät zu treffen, wohingegen sich die oben aufgelistete Publikation auf die psychosozialen und sozioökonomischen Faktoren unserer NF1-Patienten fokussierte.

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Leppich, K, Schneider, J, Eismann, C, Ryczek, M, Potratz, C, Kaindl, A. Psychosocial and Socioeconomic Factors in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Journal of Pediatric Neurology*. 2021.

Danksagung

Hier möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Angela Kaindl für die nette Aufnahme in Ihre Forschungsgruppe und die individuelle Betreuung meiner Doktorarbeit bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Betreuerinnen Frau Dr. med. Cornelia Potratz und Frau Dr. med. Joanna Schneider meinen Dank aussprechen für die durchgehende Unterstützung an meiner Arbeit. Frau Dr. Potratz danke ich für die hilfreichen Korrekturvorschläge meiner Monographie und für die Unterstützung bei der Literaturrecherche. Frau Dr. Schneider danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und für die produktiven Gespräche.

Frau Kathleen Leppich und Frau Caroline Eismann danke für die Zusammenarbeit an der Datenerhebung, sowie die gemeinsame Zeit bei den Teamtreffen und Kongressen.

Mein besonderer Dank geht an meine Eltern und meinen Bruder für ihre Ermutigungen bei der Anfertigung dieser Dissertation.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Ryczek, Monika
Emailadresse: monika.ryczek@charite.de
Matrikelnummer: 220050
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Angela Kaindl
Promotionsinstitution / Klinik: CC17 Klinik für Pädiatrie m.S.
Neurologie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Monika Ryczek innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 14.05.2019
- Termin 2: 03.06.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Beschreibung der Patientencharakteristika mittels deskriptiver Statistik je nach Skalenniveau der Variable (absolute und relative Häufigkeiten, Mittelwert und Standardabweichung, Median und IQA)
- Explorative Studie, p-Werte sind entsprechend zu interpretieren
- Wahl der statistischen Tests ist angemessen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel