

NEUROFIBROMATOSE TYP 1 BEI KINDERN UND
JUGENDLICHEN

EINE UNTERSUCHUNG AN 114 PATIENTEN DER
UNIVERSITÄTS- KINDERKLINIK DÜSSELDORF

<http://www.ulb.uni-duesseldorf.de/diss/med/2001/kroells>

Aus der Kinderklinik
der Heinrich-Heine-Universität

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. H. G. Lenard

Neurofibromatose Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen
Eine Untersuchung an 114 Patienten der Universitäts- Kinderklinik
Düsseldorf

Dissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Wilfried Hubert Krölls

2001

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.- Prof. Dr. med. Dieter Häusinger
Dekan

Referent: Univ.- Prof. Dr. med. Hans- Gerd Lenard

Koreferent: Priv.- Doz. Dr. med. Engelbrecht

**Diese Arbeit widme ich meinem Neffen Berthold Helmut Grafers
(1976-†2000)**

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung	Seite 2-15
1. Definition und Epidemiologie der Neurofibromatosen	Seite 2
2. Klassifikation nach Riccardi	Seite 3-4
3. NIH- Diagnosekriterien	Seite 5-10
4. Geschichte der Neurofibromatosen	Seite 11-12
5. Allgemeine Genetik	Seite 12
6. Molekulargenetik und Zellbiologie	Seite 13-15
B. Fragestellung, Material und Methodik	Seite 16-17
C. Ergebnisse der Neurofibromatose- Studie	Seite 18-31
1. Übersicht über das Patientenkollektiv	Seite 18
2. Altersverteilung bei Erstvorstellung und Diagnose	Seite 18-20
3. Befunde	Seite 20-26
3.1 Häufigkeit und klinische Manifestationen der NIH- Diagnosekriterien	Seite 20-22
3.2 Verlaufsbeobachtung der NIH- Diagnosekriterien	Seite 23-25
3.3 NIH- Kriterien im Alter 7 2 Jahre	Seite 26
3.4 tabellarische Übersicht über andere Neurofibromatose- Studien	Seite 26
4. weitere Befunde im Zusammenhang mit NF1	Seite 27-31
4.1 Ergebnisse der MRT- Untersuchung	Seite 27-30
4.2 Teilleistungsstörungen	Seite 30-31
4.3 Skoliose	Seite 31
D. Fallbeschreibung	Seite 32-37
Zwei Patienten mit plexiformen Neurofibromen des Larynx	
E. Diskussion	Seite 38-56
1. Altersverteilung bei Erstvorstellung und Diagnose	Seite 38-39
2. Befunde (NIH- Diagnosekriterien)	Seite 39-48
3. Mortalität, Komplikationen	Seite 48-49
4. Weitere Befunde im Zusammenhang mit NF1	Seite 49-54
5. Betreuung von Patienten mit (V.a.) NF1	Seite 54-56
F. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	Seite 57
G. Literaturverzeichnis	Seite 58-67
H. Zusammenfassung	Seite 68

Online- Dissertation: <http://www.ulb.uni-duesseldorf.de/diss/med/2001/kroells>

A. Einleitung

1. Definition und Epidemiologie

Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1, Von Recklinghausen- Erkrankung) gehört zu den kongenitalen neurokutanen Syndromen. Unter neurokutanen Syndromen versteht man eine heterogene Gruppe von genetisch bedingten Erkrankungen, die durch Dysplasien vor allem neuroektodermaler Gewebe charakterisiert sind. Zu den auch als Phakomatosen (phakos/ griechisch = Linse, Fleck, Naevus) bezeichneten neurokutanen Syndromen zählt man – neben einer Vielzahl sehr seltener und oft nur als Einzelfälle beschriebener Syndrome – im wesentlichen die folgenden Erkrankungen:

- Neurofibromatose Typ I und II
- Tuberöse Sklerose Bourneville- Pringle
- Sturge- Weber- Syndrom (Encephalotrigeminale Angiomatose)
- Klippel- Trenaunay- Weber- Syndrom
- Neurokutane Melanose
- Hypomelanosis Ito (Incontinentia pigmenti achromians)
- Nävus linearis-sebaceus Syndrom (Jadassohn- Syndrom)
- Von Hippel- Lindau- Syndrom (Oculozerebellare Hämangioblastomatose)

Die autosomal dominant vererbte Neurofibromatose Typ 1 ist mit einer Inzidenz von 1:2000 bis 1:4000 Geburten (34, 76) in allen ethnischen Gruppen das häufigste neurokutane Syndrom. Sie stellt somit eine der häufigsten Erberkrankungen überhaupt dar. Weltweit sind etwa 2-3 Millionen Individuen betroffen (86, 157). Die Neurofibromatose Typ II (NF2) ist mit einer Inzidenz von 1:33000-1:44000 Geburten sehr viel seltener.

Die Neurofibromatose ist somit in der Bevölkerung fast ebenso häufig wie die zystische Fibrose (Mukoviszidose). Im Kontrast zur Häufigkeit und Auffälligkeit dieser Erkrankung steht eine gewisse „Unkenntnis“ bei Ärzten und Betroffenen, nicht zuletzt begründet in der großen intra- und interindividuellen Variabilität im Erscheinungsbild der Neurofibromatosen.

2. Klassifikation & NIH- Diagnosekriterien

Folgende 1982 von Riccardi eingeführte Klassifikation der Neurofibromatosen löste die bis dahin praktizierte Unterscheidung in eine „zentrale“ und „periphere“ Form ab.

TYP	BEZEICHNUNG	MERKMAL
NF1	Von Recklinghausen	Siehe Tabelle 2 (NIH- Kriterien)
NF2	Bilaterale Akustikusneurofibromatose	Siehe Tabelle 3 (NIH- Kriterien)
NF3	Gemischte Form	Multiple ZNS- Tumore, Café – au- lait- Flecken, Neurofibrome und/oder Neurinome
NF4	Atypische („variant“) Form	Kriterien NF1, NF2 oder NF3 nicht erfüllt, diffuse Verteilung der Café - au- lait- Flecken und Neurofibrome
NF5	Segmentale Form	Café - au- lait- Flecken, Freckling, seltener Neurofibrome/Neurinome, lokal und an Körpermittellinien begrenzt auftretend
NF6	Familiäre Café – au- lait- Flecken	Multiple Café – au- lait- Flecken als isolierter Befund
NF7	Late onset- Neurofibromatose	Auftreten von Neurofibromen und Neurinomen erst ab der 3. Lebensdekade
NF8	Nicht näher bezeichnet (NOS-NF: not otherwise specified)	Eindeutige Neurofibromatose ohne Möglichkeit der Zuweisung zu einer der o.g. Formen

Tabelle 1: Klassifikation der Neurofibromatosen nach Riccardi (1982).

Diese Klassifikation wurde abgelöst durch die 1988 auf der „National Institutes of Health Consensus Development Conference“ etablierten Einteilung in NF1 und NF2 (120, 117):

- Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken mit einem größten Durchmesser von mehr als 5 mm bei präpubertären Patienten, von mehr als 15 mm bei postpubertären Patienten
- Zwei oder mehr Neurofibrome jeglichen Typs oder mindestens ein plexiformes Neurofibrom
- Sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen oder der Inguinalregion
- Optikusgliom
- Lisch-Knötchen (Iris-Hamartome)
- Typische Knochenläsionen wie Keilbeinflügeldysplasie oder Verkrümmungen der langen Röhrenknochen mit oder ohne Pseudarthrose
- Ein Verwandter ersten Grades (Elternteil, Geschwister oder Kind) mit Diagnose von NF1 aufgrund o.a. Kriterien

Tab. 2: NF1-Diagnosekriterien nach Empfehlung der „National Institutes of Health Consensus Conference.“

1. Computer- oder kernspintomographischer Nachweis von bilateralen Tumoren des VIII.

Hirnnerven oder

2. Ein Verwandter ersten Grades mit gesicherter Diagnose von NF2 und entweder

a.) einem unilateralen Tumor des VIII. Hirnnerven oder

b.) zwei der folgenden Befunde

Neurofibrom

Meningiom

Gliom

Schwannom

Juvenile posteriore subkapsuläre Linsentrübung

Die Diagnose NF2 kann gestellt werden, wenn die Kriterien für Punkt 1 oder Punkt 2 erfüllt sind.

Tab. 3: NF2-Diagnosekriterien nach Empfehlung der „NIH Consensus Conference.“

3. NIH-Diagnosekriterien

a) Café-au-lait-Flecken

Der weitaus häufigste Befund und initialer Wegweiser in der Diagnostik der NF1 sind sog. Café-au-lait-Flecken. Es handelt sich hierbei um milchkaffeefarbene Hyperpigmentierungen der Haut mit einem Durchmesser von 0,5 - 50 cm. Sie sind bei fast 100% der betroffenen Patienten anzutreffen und meist der Grund für die initiale Vorstellung beim Arzt. Sie treten in allen Hautarealen, insbesondere am Rumpf und den Extremitäten, weniger häufig im Gesicht auf. Sie können schon bei der Geburt vorhanden sein oder erst im weiteren Verlauf manifest werden. Größe und Anzahl können insbesondere in der Kindheit zunehmen, im Alter können sie sich auch z.T. wieder zurückbilden. Das Fehlen dieser Hautflecken spricht grundsätzlich jedoch nicht gegen das Vorliegen einer NF1. Café-au-lait-Flecken kommen jedoch auch bei sonst unauffälligen Individuen relativ häufig vor. Sind jedoch mehr als 6 Café-au-lait-Flecken nachweisbar, ist eine NF1 sehr wahrscheinlich (76, 156, 33, 127, 88, 59).



Abbildung 1: Café-au-lait-Flecken am Rücken eines Kindes mit NF1

b) Freckling

Eine sommersprossenartige Hyperpigmentierung der Haut (sog. „freckling“) findet sich insbesondere subaxillär, inguinal, submammär und bei adipösen Patienten auch intertriginös (35).



Abbildung 2: Sommersprossenartige Pigmentierung der Axillarregion („axillary freckling“).

c) Neurofibrome

Neurofibrome sind gutartige Tumore des Perineuriums. Man unterscheidet dermale (kutan und subkutan) und plexiforme Neurofibrome (142). Sie bestehen zu 60-80% aus Schwann-Zellen, daneben aus Fibroblasten, Perineuralzellen, Mastzellen und einigen anderen, nur sporadisch anzutreffenden Zelltypen. Dermale Neurofibrome sind vor Auftreten der Pubertät selten (127). Plexiforme Neurofibrome kommen hingegen auch kongenital vor. Das Wachstum der Neurofibrome scheint hormonellen Einflüssen zu unterliegen, da insbesondere in Zeiten hormoneller Umstellung (Pubertät und Schwangerschaft) die Zahl und Größe der Neurofibrome zunehmen (144, 47). Auch nach größeren Verletzungen wurde eine Zunahme der Größe und/oder Anzahl der Neurofibrome beobachtet (143). Während dermale Neurofibrome nie entarten, besitzen die plexiformen Neurofibrome ein Entartungsrisiko von etwa 5% (141, 8, 108).



Abbildung 3: Multiple dermale Neurofibrome am Stamm eines erwachsenen NF1-Patienten.



Abbildung 4: Plexiformes Neurofibrom, das zu einer deutlichen Hypertrophie des gesamten rechten Unterarmes führt. Am Oberarm ist darüberhinaus ein Café-au-lait-Fleck erkennbar.

d) Opticusgliome

Opticusgliome sind pilozytische Astrozytome Grad I- II. Sie stellen die häufigsten intrakraniellen Tumoren bei NF1-Patienten (94, 98) dar und treten bei etwa 15% der Patienten, meist zwischen dem 3-6 Lebensjahr (98), auf. Sie machen 2-5% aller Hirntumoren in der Kindheit aus, fast 50% der Patienten mit Opticusgliomen haben eine NF1 (68). Bei ca. jedem dritten Patienten führen sie zu klinischen Symptomen (Gesichtsfeldeinschränkung, Visusreduktion, selten Hirndruck) (141). Ist das Chiasma mitbetroffen, scheint die Prognose schlechter zu sein (95, 96, 97, 151). Insgesamt sind aber nur 10% der Opticusgliome bei NF1-Patienten progredient, in Einzelfällen wurde auch eine Spontanregression beschrieben. Dieses gutartige biologische Verhalten von Opticusgliomen bei NF1-Patienten rechtfertigt ein in der Regel konservatives Procedere unter engmaschiger augenärztlicher und kernspintomographischer Kontrolle (71, 162, 190, 45, 16), nur selten ist bei eindeutiger klinischer Progredienz des Tumors ein operatives und/oder chemotherapeutisches Eingreifen erforderlich.



Abbildung 5: Opticusgliom, erkennbar an einer diffusen Verdickung und Verplumpung des gesamten rechten Sehnerven.

e) Lisch- Knötchen

Lisch-Knötchen sind nach dem Erstbeschreiber Karl Lisch benannt, der 1937 zahlreiche „Knötchen“ der Iris bei drei NF1-Patienten beschrieb. Es handelt sich hierbei um gelbbraune Irishamartome neuroektodermalen Ursprungs (15, 58, 75, 140, 99). In über 90% treten sie beidseitig auf, die Zahl steigt mit dem Alter der Patienten. Sie sind bei Jugendlichen mit gesicherter NF1 in 90-100% der Fälle nachweisbar, bei Kleinkindern in weniger als 5%.

Lisch-Knötchen verursachen keinerlei Beschwerden, scheinen aber pathognomonisch für die NF1 zu sein und haben daher als diagnostisches Merkmal eine wichtige Bedeutung.

f) Knochenläsionen

Orthopädische Störungen im Sinne der NIH- Kriterien sind angeborene Pseudarthrosen der Tibia und Keilbeinflügeldysplasien (39). Pseudarthrosen der Tibia sind in bis zu 90% der Fälle mit einer NF1 assoziiert (69, 195, 119). Weitere Befunde, die gehäuft mit NF1 auftreten, sind (Kypho)skoliosen, Knochenzysten und Dysplasien der Orbitawand.



Abbildung 6: Für NF1 typische Verdünnung und Verkrümmung der langen Röhrenknochen (Hier: Fibula). Im Bereich des Pfeils ist auf dem Originalbild eine pathologische Fraktur mit beginnender Pseudarthrosenbildung erkennbar.

g) Familienanamnese

Ist ein Elternteil Träger einer *NF1*-Mutation, beträgt die Wahrscheinlichkeit, die Mutation zu vererben, 50%. Allerdings hat das *NF1*-Gen eine sehr hohe Spontanmutationsrate, so daß bei rund der Hälfte der Betroffenen keine positive Familienanamnese erhoben werden kann, die Erkrankung also auf eine Neumutation zurückgeführt werden muß.

Die Erkrankung kann mit einer Vielzahl weiterer Befunde assoziiert sein. Dazu zählen z.B. Pulmonalstenosen (184, 3), Angiodysplasien, Minderwuchs, Makrocephalus, Epilepsie, (renovaskuläre) Hypertonie, endokrine Störungen (Pubertas praecox) und bei bis zu 60% der

Patienten Teilleistungsstörungen, die sich meist im Kindergartenalter bemerkbar machen (124). NF1-Patienten haben darüber hinaus ein erhöhtes Risiko, Phäochromozytome oder juvenile myelomonozytäre Leukämien zu entwickeln (161). Nach Huson sind ca. 40% der Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 irgendwann in ihrem Leben von medizinischen Komplikationen betroffen (73).

3. Geschichte der Neurofibromatose (Von Recklinghausen)

Die vermutlich erste bildliche Darstellung des Morbus Recklinghausen geht schon zurück auf eine Zeichnung des Schreibers Heinricus in einem Kloster in Graz im 13. Jahrhundert (118). Die erste Präsentation der Neurofibromatose, die als vollständig gesichert gilt, ist die Illustration des Patienten Johann Gottfried Rheinhard durch den Arzt und Zeichner Tilesius von Tilenau 1793 (*Historia Pathologia Singularis Cutis Turpitudinis*, 177, 70).

Die Darstellung der Neurofibromatose in der Kunst läßt sich bis in das späte Mittelalter zurückverfolgen. In den Illustrationen des Conrad Von Megenbergs (1309-1374) im „Buch der Natur“ (1350) findet sich ein Holzschnitt mit Darstellungen „von Mißbildungen und Wundermenschen“, deren äußeres Erscheinungsbild durchaus mit dem Vorliegen einer Neurofibromatose in Einklang zu bringen ist (182, 194). Weitere Darstellungen des Krankheitsbildes aus dem 16. und 17. Jahrhundert sind bekannt (Heseppe De Ribera „Spagnoletto“, Ulysse Aldrovandus „Monstrum Historia) (2).

M. Akenside (1721-1777) gab schon 1768 erste Hinweise auf die genetische Ursache der Erkrankung, als er bei einem Mann multiple kutane und subkutane Tumoren beschrieb, welche dieser von seinem Vater geerbt hatte. Friedrich Daniel Von Recklinghausen (1833-1910) schließlich, ein Schüler Rudolph Virchows, wies nach, daß die für die Erkrankung typischen in der Haut gelegenen Tumoren aus den Nervenscheiden hervorgingen, wobei er einen Einfluß von Fibroblasten vermutete. Es war von Recklinghausen, der den Begriff der Neurofibrome in seinem R. Virchow gewidmetem Werk „Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen“, prägte (138). Seither trägt diese Erkrankung den Namen „Morbus Recklinghausen“.

Zu literaturhistorischer Bedeutung verhalf der Neurofibromatose Viktor Hugos Roman „Der Glöckner von Notre Dame“ (72), in dem er einen wahrscheinlich an Neurofibromatose erkrankten Menschen schildert. Als reales Vorbild diente Victor Hugo nach Solomon (166) ein taubstummer, mißgebildeter Mann, der im College des Nobles in Madrid, welches V. Hugo neun Jahre besuchte, als Pförtner arbeitete und in V. Hugos Autobiographie Erwähnung findet. Sir Frederick Treves beschrieb in „The Elephant Man And Other Reminiscences“ (178) die Biographie des Engländers Joseph Merrick, dem sog. „Elephantenmenschen“. Ihm wurde aufgrund der Schilderungen Treves zunächst die Diagnose einer Neurofibromatose zugesprochen (131). Wahrscheinlich litt J. Merrick jedoch an dem sog. Proteus- Syndrom (176).

Die erste größere Neurofibromatose-Studie erfolgte 1956 (34). Es folgten zahlreiche weitere Studien, so z.B. Rubenstein 1986, Riccardi und Eichner 1986, Huson 1988, Köhler 1990 (76, 86, 150, 141).

Im Jahre 1988 wurden die NF1 und NF 2 schließlich als unabhängige Krankheitsentitäten definiert und von der NIH allgemein anerkannte Diagnosekriterien für beide Erkrankungen festgelegt (120, 117). Nachdem bereits Virchow 1847 die Erblichkeit der Neurofibromatose postuliert hatte, fanden mehr als 100 Jahre später im Jahre 1987 zwei voneinander unabhängige Arbeitsgruppen (Barker et al. 1987, Seizinger et al. 1987) heraus, daß der Gendefekt der NF1 auf dem langen Arm des Chromosom 17 lokalisiert ist (11, 156, 181, 20); im September des gleichen Jahres konnte auch der Gendefekt der NF2 auf dem langen Arm des Chromosoms 22 lokalisiert werden (149). 1990 gelang dann die weitestgehende Identifikation des NF1- Gens (181, 183, 66) und dessen Genprodukts „Neurofibromin“.

3. Genetik

Die NF1 wird autosomal-dominant, ohne geschlechtliche, rassische oder geographische Prädisposition vererbt (76, 73), Die Penetranz der *NF1*-Mutation beträgt 100% bei sehr variabler Expression, so daß Prognosen über das Ausmaß der zu erwarteten Symptome nicht möglich sind. Es sind jedoch wenige Fälle fehlender Penetranz in der Literatur erwähnt (168). Etwa 50% der Erkrankungen sind auf Neumutationen des *NF1*-Gens (17q11,2) zurückzuführen. Gegenwärtig sind über 300 verschiedene *NF1*-Mutationen charakterisiert, wobei es weder eine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation, noch einen klaren Mutations-„Hotspot“ (d.h. ein Genabschnitt, der besonders häufig von Mutationen betroffen ist) zu geben scheint. Eine Arbeit (84) hat einen Zusammenhang einer großen Deletion des NF1-Gens mit abnormer Facies und intellektueller Retardierung postuliert.

Weitgehend gesichert ist das Phänomen, daß eine Neumutation in sporadischen NF1-Fällen ihren Ursprung mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit in den männlichen Keimzellen hat (169). Kontrovers wird die Frage diskutiert, ob ein fortgeschrittenes männliches Alter die Anzahl der Neumutationen im Sinne einer Häufung beeinflusst. Während Samuelsson, Huson et al. keinen Einfluß des väterlichen Alters feststellen konnten (76, 73, 154), wiesen Sergeyev (158) und Riccardi (141) einen statistisch relevanten Effekt des väterlichen Alters nach, so daß Riccardi dem väterlichen Alter einen wenn auch moderaten Einfluß auf die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer *NF1*-Neumutation zuspricht. Ein Effekt des mütterlichen Alters konnte bisher durch keine Studie belegt werden.

4. Molekulargenetik und Zellbiologie

Das *NF1*-Gen ist auf dem Chromosom 17q11.2 lokalisiert (20, 183). Es ist 300kB lang und besitzt 60 Exons. Als Transkriptionsprodukt entsteht eine 11-13kB große mRNA (101).

Eingebettet in das Intron 27b finden sich drei weitere „anti-sense“ orientierte Gene (*evi-2A*, *evi-2B*, *OmgP*), deren Funktion bisher nicht eindeutig verifiziert werden konnte. Die Abschnitte *evi-2A* und *evi-2B* (*ecotropic viral insertion site*) sind äquivalent zu einem Maus-Leukämie-Onkogen; *OmgP* kodiert das sog. Oligodendrozyten-Myelin-Glykoprotein (30).

Das Proteinprodukt des *NF1*-Gens ist das sog. Neurofibromin (101, 40, 66). Es handelt sich hierbei um ein ca. 327 kDa langes, z.T. Tubulin-assoziiertes zytoplasmatisches Protein (109), das aus 2818 Aminosäuren besteht. Analysen an Tieren haben gezeigt, daß Neurofibromin zwischen verschiedenen Spezies weitgehend konserviert ist; z.B. sind humanes und murines Neurofibromin zu über 98% identisch (13).

Neurofibromin ist während der Embryonalentwicklung in allen Geweben nachweisbar (38, 64), postnatal wird es überwiegend in Neuronen, Oligodendrozyten, Schwann-Zellen sowie Zellen des Nebennierenmarks (als Derivate der Neuralleiste) exprimiert. In den meisten anderen Geweben läßt sich Neurofibromin nach der Embryonalentwicklung nur in geringer Menge oder gar nicht nachweisen.

Neurofibromin besitzt in der zentralen Region eine Sequenz von 400 Aminosäuren, die große Strukturähnlichkeit zu Proteinen aus der GAP-Familie (GAP=GTPase activating proteins) aufweist. GAPs sind in der Lage, die Aktivität von Molekülen mit intrinsischer GTPase-Aktivität zu modifizieren, indem sie die Umwandlung des GTP-bindenden, aktiven Moleküls in das GDP-bindende, inaktive Molekül beschleunigen. Spezifischer Angriffspunkt des Neurofibromin ist die GTPase-Domäne des p21-Ras-Proto-Onkogens, welchem eine zentrale Rolle im Wachstum und Differenzierung einer Vielzahl von Zellen und Geweben zukommt (109, 192, 191, 10, 104). Neurofibromin ist in der Lage, an p21-Ras zu binden und somit dieses in eine inaktive, GDP-bindende Form zu überführen. Eine durch das Fehlen des Neurofibromin bedingte „Enthemmung“ von p21-Ras wird als Teilursache für die Entstehung maligner Tumoren bei Neurofibromatose angesehen. In Neurofibrosarkomen konnte bei verminderter Neurofibrominexpression eine hohe p21-Ras-Aktivität nachgewiesen werden (41).

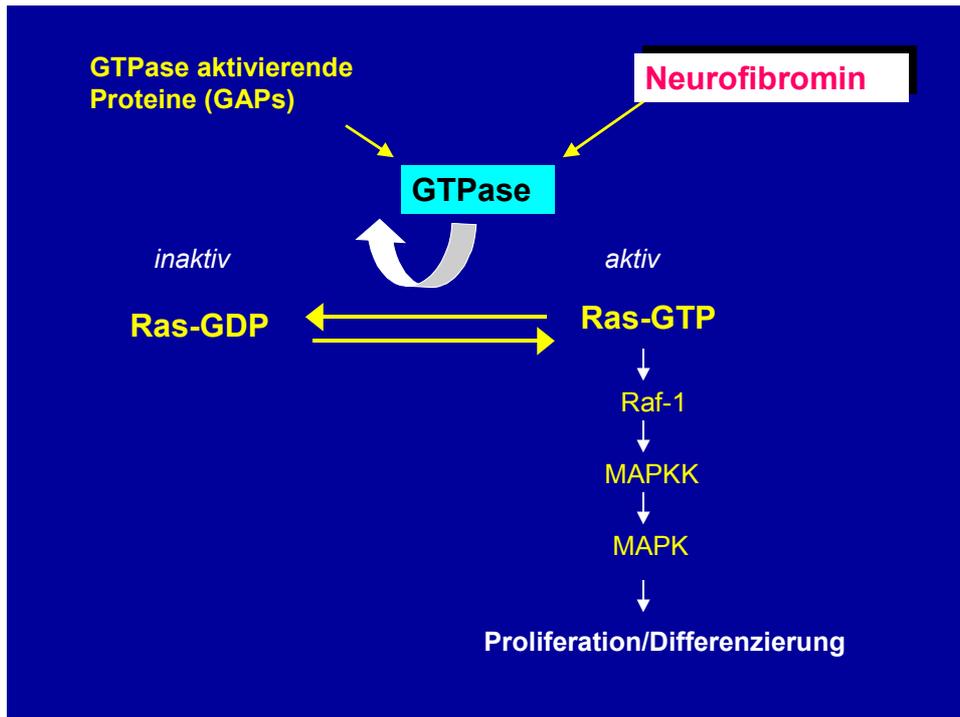


Abbildung 7: Vereinfachtes Schema zur Interaktion zwischen dem *NF1*- Genprodukt Neurofibromin und der Ras- Signaltransduktionskaskade (Erklärung siehe Text).

Durch alternatives Splicing der Exons 9a, 23a und 48a gibt es drei Isoformen des Neurofibromin beim Menschen (101, 5). 23a codiert 21 Aminosäuren, welche in die GAP-Domäne des Neurofibromin integriert werden, wodurch die GAP- Aktivität reduziert wird. Die Bedeutung dieses Phänomens ist unklar. Die Isoform durch Expression von Exon 48a findet sich fast ausschließlich im Herz- und Skelettmuskel und weniger ausgeprägt in der glatten Muskulatur. Die Bedeutung dieses Befundes ist ebenfalls unklar. Die Isoform durch Expression von 9a findet sich insbesondere in Neuronen des ZNS (nicht in Astrozyten) und peripheren Nerven. Sie könnte in Zusammenhang mit der hohen Rate von ZNS-Manifestationen der NF1 (Lernschwierigkeiten) stehen.

Aus der Tatsache, daß die für die Interaktion mit Ras wichtige „GAP-related domain“ (GRD) des *NF1*-Gens jedoch nur ca. 10% der gesamten Sequenz ausmacht, läßt sich ableiten, daß der p21-Ras-Weg nicht der einzige Mechanismus ist, über den Neurofibromin das Zellwachstum zu beeinflussen vermag (81).

Eine Reihe von Untersuchungsergebnissen geben Hinweise, daß Neurofibromin in unterschiedlicher Weise in zelluläre Differenzierungsprozesse eingreift und diese zu beeinflussen vermag. So konnte gezeigt werden, daß Schwann-Zellen von *Nf1*-knockout Mäusen, die kein Neurofibromin exprimieren, eine vermehrte Expression des Myelinisierungsmarkers P0 und eine verminderte Proliferationsrate aufweisen. Darüber

hinaus konnte nachgewiesen werden, daß die Differenzierung von Fibroblasten zu Perineuralzellen ein Neurofibromin-abhängiger Prozeß ist (145). Dieses ist ein wichtiger Hinweis dafür, daß Neurofibromin nicht nur das Verhalten neuroektodermaler Zellen (als Derivate der Neuralleiste), sondern auch solcher mesenchymaler Herkunft (Mesoderm) beeinflussen kann.

Auch wenn viele Fragen zur Bedeutung und Funktion des Neurofibromin noch nicht abschließend beantwortet werden können, so lassen sich zumindest einige Befunde durch eine somatische Inaktivierung der Neurofibromin-Funktion im Sinne der Knudson-Hypothese erklären. Eine konstitutionelle Mutation eines *NF1*-Allels wird als Grundlage für die Entwicklung der Erkrankung entweder von den Eltern geerbt oder entsteht durch Spontanmutation, während das andere Allel intakt ist und somit die Neurofibrominproduktion zumindest teilweise aufrechterhalten kann. Die Voraussetzung für die Entwicklung bestimmter Befunde der NF1 ist jedoch eine zweite somatische Mutation des anderen, intakten *NF1*-Allels (two-hit-Hypothese), so daß schließlich zwei funktions~~unt~~üchtige Allele vorliegen.

Ob und wann eine zweite Mutation auftritt, ist nicht vorhersehbar. Dieser Mechanismus konnte die Entstehung maligner Neurofibrosarkome bei NF1 (nach neuer Klassifikation sog. MPNST = malignant peripheral nerve stem tumors) nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, daß Neurofibromin bei erhöhtem Ras-GTP Spiegel in diesen Tumoren nicht exprimiert wird (41). Allerdings wurden in Neurofibrosarkomen auch die Mutationen anderer Tumorsuppressorgene, wie z.B. p53, nachgewiesen. Diese Tumorsuppressorgene könnten als sog. „modifier genes“ auch eine Bedeutung für die Pathogenese der MPNST haben (111). Ein Verlust des intakten *NF1*-Allels ließ sich ebenfalls im Knochenmark von Patienten mit NF1 und malignen myeloischen Erkrankungen nachweisen (161). Die Rolle einer somatischen *NF1*-Mutation für die Ausbildung benigner Manifestationen der NF1 (Café- au- lait- Flecken, Neurofibrome etc.) ist noch nicht vollständig geklärt. Allerdings gibt es zunehmend Hinweise darauf, daß auch die Entstehung benigner Neurofibrome mit der oben zitierten Knudson-Hypothese erklärt werden kann.

B. Fragestellung, Material und Methodik

Mit Hilfe eines teilstandardisierten Fragebogens (*siehe Abbildung 8*) wurden retrospektiv 114 Akten von Patienten ausgewertet, die sich in den letzten 10 Jahren mit V.a. NF1 an der hiesigen Kinderklinik vorgestellt haben. Ziel dieser Arbeit war es, neben der Erfassung und Dokumentation aller im Rahmen der Grunderkrankung NF1 relevanten Befunde auch die Untersuchungsmethoden aufzuzeigen, die für die Diagnose oder zur Aufdeckung von Komplikationen hilfreich waren. Die so erhobenen Daten können zur Entwicklung eines einheitlichen Protokolls zur Betreuung und Verlaufsbeobachtung von NF1-Patienten genutzt werden.

Grundlage zur Diagnosenstellung einer Typ 1-Neurofibromatose war dabei die eindeutige Dokumentation des Vorliegens zweier NF1- Diagnosekriterien im Sinne der Empfehlung der „National Institutes of Health Consensus Conference (NIH)“. (*siehe Tabelle 2 Seite 4, vergleiche Fragebogen oberer Abschnitt*).

Name
Vorname
Geb.- Datum
Straße
Wohnort
Telefon
Hausarzt

NF1- Diagnosekriterien (Stand/ letzter Termin:.....)

Symptom	Ausprägung
Café- au- lait- Flecken (CAL)	
Sommersprossenartige Pigmentierungen	
Optikusgliome	
Neurofibrome	
Lisch- Knötchen	
Knochenläsionen	
Verwandtenanamnese NF1	

Die Diagnose NF1 kann aufgrund o.g. Kriterien sicher/ nicht sicher gestellt werden !

weitere Symptome

- UBOs:
- Skoliose:
- Teilleistungsstörungen:
- Sprachprobleme, Verhaltensauffälligkeiten:
- weitere:

bisher durchgeführte Untersuchungen

- MRT:
- Augenärztliches Konsil:
- Sonographie Abdomen:
- EEG/ cerebrales Krampfleiden:
- CT Schädel:
- Röntgenuntersuchungen:
- HNO- Konsil/ BERA:
- weitere:

Familienanamnese

- Verwandte 1. Grades

Erstvorstellung, Erstdiagnose NF1, neu aufgetretene Symptome

Krankengeschichte

Abbildung 8: teilstandardisierter Fragebogen zur Auswertung der Patientenakten.

C. Ergebnisse der Neurofibromatose- Studie

1. Übersicht über das Patientenkollektiv

114 Patientenakten wurden retrospektiv ausgewertet (70 Jungen \approx 61,4% und 44. Mädchen \approx 38,6%). Bei 70 Patienten (61,4%) konnte die Diagnose NF1, basiert auf den NIH-Kriterien, sicher gestellt werden. Bei 44 Patienten (38,6%) konnte die Diagnose Neurofibromatose Typ 1 nicht sicher gestellt werden, da die Forderung des Vorliegens zweier NF1-Diagnosekriterien im Sinne der NIH- Empfehlung nicht erfüllt wurde.

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
Diagnose NF1	NIH- Kriterien nicht erfüllt	Anzahl Prozent	28 24,6%	16 14,0%	44 38,6%
	NIH- Kriterien erfüllt	Anzahl Prozent	42 36,8%	28 24,6%	70 61,4%
Gesamt		Anzahl Prozent	70 61,4%	44 38,6%	114 100,0%

Tabelle 4: Zusammenfassung des Patientenkollektivs unter Berücksichtigung des Geschlechts.

2. Altersverteilung

Bei Erstvorstellung mit V.a. NF1 lag das Durchschnittsalter der 114 untersuchten Patienten bei 4,3 Jahren, dass Durchschnittsalter der 70 Patienten mit abschließender Diagnose NF1 war bei Erstvorstellung 4,7 Jahre. 30 Patienten (42,9%) mit abschließender Diagnose waren bei der Erstvorstellung zwei Jahre oder jünger. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten oder Patienten mit positiver oder unauffälliger Familienanamnese ($p=0,22$).

Analysiert man die Altersverteilung der 44 Patienten, welche die NIH- Kriterien nicht erfüllten, lag das Durchschnittsalter bei Erstvorstellung mit V.a. NF1 bei 3,6 Jahren.

Bei abschließender Diagnose waren die Patienten im Durchschnitt 5,5 Jahre alt, 24 Patienten (34,3%) waren zwei Jahre oder jünger. Die Diagnose NF1 erfolgte im Durchschnitt 0,8 Jahre nach Erstvorstellung. Die Diagnose NF1 wurde bei Patienten mit positiver Familienanamnese 1,9 Jahre früher als bei Patienten mit Spontanmutation gestellt ($p=0,05$).

		Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
Alter in Jahren	0	4	5,7	5,7
	1	19	27,1	32,9
	2	7	10,0	42,9
	3	3	4,3	47,1
	4	6	8,6	55,7
	5	4	5,7	61,4
	6	5	7,1	68,6
	7	6	8,6	77,1
	8	1	1,4	78,6
	9	3	4,3	82,9
	10	4	5,7	88,6
	11	4	5,7	94,3
	12	1	1,4	95,7
	13	3	4,3	100,0
Gesamt	70	100,0		

Tabelle 5: Altersverteilung bei Erstvorstellung mit V.a. NF1 (Kollektiv: 70 Patienten mit abschließend die Diagnose NF1 auf der Grundlage der NIH- Diagnosekriterien).

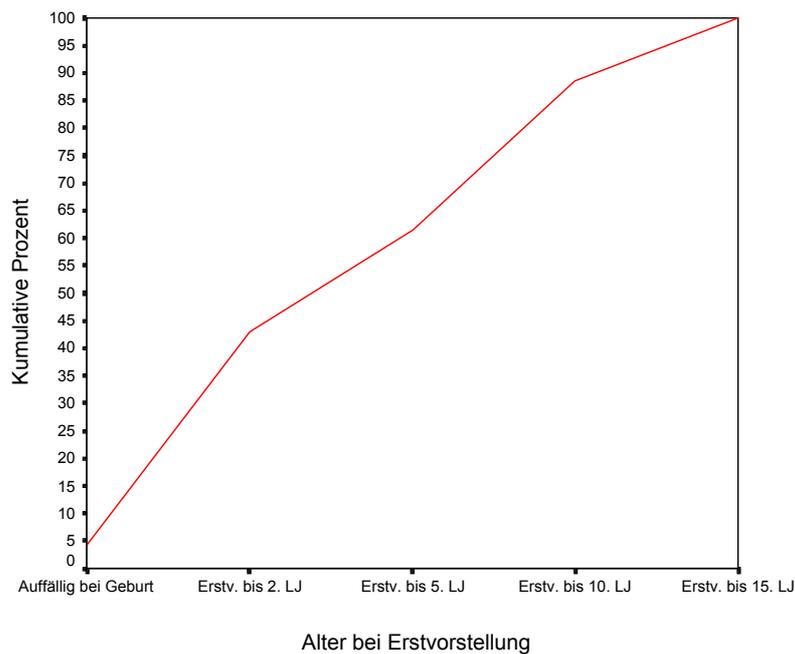


Abbildung 9: Altersverteilung bei Erstvorstellung mit V.a. NF1 im Kollektiv der 70 Patienten mit abschließender Diagnose (LJ= Lebensjahr).

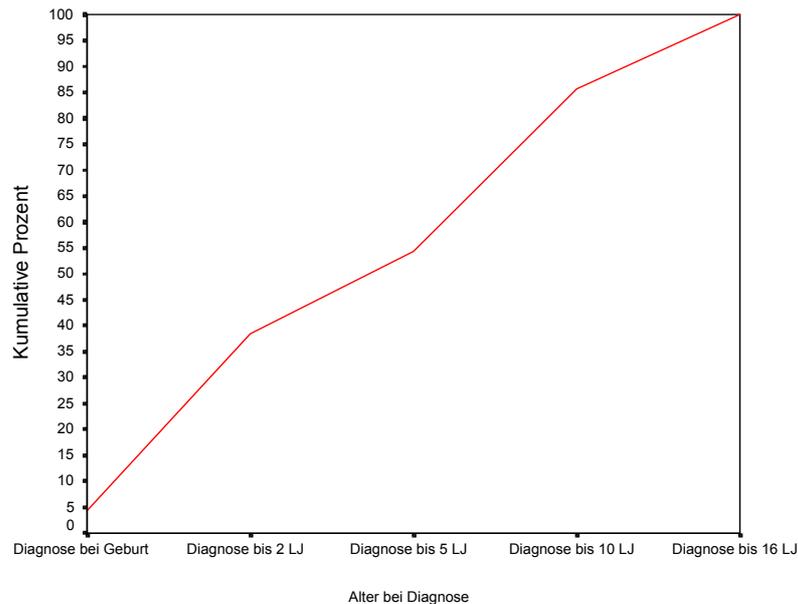


Abbildung 10: Altersverteilung zum Zeitpunkt der abschließenden Diagnose NF1 (70 Patienten mit mindestens 2 NIH- Kriterien am Beobachtungsende, LJ= Lebensjahr).

3. Befunde der 70 Patienten mit abschließender Diagnose

3.1 Häufigkeit und klinische Manifestation der NIH-Diagnosekriterien

* **Café- au- lait- Flecken**

Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken (CAL) ≥ 5 mm traten bei allen 70 Patienten (100%) mit abschließender Diagnose „Neurofibromatose Typ 1“ auf.

* **„Freckling“**

Die sogenannte Sprengelung („freckling“) wurde in 33 Fällen (47,1%) beobachtet. Das „freckling“ betraf 25 mal (35,7%) den Axillarbereich beidseitig, zweimal die linke Axilla, viermal (5,7%) sowohl den Axilla- als auch den Inguinalbereich und bei zwei Patienten lediglich den Inguinalbereich.

* **Optikusgliome**

Optikusgliome (als MRT- Befund) traten in 18 Fällen (25,7%) auf. In neun Fällen (12,9%) fand sich ein Optikusgliom in beiden Nervi optici, in vier Fällen (5,7%) war lediglich der linke, in 3 Fällen (4,3%) der rechte Nervus opticus involviert. Bei zwei Patienten (2,9%) war die Neoplasie auf das Chiasma opticum beschränkt. Bei 10 (58,8%) der 18 Patienten mit Optikusgliomen trat keine klinische Manifestation (Optikusatrophie, Gesichtsfeldeinschränkung, Visusreduktion oder Erblindung) auf. Auffällig erscheint der

Befund, daß bei allen sieben Patienten mit einseitigem Optikusgliom (38,9%) keine der o.g. klinischen Manifestationen auftraten. Ein Patient mit beidseitigem Optikusgliom des Nervus opticus erblindete, die übrigen Patienten mit symptomatischem Opticusgliom wiesen eine Visusreduktion oder Gesichtsfeldeinschränkung in Folge einer beginnenden Opticusatrophie auf.

* **Neurofibrome**

Neurofibrome fanden sich in 23 Fällen (32,9%). Bei 9 der 23 Patienten mit Neurofibromen war eine histologische Untersuchung erfolgt: In sechs Fällen wurde ein plexiformes Neurofibrom gesichert (8,6% der 70 Patienten mit abschließender Diagnose, Altersdurchschnitt bei Diagnose 5,2 Jahre) , in drei Fällen (4,3%) wurde ein dermales Neurofibrom diagnostiziert. Bei 13 Patienten (18,6%) wurde ein dermales Neurofibrom aufgrund des klinisches Bildes (Aussehen, Konsistenz) vermutet. Bei einem Patienten zeigte das MRT einen multiplen Befall der Spinalnervenzwurzeln. In 11 der 23 Fälle (47,8%) mit Neurofibromen verursachten diese keine klinischen Probleme. Bei zwei Patienten, beide mit plexiformen Neurofibromen des Larynx, zeigte sich eine manifeste Atmungsbehinderung (*siehe Fallbeschreibung*). Ein Patient mit Neurofibromen der Spinalwurzeln zeigte eine massive Skoliose, eine spastische Parese des linken Beines sowie eine generalisierte motorische Entwicklungsverzögerung. Wiederum ein Patient mit dermale Neurofibrom (histologischer Befund) klagte über Pruritus im Neurofibrombereich.

* **Lisch- Knötchen**

Lisch- Knötchen fanden sich bei sieben Kindern (10%). Die Lisch- Knötchen waren jeweils auf beiden Seiten lokalisiert. Die Kinder mit Lisch- Knötchen waren im Mittel 10,2 Jahre alt (6-14 Jahre).

* **Knochenläsionen**

Knochenläsionen, wie in den NIH-Kriterien definiert, wurden in 4 Fällen (5,7%) dokumentiert. Ein Patient hatte eine Pseudarthrose der Tibia rechts, zwei der Tibia links und ein weiterer Patient hatte eine Pseudarthrose der linken Ulna. In einem Fall trat eine Spontanfraktur der Tibia auf, zwei Patienten zeigten Deformationen der betroffenen Extremitäten. Eine Skoliose war bei 9 Patienten (12,9%) dokumentiert. Bei drei der Skoliose-Patienten (33,3%) verursachte diese klinische Probleme.

* **Familienanamnese**

Insgesamt war die Familienanamnese im Hinblick auf eine gesicherte Neurofibromatose bei 34 Kindern (48,6%) positiv, darunter waren 24 Jungen und 10 Mädchen. Von den 34 Kindern mit positiver Familienanamnese hatten neun Kinder (26,5%) den M. Recklinghausen vom

Vater und 9 Kinder von der Mutter geerbt. Bei einem Kind waren beide Elternteile betroffen. Bei 15 Patienten mit positiver Familienanamnese (44,1%) war ebenfalls ein Geschwisterkind betroffen.

Anamnestisch waren bei 24 Patienten (34,3%) weitere Neurofibromatose-Fälle in den Familien (zusätzlich zu Verwandten ersten Grades) aufgetreten. Von diesen war in neun Fällen (37,5%) die väterliche und in 13 Fällen (54,2%) die mütterliche Familie betroffen. Beide Familien waren bei zwei Patienten (8,3%) betroffen.

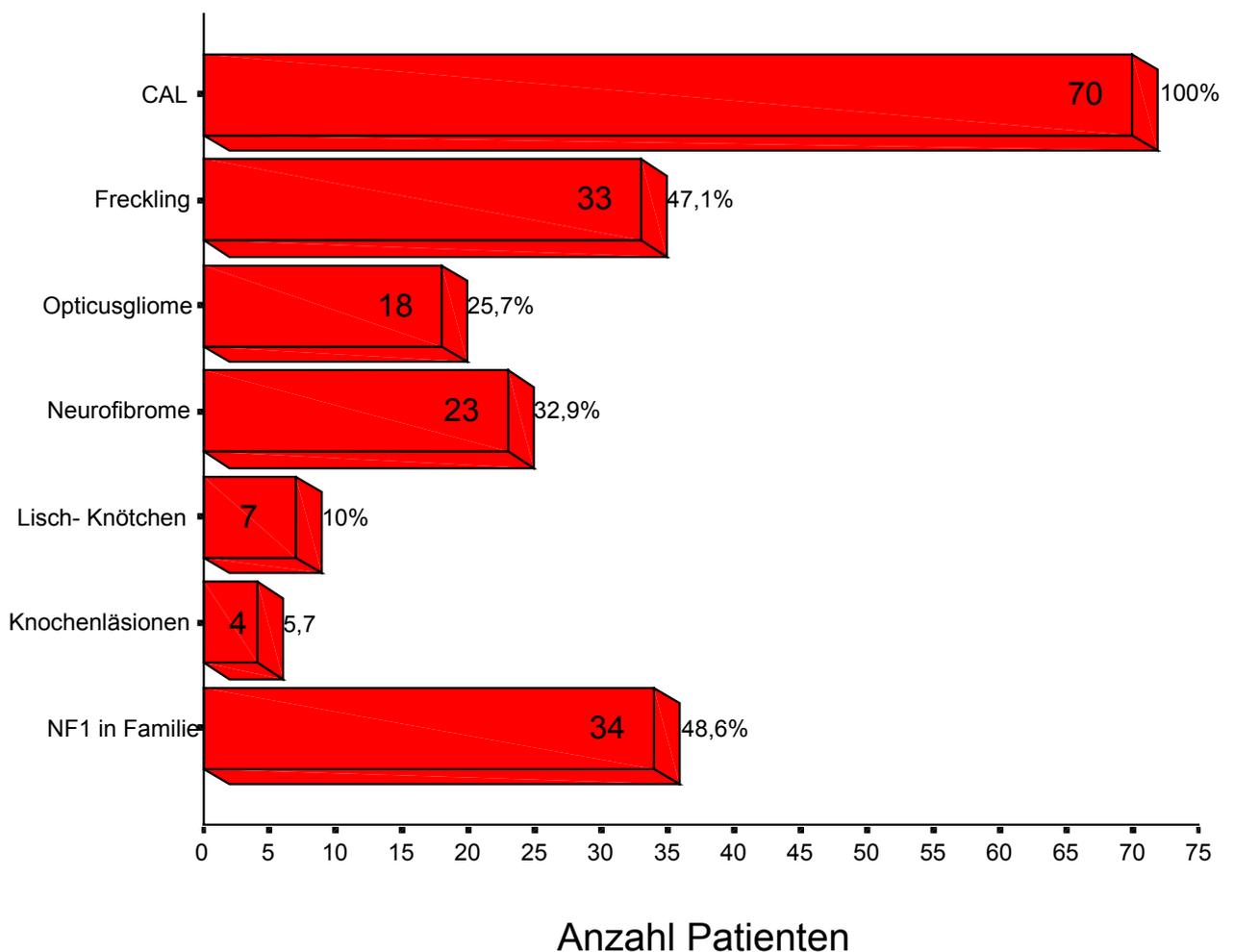


Abbildung 11: Übersicht über die Häufigkeit der NIH- Diagnosekriterien im Kollektiv der 70 Patienten mit abschließender Diagnose NF1.

3.2 Verlaufsbeobachtung (n=114 Patienten, die sich mit V.a. NF1 vorstellten)

Die Diagnose Neurofibromatose Typ 1 wurde bei Vorliegen von mindestens zwei Befunden auf der Grundlage der NIH-Diagnosekriterien bereits bei der Erstvorstellung bei 51 Patienten gestellt (44,7% bezogen auf alle 114 Patienten, die sich mit dem V.a. NF1 vorstellten bzw. 72,9% bezogen auf die 70 Patienten, bei denen zum Ende der Studie die Diagnose NF1 eindeutig gestellt werden konnte) . In 19 Fällen (16,6% bzw. 27,1%) erfolgte die Diagnose zu einem späteren Zeitpunkt, bei 44 Patienten (38,6% aller 114 untersuchten Patienten) konnte die Diagnose nicht eindeutig gestellt werden. Bei 63 (55,3%) der 114 untersuchten Patienten waren bei Erstvorstellung die NIH-Diagnosekriterien noch nicht erfüllt. Betrachtet man die Befunde der Patienten bei der Erstvorstellung mit V.a. NF1, so zeigt sich, daß initial bei 61 Patienten (58,4%) lediglich durch Café-au-lait-Flecken der Verdacht auf NF1 gelenkt wurde. Bei 22 dieser Patienten (36,1%) traten zu einem späteren Zeitpunkt weitere Befunde im Sinne der NIH-Diagnosekriterien auf („Freckling“: sieben Patienten, Opticusgliome: elf Patienten, Neurofibrome: sechs Patienten, Lisch- Knötchen: zwei Patienten, bei sechs Patienten konnte nachträglich eine positive Familienanamnese erruiert werden), so daß die Diagnose NF1 abschließend gestellt werden konnte. Die übrigen 39 Patienten ließen keine weiteren Befunde erkennen oder wurden nicht weiter in der hiesigen Kinderklinik beobachtet.

In den 51 Fällen, in welchen schon bei der Erstvorstellung die NIH-Diagnosekriterien erfüllt wurden, führten folgende Befunde zur Diagnose:

ANZAHL PATIENTEN	CAL	Freckling	OPTICUSGLIOME	NEUROFIBROME	LISCH-KNÖTCHEN	KNOCHENLÄSIONEN (Pseudarthrose)	POS. FAMILIENANAMNESE
12	X	X					
1	X		X				
3	X			X			
1	X		X	X			
3	X	X		X			
2	X		X				X
2	X	X		X			X
19	X						X
3	X					X	
1	X			X			X
1	X					X	X
1	X		X	X			X
1	X	X			X		X
1	X	X					X
Σ	51	19	5	11	1	4	28

Tabelle 6: Befunde der Patienten, bei denen schon bei Erstvorstellung die Diagnose NF1 auf der Grundlage der NIH- Diagnosekriterien gestellt werden konnte.

Anzahl Patienten	Prozent	CAL	Freckling	Opticusgliome	Neurofibrome	Lisch-Knötchen	Knochen-Läsionen	positive Familienan.
20	28,6%	X						X
9	12,9%	X		X				
11	15,7%	X	X					
3	4,3%	X					X	
4	5,7%	X			X			
2	2,9%	X		X	X			
2	2,9%	X	X		X	X		
1	1,4%	X					X	X
1	1,4%	X	X	X	X			X
2	2,9%	X	X		X			X
2	2,9%	X			X			X
1	1,4%	X	X				X	
4	5,7%	X	X		X			
2	2,9%	X	X			X		
3	4,3%	X		X				X
1	1,4%	X	X					X
1	1,4%	X		X	X			X
1	1,4%	X	X	X				
Σ / %	100%	70/ 100%	25/ 35,7%	17/ 24,3%	18/ 25,7%	4/ 5,7%	5/ 7,1%	31/44,3%

Tabelle 7: Befunde aller 70 Patienten zum Zeitpunkt der endgültigen Diagnose.

Vergleicht man die Anzahl der positiven Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose mit den Befunden, die sich im Verlauf des Beobachtungszeitraumes zeigten (*Vergleich Abbildung 11*), zeigt sich folgende Entwicklung:

Alle Patienten ließen zum Zeitpunkt der Diagnose NF1 Café-au-lait-Flecken erkennen. Eine Zunahme dieser Hauterscheinungen in Größe und oder Zahl war in den Akten in den meisten Fällen nicht ausreichend dokumentiert, so daß an dieser Stelle keine Aussage zur Entwicklung der Café- au- lait- Flecken gemacht werden kann.

Sog. „Freckling“ (sommersprossenartige Pigmentierungen der Axilla und/ oder der Inguinalregion) war zum Zeitpunkt der Diagnose bei 25 Patienten (35,7%) dokumentiert, am Ende des Beobachtungszeitraumes zeigte sich bei 33 Patienten (47,1%) ein sog. „Freckling“, d.h. 8 Patienten (11,4%) entwickelten im Verlauf der weiteren Beobachtung o.g. Phänomen.

Opticusgliome waren zum Diagnosezeitpunkt bei 17 Patienten (24,3%) bekannt. Bei 18 Patienten (25,7%) war bei der letzten Vorstellung in der Klinik das Vorliegen eines Opticusglioms dokumentiert, so daß bei einem Patienten erst im weiteren Verlauf der Erkrankung ein Opticusgliom manifest und/oder diagnostiziert wurde.

Neurofibrome waren bei 18 Patienten (25,7%) bei der Diagnose erkennbar, im Laufe des Beobachtungszeitraumes traten bei fünf weiteren Patienten Neurofibrome auf.

Lisch- Knötchen waren bei Diagnosenstellung bei vier Patienten (5,7%) bekannt, sieben Patienten (10%) waren es bis zum Ende der Arbeit. In drei Fällen (4,3%) wurden die Lisch-Knötchen erst nach Stellung der Diagnose NF1 diagnostiziert.

Knochenläsionen (Pseudarthrosen/ Keilbeinflügeldysplasie) konnten bei vier Patienten (5,7%) als Befund gesichert werden . Bei einem Patienten mit V.a. Keilbeinflügeldysplasie fanden sich keine weiteren Hinweise zur Bestätigung o.g. Befundes.

Eine positive Familienanamnese war bei 31 Patienten (44,3%) zum Diagnosezeitpunkt bekannt. In drei weiteren Fällen (4,3%) ergab die Anamnese zu einem späteren Zeitpunkt Hinweise auf eine familiäre NF1, so daß zum Ende der Beobachtungszeit bei 34 Patienten (48,6%) eine positive Familienanamnese dokumentiert war.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei den meisten Patienten (20 Patienten \neq 28,6%) die Diagnose NF1 zunächst aufgrund von ≥ 6 Café- au- lait- Flecken > 5 mm und einer positiven Familienanamnese gestellt wurde. In weiteren neun Fällen (12,9%) führte die Kombination Café- au- lait- Flecken und Opticusgliome zur Diagnose. In der Häufigkeit der Befunde gibt es keinen signifikanten Unterschied bei männlichen oder weiblichen Patienten oder bei Patienten mit familiärer NF1 oder Spontanmutation.

3.3 NIH- Diagnosekriterien im Alter 7 2 Jahre

24 Patienten (34,3%) waren zum Zeitpunkt der Diagnose zwei Jahre oder jünger. Folgende Befunde auf der Grundlage der NIH- Diagnosekriterien waren bei o.g. Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose manifest:

Anzahl Patienten/Prozent	CAL	Freckling	Opticusgliome	Neurofibrome	Lisch-Knötchen	Knochenläsionen	pos. Familienanamnese
11 (45,8%)	X						X
3 (12,5%)	X	X					
3 (12,5%)	X		X				
2	X		X				X
1	X			X			X
2	X					X	
1	X	X					X
1	X	X		X			
Gesamt	24	5	5	2	0	2	15

Tabelle 8: Häufigkeit der NIH- Diagnosekriterien bei Diagnose im Alter 7 2 Jahre. Es ist ersichtlich, dass in der Mehrzahl der Fälle die Diagnose NF1 aufgrund des Vorliegens von Café- au- lait- Flecken und einer positiven Familienanamnese gestellt werden konnte.

3.4 Übersicht über NF- Studien

Erstautor	Jahr	N / Klientel	CAL	Freckling	Opt.Gl.	NF	Lisch	Kno.L.	Fam.
Fienman (57)	1970	46/Kinder<12 Jahre	72%	k.A.:	8%	22%	4%.	k.A.	46%
Pollnitz (136)	1976	25/Kinder	88%	20%	8%	k.A.	k.A.	12%	48%
Cole (29)	1978	78/Kinder	71,8%	k.A.	14,1%	35,9%	k.A.	7,7%	40%
Obringer (127)	1989	151/Kinder<6 Jahre	97%	81%	4%	15%	28%	6%	50%
Huson (74)	1989	135/Kinder & Erw.	84%	67%	1,5%	k.A.	93%	3%	k.A.:
Köhler (86)	1990	72/Kinder	98,6%	29,2%	9,7%	27,7%	54,8%	6,9%	55,5%
Riccardi (141)	1992	953/Kinder & Erw.	100%	64%	14%	k.A.:	84%	3%	54%
North (125)	1993	200/Kinder & Erw.	95,5%	84%	9%	49%	66%	0%	42%
Friedman (60)	1997	1479/Kinder & Erw.	89%	85%	4%	77%	59%	2%	k.A.
McGaughran (110)	1999	523/Kinder & Erw.	86,7%	83,8%	4,8%	>60%	63%	1,9%	71,2%
Krölls	2000	70/Kinder	100%	47,1%	25,7%	32,9%	10%	5,7%	48,6%

Tabelle 9: Literatur- Übersicht über NF- Studien.

Erw. = Erwachsene, CAL= Café- au- lait- Flecken Opt.GL= Optikusgliome, NF= Neurofibrome, Kno.L=Knochenläsionen, Fa= positive Familienanamnese, k.A.= keine Angaben

4. weitere Befunde im Zusammenhang mit der Grunderkrankung NF1

4.1 MRT- Untersuchung & UBOs

Bei 42 der 70 (60%) Patienten mit abschließender Diagnose wurde eine kernspintomographisch Untersuchung des Schädels durchgeführt. Diese wurde u.a. auf das Vorliegen von sog. „UBOs“ untersucht. Einen Überblick über die weiteren MRT- Befunde gibt folgende Abbildung:

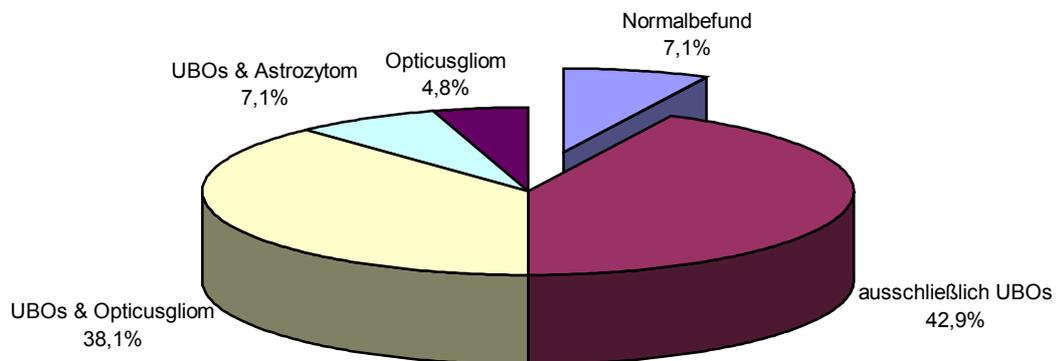


Abbildung 12 zeigt die Ergebnisse des Schädel- MRT bei 42 kernspintomographisch untersuchten Patienten mit abschließender Diagnose NF1.

UBOs (unidentified bright objects) sind i.d.R. reversible, signalreiche Foci unklarer Genese, welche sich im Gehirn von vielen NF1-Patienten insbesondere auf T₂-gewichteten Schädel-MRT-Bildern identifizieren lassen (siehe Abbildung 13).

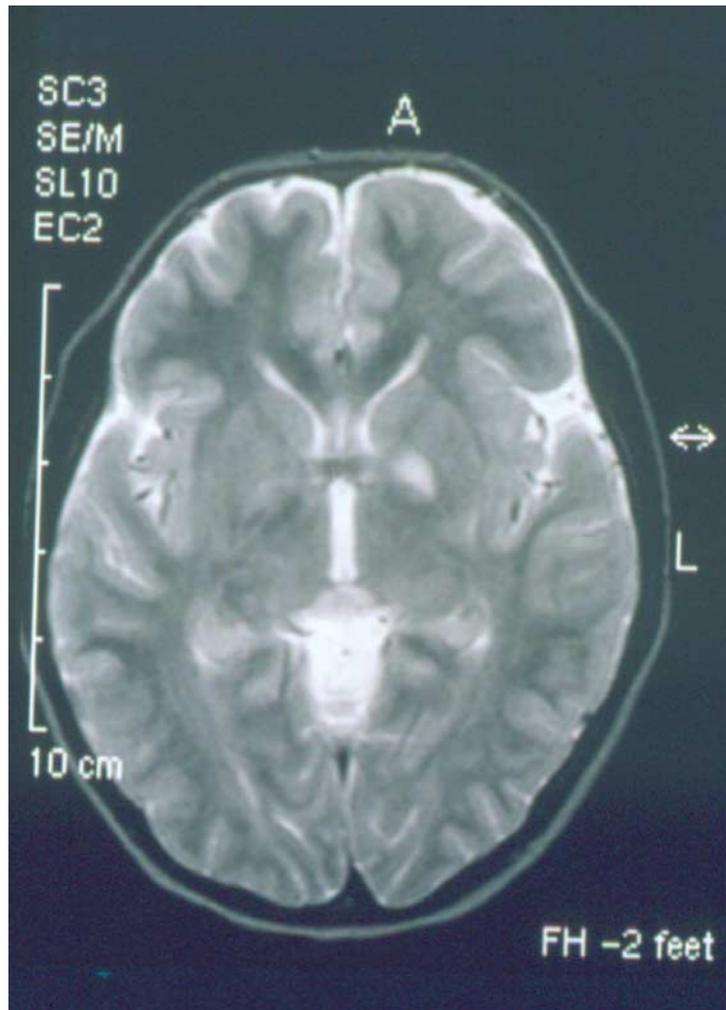


Abbildung 13: Fleckförmige Hyperintensität im Bereich der linken Basalganglien auf einer T₂- gewichteten kraniellen Kernspintomographie- Aufnahme eines NF1-Patienten. Diese „unidentified bright objects“ (UBOs) wurden bei bis zu 90% der kernspintomographisch untersuchten Kinder in unserem Kollektiv gefunden.

In unserer Untersuchung fanden sich bei 36 der 42 kernspintomographisch untersuchten Patienten UBOs im MRT (85,7%).

		Häufigkeit	Prozent aller Patienten mit NF1	Prozent der Patienten mit Schädel-MRT
MRT erfolgt	keine UBOs im MRT erkennbar	6	8,6	14,3
	UBOs erkennbar	36	51,4	85,7
	Gesamt	42	60,0	100,0
kein MRT	kein Schädel- MRT erfolgt	28	40,0	
Pat. mit NF1	insgesamt	70	100,0	

Tabelle 10: Häufigkeit von UBOs auf T₂- gewichteten Schädel-MRT- Bildern bei 70 Patienten mit gesicherter NF1. 42 Patienten wurden kernspintomographisch untersucht.

Bei 16 der Patienten mit UBOs im MRT (44,4%) waren diese auf die Basalganglien beschränkt, neun Patienten (25%) zeigten entsprechende Veränderungen in den Basalganglien und im Cerebellum. Sechs Patienten (16,6%) ließen UBOs vor allem in der Capsula interna erkennen. Andere Lokalisationen fanden sich in 4 Fällen (11,1%). Eine Übersicht über die Häufigkeit von UBOs in einigen NF- Studien gibt folgende Tabelle:

Erstautor	Jahr	Kollektiv	Anzahl Patienten	UBOs
Duffner et al.(46)	1989	Kinder	47	29 / 62%
Aoki et al. (6)	1989	Kinder & Erw.	53	32 / 60%
Sevick et al. (159)	1992	Kinder & Erw.	43	34 / 79%
Balestri et al. (9)	1993	Kinder	24	15 / 62%
Es et al. (54)	1996	Kinder	50	32/ 64%
Menor et al. (112)	1998	Kinder	89	69 / 78%
DiMario et al. (43)	1998	Kinder	30	19 / 63%
Curless et al. (36)	1998	Kinder	284	162 /57%
Krölls	2000	Kinder	42	36 / 85,7%
Gesamt			662	428 / 64,6%

Tabelle 11: Übersicht über die Häufigkeit von UBOs bei Untersuchungen an NF-Patienten, Erw.= Erwachsene

Einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von „UBOs“ und anderen in Zusammenhang mit der Grunderkrankung NF1 beobachteten Befunden (Opticusgliome, Teilleistungsstörungen, cerebrales Anfallsleiden oder Neurofibromen) fanden wir nicht.

Folgende Angaben beziehen sich auf 34 Patienten, die sich initial lediglich mit Café- au- lait-Flecken vorstellten und die mindestens einmal kernspintomographisch untersucht worden sind; eine MRT- Untersuchung erfolgte entweder bei Erstvorstellung oder zu einem späteren Zeitpunkt bei Manifestation weiterer Auffälligkeiten oder klinischer Beschwerden:

Bei 11 Patienten (32,4%) konnten keine UBOs identifiziert werden, die Diagnose NF1 konnte bisher nicht sicher gestellt werden, da nicht die erforderliche Zahl von 2 NIH- Kriterien erfüllt wird. Fünf Patienten (14,7%) zeigten UBOs im MRT, ohne daß eine abschließende Diagnose erfolgte. In einem Fall wurde die Diagnose NF1 im weiteren Verlauf gestellt, ohne daß UBOs verifiziert werden konnten. Bei 17 Patienten (50%) mit späterer Diagnose NF1 wurden auch kernspintomographisch UBOs nachgewiesen. In diesem Kollektiv zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von UBOs und der späteren Diagnose NF1 (Signifikanzniveau <0,001 im Chi²- Test/Exakter Test nach Fisher).

			UBOs ja / nein		Gesamt
			keine UBOs	UBOs	
Diagnose NF1	sicher	Anzahl	1	17	18
		Prozent	2,9%	50,0%	52,9%
	nicht sicher	Anzahl	11	5	16
		Prozent	32,4%	14,7%	47,1%
Gesamt		Anzahl	12	22	34
		Prozent	35,3%	64,7%	100,0%

Tabelle 12: UBOs als prädiktiver Befund für die spätere Diagnose NF1. Bei 17 Patienten (50%) mit späterer Diagnose NF1 wurden initial auch UBOs nachgewiesen, wogegen bei 11 Patienten ohne UBO-Nachweis die Diagnose NF1 auch zu einem späteren Zeitpunkt nicht gestellt werden konnte (vgl. Text).

4.2 Teilleistungsstörungen

Anamnestische Hinweise auf Teilleistungsstörungen zeigten sich bei 19 der 70 Patienten mit abschließender Diagnose NF1 (17,1%). Insbesondere wurde über „Lernstörungen“, Konzentrationsschwächen und eine verzögerte Sprachentwicklung berichtet. Einen in der Literatur beschriebenen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von UBOs und Teilleistungsstörungen konnten wir nicht finden.

Folgende Angaben beziehen sich auf 42 Patienten mit abschließender Diagnose Neurofibromatose Typ 1 und erfolgter MRT- Untersuchung:

Bei vier Patienten (9,5%) waren weder das Auftreten von UBOs noch das Vorliegen von Teilleistungsstörungen vermerkt. In 25 Fällen (59,6%) zeigten sich kernspintomographisch UBOs, ohne daß Auffälligkeiten im psychischen Status des Patienten dokumentiert waren. Elf Patienten (26,2%) zeigten bei anamnestisch bekannten Teilleistungsstörungen UBOs im MRT, während bei zwei Patienten (29,4%) keine UBOs als MRT- Befund dokumentiert waren (bei anamnestischen Hinweisen auf Teilleistungsstörungen).

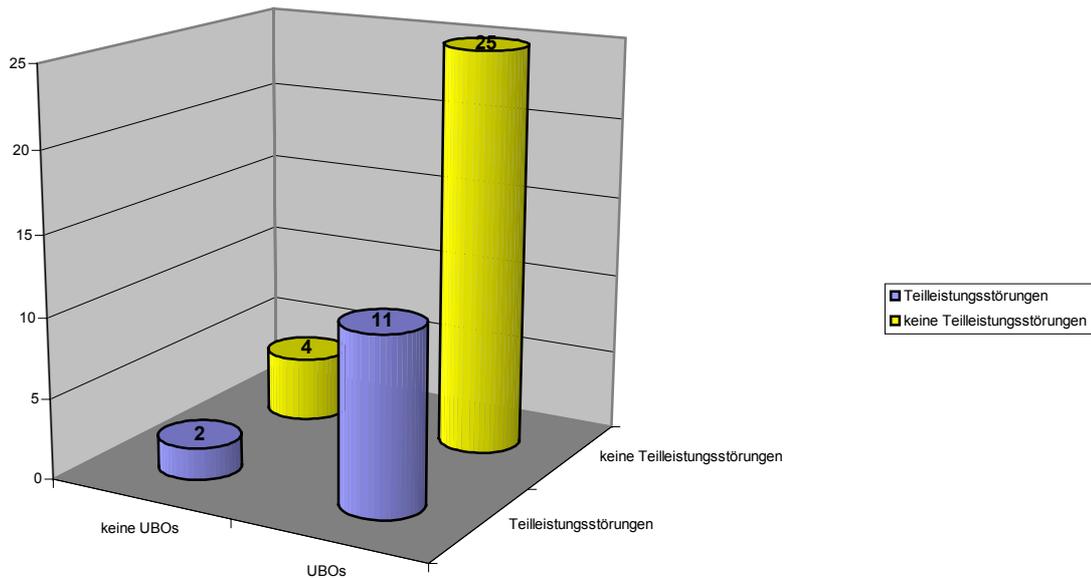


Abbildung 14: Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens von UBOs und Teilleistungsstörungen. Es ist ersichtlich, dass sich in der Mehrzahl der Fälle UBOs ohne Hinweise auf Teilleistungsstörungen finden.

4.3 Skoliose

Eine Skoliose war in neun Fällen (12,9%) dokumentiert. Sechs Patienten mit Skoliose (8,6%) zeigten klinisch keine Beschwerden, während in drei Fällen (4,3%) Beschwerden im Zusammenhang mit der Skoliose auftraten.

Bei Fünf der 9 Patienten mit Skoliose (55,6%) waren Neurofibrome dokumentiert, in einem Fall waren die Neurofibrome im Spinalkanal lokalisiert.

E. Fallbeschreibungen

- Zwei Patienten mit plexiformen Neurofibromen des Larynx

*** Kasuistik Patient 1**

Bei einem 1989 geborenen Patienten wurde im Alter von 11 Monaten aufgrund multipler Café- au-lait-Flecken der Verdacht auf eine Neurofibromatose Typ 1 (NF1) geäußert. Da auch der Vater und die Großmutter väterlicherseits an einer NF1 erkrankt waren, konnte die Diagnose NF1 auch bei dem Säugling eindeutig gestellt werden. Bereits seit dem 9. Lebensmonat war ein zunehmender inspiratorischer Stridor aufgefallen, der letztlich auch zur Vorstellung des Patienten in der Klinik führte. Bei Aufnahme fand sich darüber hinaus eine deutliche Trichterbrust sowie eine leichte motorische und psychosoziale Retardierung. Das Körpergewicht lag unter der dritten Perzentile. Die Tracheoskopie mit PE ergab einen gut kirschgroßen, gefäßreichen Tumor am linkslateralen Kehlkopfeingang bei unauffälliger Darstellung der Trachea. Histologisch zeigte sich ein plexiformes Neurofibrom ohne Malignitätszeichen, so daß die Diagnose NF1 auf der Grundlage der NIH- Diagnosekriterien bestätigt werden konnte. Röntgenologische Zielaufnahmen der Trachea ließen keine eindeutige Einengung des trachealen Lumens erkennen, jedoch zeigte sich eine Überblähung des rechten Lungenflügels aufgrund eines vermuteten Ventilmechanismus.

*** Therapie und Verlauf**

Aufgrund des histologischen Befundes und der klinischen Problematik wurde der Patient in der hiesigen HNO- Klinik zur Tumorabtragung vorgestellt. Intraoperativ stellte sich heraus, daß eine Abtragung aufgrund der Tumorgröße nicht möglich sei. Eine postoperative MRT- Untersuchung bestätigte diesen Befund. Kernspintomographisch wurden ein Tumor vom Zungenrund bis zur Schilddrüse mit primär retrotrachealer Ausdehnung sowie multiple Tumoren (V.a. Neurofibrome) der gesamten Jugularisregion nachgewiesen (siehe Abbildung 15).



Abbildung 15: Ausdehnung und Weichteilinfiltration des plexiformen Neurofibroms im MRT-Sagitalbild.

Eine ebenfalls durchgeführte CT- Untersuchung zeigte lediglich einen rundlichen, rechtsbetonten 1,5cm großen hypodensen tumorösen Prozeß, welcher fast den gesamten Kehlkopf ausfüllte, ohne die im MRT verifizierte Ausdehnung erkennen zu lassen. Eine später durchgeführte MRT- Untersuchung des Schädels erbrachte keinen pathologischen Befund (kein Anhalt für Opticusgliom, keine UBOs).

Aufgrund o.g. Befunde wurde das plexiforme Neurofibrom als z.Z. inoperabel eingestuft, so daß im Dezember 1990 eine Tracheotomie mit Anlage eines Tracheaostomas durchgeführt wurde.

Im März 1992 wurde bei zunehmendem Stridor und Dysphagie ein ca. Tischtennisball großes supraglottisches Neurofibrom CO₂-laserchirurgisch unvollständig abgetragen (Reste verblieben im Taschenband und im Sinus piriformis). Die Abtragung erfolgte nicht in der vollen Ausdehnung des Tumors, da ansonsten aufgrund der Defektgröße eine nicht tolerabel Aspirationsgefahr für den Patienten bestanden hätte. Hinsichtlich der Dyspnoe und Dysphagie zeigte der Patient nach diesem Eingriff eine symptomatische Besserung.

Im März 1993 wurde der Versuch eines Tracheostomaverschlusses unternommen. Nach Aufwachen aus der Narkose entwickelte der Patient einen starken Stridor und Dyspnoe, so daß eine Re-Tracheostomie erfolgen mußte. Bis zur letzten Vorstellung in der hiesigen Kinderklinik im Mai 1994 mußte die Trachea mehrfach bei zunehmendem Stridor bougiert werden, zudem fiel laryngoskopisch eine Stimmlippenparese der linken Stimmlippe auf. Eine Rückverlagerung des Tracheostomas konnte bis zu diesem Zeitpunkt nicht durchgeführt werden.

* *Diskussion siehe unter F.*

* *Kasuistik Patient 2*

Bei dem 1991 geborenen Patienten wurde der Verdacht auf einer NF1 erstmals im Alter von 3 Jahren aufgrund von Café-au-lait-Flecken geäußert. Im Rahmen einer Polypenentfernung in einem auswärtigem Haus kam es zu Intubationsproblemen, so daß der Patient im Januar 1995 in die HNO-Klinik der Universität Düsseldorf zur weiteren Abklärung überwiesen wurde. Nach genauerer Befragung berichteten die Eltern des Patienten über eine seit 1993 bestehende Dyspnoesymptomatik. Nach Kehlkopfinspektion stellte sich der dringende Verdacht auf das Vorliegen einer Kehlkopfpapillomatose. Im Rahmen der konsiliarischen Vorstellung in der hiesigen Kinderklinik wurde der Verdacht auf das Vorliegen einer Neurofibromatose geäußert. Eine Trachealzielaufnahme schloß eine fixierte Trachealstenose aus. Es zeigten sich kurzstreckige, mäßiggradige Trachealveränderungen unter Provokation.

Therapie und Verlauf:

Drei Tage nach der konsiliarischen Vorstellung erfolgte eine laserchirurgische Teilabtragung eines weichen, kirschgroßen Tumors im Bereich der aryepiglottischen Falte links. Eine postoperativ bestehende Dyspnoesymptomatik führte zur stationären Aufnahme in die Kinderklinik. Es bestand ein expiratorischer Stridor. Eine sich anschließende MRT-Untersuchung des Halses zeigte eine kontrastmittelaufnehmende Raumforderung, ausgehend vom Zungengrund bis supraclaviculär entlang der Gefäß- Nervenscheide, welche die Trachea deutlich einengte.

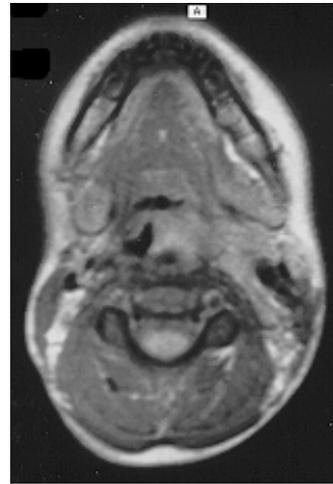


Abbildung 16: MRT- Befunde zur Illustration der Ausdehnung und Weichteilinfiltration des plexiformen Neurofibroms (Frontal- und Horizontalschnitt).

In der Laryngotracheoskopie mit PE zeigte sich eine Infiltration des linken Sinus piriformis, der Plica pharyngo-epiglottica, der Epiglottis, des Taschenbandes sowie der ary-epiglottischen Falte bei deutlichem in- und expiratorischen Stridor. Eine Ausbreitung in die linken Halsweichteile ließ sich ebenfalls nachweisen. Histologisch konnte ein plexiformes Neurofibrom ohne Malignitätszeichen gesichert werden.

Als weiteren Befunde im Zusammenhang mit der Grunderkrankung NF1 wurden Opticusgliome beider nervi optici (unter Einbeziehung des Chiasmata), UBOs (linker Thalamus und periventriculär) und „axillary freckling“ diagnostiziert.

In den folgenden Jahren wurde der Patient regelmäßig in der Ambulanz der Kinderklinik nachuntersucht, dabei hatten sich keinerlei klinischen Probleme ergeben. Im November 1996 berichteten die Eltern über vermehrtes „Räuspern“; Stridor oder Luftnot seien jedoch nicht mehr vorgekommen. Im August 1997 wurde der Patient erstmals in der Neurofibromatosesprechstunde der hiesigen Kinderklinik vorgestellt, da das Räuspern sich deutlich vermehrt habe und der Patient nachts sehr schnarche und stark schwitze. Bei der körperlichen Untersuchung zeigte sich bis auf einen inspiratorischen Stridor kein pathologischer Befund. Im MRT des Halses zeigte sich eine Zunahme vorbeschriebener Raumforderung mit hochgradiger Einziehung des Tracheallumens und Kompression der Epiglottis. Die HNO- ärztliche Untersuchung mittels flexibler Endoskopie ließ eine

submuköse Infiltration der lateralen Pharynxwand, eine Infiltration und Verdrängung der Epiglottis, der aryepiglottischen Faltung und des linken Taschenbandes erkennen. Die im MRT diagnostizierte hochgradige Einengung der Trachea ließ sich endoskopisch nicht verifizieren. Ein Grund für diese Diskrepanz liegt, neben möglichen Bewegungsartefakten durch Atemexkursionen, in der örtlichen Nähe des Befundes zu großen Gefäßen des Halses (Flußartefakte). Aufgrund des endoskopischen und des geringen klinischen Befundes wurde keine Indikation zum operativen Eingreifen gesehen und weitere Kontrolluntersuchungen hinsichtlich des plexiformen Neurofibroms und der Opticusgliome empfohlen. Bei der letzten Vorstellung in der Neurofibromatose-Sprechstunde im Oktober 1998 berichten die Eltern weiterhin über gehäuftes Räuspern, nächtliches Schwitzen, Schnarchen und Stridor mit Zunahme in Rückenlage. Insgesamt ergab sich eine unveränderte, nicht wesentliche progrediente Symptomatik im Vergleich zur letzten Untersuchung. Auf den mitgebrachten MRT-Bilder des Halses war keine Zunahme oben beschriebener Raumforderungen erkennbar. Eine Literaturübersicht über bisher publizierte Fälle von plexiformen Neurofibromen des Larynx gibt folgende Tabelle:

Autor	Jahr	Fälle	Alter/Geschlecht	NF1-Diagnosekriterien
Smoler J. et.al. (164)	1966	1	2 Jahre, M	CAL, Verwandte ersten Grades mit NF1, plexiformes Neurofibrom des Larynx
Pleasure J. et.al. (135)	1967	1	0,5 Jahre, M	CAL, plexiformes Neurofibrom des Larynx
Gignoux PM. et.al. (62)	1968	1	10 Jahre, J	CAL, subkutane Neurofibrome, plexiformes Neurofibrom des Larynx
Johnsen DF. et.al. (80)	1970	1	11 Monate, M	CAL, plexiformes Neurofibrom des Larynx, Verwandte ersten Grades mit NF1
Maisel RH. et. al. (100)	1972	1	11 Jahre, M	CAL, subkutane Neurofibrome, plexiformes Neurofibrom des Larynx
Raffensperger J. et. al (137).	1972	1	? Jahre, J	CAL, plexiformes Neurofibrom des Larynx
Chang M. et. al. (23)	1977	1	5 Jahre, M	CAL, plexiformes Neurofibrom des Larynx, subkutane Neurofibrome
O'Connor AF. et.al. (126)	1980	1	1 Jahr, M	CAL, plexiformes Neurofibrom des Larynx, Verwandte ersten Grades mit NF1
Garabedian EN. et.al. (61)	1987	1	4,5 Jahre, M	plexiformes Neurofibrom des Larynx, Verwandte ersten Grades mit NF1
Stines J. et.al. (173)	1987	1	15 Jahre, J	CAL, plexiformes Neurofibrom des Larynx
Yamada N. et.al. (193)	1992	1	7 Jahre, J	CAL, plexiformes Neurofibrom des Larynx, Verwandte ersten Grades mit NF1
Martin DS. et.al. (102)	1993	4	2 Jahre, J 4 Jahre, M 2 Jahre, J 7 Jahre, J	CAL, plexiformes Neurofibrom des Larynx, axillary freckling CAL, plexiformes Neurofibrom des Larynx CAL, plexiformes Neurofibrom des Larynx, subkutane Neurofibrome CAL, plexiformes Neurofibrom des Larynx, subkutane Neurofibrome
Willcox TO. et.al. (187)	1993	1	1 Jahre, ?	CAL, plexiformes Neurofibrom des Larynx
Czigner J. et.al. (37)	1994	1	8 Jahre, J	CAL, plexiformes Neurofibrom des Larynx
Ejnell H. et.al. (50)	1996	3	10 Jahre, M 6 Jahre, M 16 Jahre, M	Plexiformes Neurofibrom, des Larynx? CAL CAL, Lisch-Knötchen, plexiformes Neurofibrom des Larynx CAL, Plexiformes Neurofibrom des Larynx
Masip MJ. et.al. (106)	1996	1	4 Jahre, J	CAL. Plexiformes Neurofibrom des Larynx, Verwandte ersten Grades mit NF1
Sidman J. et.al. (163)	1996	1	2 Jahre, J	CAL, plexiformes Neurofibrom des Larynx
Handzic J. et.al. (67)	1997	1	16 Jahre, J	CAL, plexiformes Neurofibrom des Larynx, subkutane Neurofibrome
Sobol SE. et.al. (165)	1997	1	1 Jahr, Geschl. ?	CAL, plexiformes NF des Larynx, axillary freckling, Optikusgliom
Unsere Patienten	2000	2	3 Jahre, J 9 Jahre, J	CAL, Optikusgliom, plexiformes Neurofibrom. des Larynx, axillary freckling CAL, Verwandte ersten Grades mit NF1, plexiformes Neurofibrom des Larynx

Tabelle 13: Übersicht über bisher publizierte Fälle von Kindern mit histologisch gesicherten plexiformen Neurofibromen des Larynx.

M=Mädchen, J=Junge, CAL=Café- au- lait- Flecken

F. Diskussion

Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist nach der zystischen Fibrose die häufigste genetische Erkrankung. Im Hinblick auf die Häufigkeit der Erkrankung scheinen Kenntnisse über Symptomatologie, Erscheinungsbild und Komplikationen vergleichsweise gering. Auf der Grundlage der 1988 von den NIH festgelegten Diagnosekriterien kann die Diagnose NF1 bei 94% aller Patienten bis zum 6. Lebensjahr sicher gestellt werden (141, 127). Dennoch konnte Cnossen et al. in einer Untersuchung zeigen, daß bei 35% der untersuchten Kinder mit NF1 im Alter von 5 Jahren die Diagnose nicht abschließend gestellt war, obwohl entsprechende Stigmata vorhanden waren (28).

1. Altersverteilung

In unserer Untersuchung betrug das Durchschnittsalter bei Erstvorstellung unter dem Verdacht auf eine NF1 4,7 Jahre, während die abschließende Diagnose im Mittel 0,8 Jahre später erfolgte. Bis zum 6. Lebensjahr konnte in unserem Kollektiv die Diagnose nur in 52,9% der Fälle gestellt werden. Der Grund für die „verspätete Diagnose“ im Vergleich zu anderen Untersuchungen (73, 141) liegt wohl in der Tatsache begründet, daß die meisten unserer Patienten sich bezüglich anderer Erkrankungen, welche nicht im Zusammenhang mit der Grunderkrankung NF1 stehen, vorgestellt haben, d.h. sie wurden zunächst nicht spezifisch auf das Vorliegen einer NF1 untersucht. In einigen Fällen wurde die Diagnose retrospektiv aufgrund dokumentierter Befunde gestellt. Die zeitliche Verzögerung liegt ebenfalls darin begründet, daß viele Patienten (bis zum Einrichten der Neurofibromatose-Sprechstunde) sich nicht zur Verlaufsbeobachtung der NF1, sondern erst aufgrund anderer klinischer Probleme vorstellten, so daß der Verlauf in der Symptomentwicklung nicht in ausreichendem Maß verfolgt werden konnte. 34,3% der Patienten mit abschließender Diagnose waren zum Zeitpunkt der Diagnose zwei Jahre oder jünger.

Auffällig erscheint die Beobachtung, daß die Erstvorstellung bei Patienten mit positiver Familienanamnese hinsichtlich des Vorliegens einer NF1 über ein Jahr vor den Patienten mit unauffälliger Familienanamnese erfolgte. Da sich die Expressivität bei Patienten mit Spontanmutation nicht von der vererbten Form der NF1 unterscheidet (141), läßt sich dieser Unterschied mit einer Sensibilisierung der Eltern hinsichtlich möglicher Symptome und Komplikationen der NF1 erklären, so daß diese eher dazu neigen, die Kinder bezüglich der Symptome untersuchen zu lassen, auch wenn seitens der Kinder (noch) kein Leidensdruck herrscht. Eine Untersuchung von Obringer et al. aus dem Jahre 1989 kommt zu ähnlichen Ergebnissen (127). Untersucht wurden 75 Patienten mit familiärer NF1 und 73 Patienten mit

Spontanmutation. Bis zum dritten Lebensjahr erfolgte die Erstvorstellung mit der Frage nach einer NF1 bei 37 (49,3%) Patienten mit positiver Familienanamnese und bei 26 (35,6%) Patienten mit Spontanmutation. Im Alter von 3-6 Jahre hingegen stellten sich 23 (30,6%) Kinder mit unauffälliger Familienanamnese und 18 (24,7%) Kinder mit vererbter NF1 vor (127). Im ersten Lebensjahr konnte die Diagnose in 33 Fällen (29,5%) gestellt werden, in unserer Untersuchung waren 17 Kinder (25,7%) zum Zeitpunkt der Diagnose ein Jahr oder jünger. Die Diagnose erfolgte bei fast allen Kindern aufgrund des Vorliegens von Café-au-lait-Flecken und einer positiven Familienanamnese, was die Bedeutung einer sorgfältig erhobenen Familienanamnese unterstreicht. Hinsichtlich des Alters bei abschließender Diagnose zeigt sich, daß die Diagnose NF1 bei Patienten mit familiärer Erkrankung im Mittel 1,8 Jahre früher als bei Patienten mit unauffälliger Familienanamnese gestellt wird.

2. Befunde im Sinne der NIH- Diagnosekriterien

a) Café-au-lait-Flecken (CAL)

Café-au-lait-Flecken sind das Hauptkennzeichen der NF1 (150). In unserer Untersuchung zeigten alle 70 Patienten mit abschließender Diagnose NF1 sechs oder mehr CAL mit einem Durchmesser von mindestens 5mm. In der Mehrzahl der Fälle waren sie der erste Hinweis auf das Vorliegen einer NF1. Obwohl CAL stark mit NF1 assoziiert sind, sind sie dennoch nicht spezifisch für NF1 (7, 12). So treten sie in bis zu 60% der Patienten mit NF2 auf (51). In der Normalbevölkerung sind 1-2 CAL nicht ungewöhnlich (186). Crowe beschrieb weniger als 6 CAL bei 10,1% von 6853 untersuchten hospitalisierten Patienten, ohne daß sich weitere Hinweise für das Vorliegen einer NF1 zeigten (33). In einer Studie von Burwell et al. aus dem Jahre 1982 zeigten 25,3% von 732 untersuchten Schulkindern 1-3 CAL, ohne daß weitere Hinweise für das Vorliegen einer NF1 vorlagen (17). Das Vorliegen von 6 oder mehr CAL sollte jedoch den Verdacht auf das Vorliegen einer NF1 lenken (33, 120, 141). Korf (88) untersuchte 41 Kinder im Alter von einem Monat bis 14 Jahren, die sich initial mit 6 oder mehr CAL vorstellten, ohne daß sich anamnestisch Hinweise auf eine (familiäre) NF1 ergaben. 24 Kinder (58,5%) entwickelten weitere Befunde gemäß den NIH-Diagnosekriterien, in der Mehrzahl der Fälle vor dem 5. Lebensjahr. „Freckling“ war in diesem Zusammenhang der häufigste sekundäre Befund (52,2%). Bei 6 Patienten wurde im folgendem Beobachtungszeitraum die Diagnose einer segmentalen Neurofibromatose gestellt. Fois et. al. (59) untersuchten 21 Patienten mit mehr als 6 CAL ohne weitere Hinweise auf das Vorliegen einer NF1 (Alter 2 Monate-4 Jahre). In 14 Fällen wurden die CAL als „typisch“ für NF1 (Begrenzung, Pigmentierung etc.) eingestuft. Acht Patienten entwickelten mindestens

einen weiteren auf NF1 hinweisenden Befund (57,1%). Manifest sind CAL oft schon bei der Geburt, obschon ihre Anzahl und ihr Durchmesser im Laufe des ersten Lebensjahres zunehmen. Bis zum Erwachsenenalter steigt die Anzahl der CAL i.d.R. weiter an, erreicht im frühen Erwachsenenalter einen Höhepunkt und kann dann wieder rückläufig sein (76, 141). In unserer Untersuchung zeigten alle 24 Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose 2 Jahre oder jünger waren, 6 oder mehr CAL mit einem Durchmesser über 5mm.

Der Durchmesser der CAL schwankt zwischen 0,5 – 50 cm, wobei die meisten CAL einen Durchmesser von weniger als <10 cm aufweisen. Die Form ist blattförmig, und sie sind i.d.R. glatt begrenzt. Histologisch zeigen CAL die erstmals von Benedict et al. beschriebenen Riesen- Melanosome (100). Die Anzahl der Riesen-Melanosomen ist in CAL von erwachsenen Patienten größer als in CAL von Kindern, so daß diese erst mit zunehmendem Alter heranreifen (141). Der alleinige Nachweis von Riesen-Melanosomen in CAL ist jedoch kein spezifischer Marker für das Vorliegen einer NF1 (105).

b) Freckling

Sog. Freckling (sommersprossenartige Pigmentierungen der Haut) war bei 33 Patienten (47,1%) dokumentiert und ist vielleicht noch im stärkeren Maße spezifisch für die Diagnose NF1 als das Vorliegen von CAL, welche auch bei ca. 60% der Patienten mit NF2 vorkommen. Der Altersmedian der Patienten mit Freckling lag bei 9 Jahren. Köhler fand diese Hauterscheinungen in 29,7% seiner Patienten (86), North konnte Freckling der Axilla in 84% der untersuchten Patienten nachweisen (125). Riccardi berichtet von 40% der untersuchten Kinder (142). Obringer fand bei Kindern unter 6 Jahren in 81% der Fälle Freckling (127).

Der Unterschied in der Häufigkeit dieses Befundes läßt sich zum einen dadurch erklären, daß zumindest in unserer Untersuchung nicht in allen Fällen explizit das Vorliegen des Freckling untersucht worden ist. Seit Einführung der Neurofibromatosesprechstunde hat auch die Zahl der Kinder mit dokumentiertem Freckling zugenommen. Zum anderen ist die Altersverteilung der untersuchten Patienten unterschiedlich, was ebenfalls die unterschiedlichen Ergebnisse erklären würde. Nur zwei unserer 33 Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose 2 Jahre oder jünger waren, wiesen „axilläres Freckling“ auf. In der Wales-Studie von Huson et al. zeigten 14% der Patienten unter 5 Jahren Freckling, während 50% im Alter von 6-10 Jahren dieses Phänomen erkennen ließen (74)

Äußerlich erscheint Freckling als 1-3mm große Hyperpigmentierungen, deren Aussehen dem der CAL ähnelt. Histologisch unterscheiden sie sich nicht von Café- au- lait- Flecken. In den Axillen kann sich das Freckling schon bei Geburt zeigen, an anderen Körperregionen (submammär, inguinal, intertriginös) wird es i.d.R. erst im späteren Leben manifest. Riccardi vermutet, daß physikalische Einflüsse wie Feuchtigkeit, Reibung, Lichtmangel und Wärme zur Entstehung dieser Hyperpigmentierungen im späteren Leben führen (141).

c) Opticusgliome

Opticusgliome, eine Form der pilozytischen Astrozytome (Kernohaar Grad I-II), traten bei 18 der 70 Patienten (25,7%) mit gesicherter NF1 auf. In der Literatur ist die Häufigkeit von Opticusgliomen bei Patienten mit NF1 mit 15% beziffert, in 75% treten sie in der ersten Lebensdekade auf. (95). In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz bei ca. 5%, die Prognose scheint bei Vorliegen einer NF1 besser zu sein (162). North fand in einer Untersuchung von 200 NF1-Patienten 9% mit Opticusgliomen (125), 3% waren klinisch symptomatisch. Sieben unserer 18 Patienten mit Opticusgliomen (38,8%) waren klinisch symptomatisch (Gesichtsfeldeinschränkung, Visusreduktion). Huson fand in der Wales-Studie nur zwei symptomatische Patienten mit Opticusgliomen (74). Dunn et al. geben die Häufigkeit von symptomatischen Opticusgliomen mit 3-5% an (48), Lewis geht von 30% klinisch symptomatischer Patienten mit Opticusgliomen aus (94).

Die in unserer Untersuchung mit 25,7% Opticusgliomen recht hohe Anzahl ist ebenso wie der große Anteil symptomatischer Opticusgliome mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen „Selektionseffekt“ zurückzuführen. So wurden einige Patienten mit Opticusgliomen erst aufgrund der klinischen Symptomatik in die Kinderklinik zur weiteren Abklärung überwiesen, ohne daß, wie in anderen Untersuchungen, „Screeninguntersuchungen“ im Rahmen der Grunderkrankung NF1 bei asymptomatischen Patienten durchgeführt wurden. In kraniellen CT- oder MRT-Untersuchungen asymptomatischer NF1-Patienten lassen sich in 10% der Fälle Opticusgliome nachweisen (94). Opticusgliome sind die häufigste ZNS-Neoplasie bei NF1-Patienten, bei NF2 werden Opticusgliome nicht beobachtet. Das Auftreten von Opticusgliomen ist, wie auch in unserer Arbeit gezeigt, unabhängig von der Manifestation anderer Befunde entsprechend der NIH- Diagnosekriterien.

Im Vergleich zu nicht-NF1-Patienten weisen Opticusgliome bei Vorliegen einer NF1 eine etwas unterschiedliche Histologie auf (170). So findet sich bei NF1-Patienten ein mehr zirkumferentes, perineurales Wachstum innerhalb des Subarachnoidalraumes um den Nervus opticus. Patienten ohne Neurofibromatose weisen ein intraneurales Tumorwachstum auf, ein

Phänomen, das mittels MRT abgegrenzt werden kann (155). Rush et al. konnten diesen Befund jedoch nicht bestätigen (151).

Hinsichtlich des natürlichen Verlaufs und der Therapie der Opticusgliome gibt es unterschiedliche Auffassungen. Die Therapie der isolierten Opticusgliome umfaßt aufmerksames Zuwarten („watchful waiting“), chirurgische Optikusresektion, Chemotherapie und Strahlentherapie.

Im allgemeinen wachsen Opticusgliome langsam. Es konnte gezeigt werden, daß sich die Mortalität von Patienten ohne Intervention nicht von der Mortalität therapierter Patienten unterscheidet (71), daß vielmehr eine frühzeitige chirurgische Therapie zum Verlust der Sehfähigkeit führt (155). Eine Chiasmabeteiligung liegt in ca. 5% der einseitigen Opticusgliome vor (123). Einige Autoren befürworten eine frühzeitige chirurgische Intervention bei einseitigem Opticusgliom und klinischer Symptomatik (76). Bei asymptomatischen Patienten ohne radiologischen Nachweis einer Tumorprogression scheint sich immer mehr eine abwartende Haltung durchzusetzen. Eine Alternative insbesondere bei chiasmaler Beteiligung stellt die Strahlentherapie und Chemotherapie dar. Die Wahl des Therapieverfahrens hängt dabei unter anderem vom Alter des Patienten ab. Die Radiatio ist offenbar effektiv (53, 175, 19, 22), birgt jedoch insbesondere bei Kindern unter 5 Jahren wegen der Unreife des Gehirns zahlreiche Risiken (45, 130, 129). Die Ansprechrate auf Strahlentherapie scheint bei Patienten mit Opticusgliomen im Rahmen einer NF1 größer zu sein als bei Patienten mit sporadischen Opticusgliomen (49). Im Alter unter 5 Jahren ist die Chemotherapie z.B. mit Aktinomycin D und Vincristin eine wirksame Therapieoption, bei der in über 80% ein günstiger Effekt beobachtet werden kann (130). Der Beginn der Strahlentherapie kann so jenseits des 5. Lebensjahres hinausgeschoben werden, um die negativen Auswirkungen dieser ansonsten wirkungsvollen Therapie auf das in dieser Altersgruppe anfällige Gehirn zu verhindern. Eine Studie mit Cyclophosphamid verlief bisher enttäuschend (83). Einzelfallberichte über gute Ergebnisse der Therapie mit Carboplatin liegen vor (25). Im Vergleich zur Radiotherapie scheint die Komplikationsrate nach Chemotherapie geringer zu sein (162). Einschränkend bleibt anzumerken, daß gerade im Hinblick auf das variable Tumorwachstum der Opticusgliome solche Therapieergebnisse immer mit gewissen Einschränkungen betrachtet werden sollten. Größere, kontrollierte und randomisierte Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Therapieoptionen erscheinen notwendig, um eine Aussage zur besten Therapie treffen und Handlungsrichtlinien für behandelnde Ärzte festlegen zu können. Die Tendenz geht dahin, klinisch asymptotische Opticusgliome, die radiologisch keine Progredienz zeigen, unter regelmäßiger klinischer und

radiologischer Kontrolle nicht zu therapieren. Ein weiteres Argument für eine abwartende Haltung liegt in der Möglichkeit der spontanen Regression der Opticusgliome (16, 133). Ebenfalls sollte das Alter des Patienten bei Diagnose des Optikusglioms berücksichtigt werden. Nach dem 10. Lebensjahr werden Optikusgliome nur selten symptomatisch, und ihr Wachstumspotential scheint in dieser Phase deutlich abzunehmen, so daß ab der 2. Lebensdekade die Indikation für interventionelle Verfahren umso strenger gestellt werden sollte.

Als Verfahren der ersten Wahl zur Diagnose der Opticusgliome hat sich das MRT etabliert. Das CT stellt das Verfahren der 2. Wahl dar (141, 78). Visuell evozierte Potentiale haben sich hingegen nicht als geeignetes Screening- oder Diagnoseverfahren gezeigt (148). Umstritten bleibt, ob klinisch asymptomatische Patienten mit NF1 zum Nachweis von Opticusgliomen einem Screening unterzogen werden sollten. Riccardi argumentiert, daß Opticusgliome oft schon nachzuweisen sind, wenn sich noch keine klinischen Symptome zeigen. Da gerade diese Patienten einer strengen Überwachung bedürfen, um bei Tumorprogression rechtzeitig eingreifen zu können, empfiehlt Riccardi eine MRT-Untersuchung möglichst zum Zeitpunkt der erstmaligen Vorstellung der Patienten mit NF1. Falls die erste MRT-Untersuchung im Alter unter einem Jahr erfolgte und negativ ausfiel, so schließt das eine spätere Entwicklung eines Optikusglioms nicht aus, so daß Riccardi zu einer weiteren Untersuchung im zweiten Lebensjahr rät (141). Eine Untersuchung von Massry et al. aus dem Jahre 1997 kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, daß eine negative MRT/ CT- Untersuchung eine zukünftige Entwicklung eines Optikusglioms nicht ausschließt (107). Huson hingegen hält ein generelles Screening klinisch asymptomatischer Patienten mit NF1 für nicht gerechtfertigt, da sowieso nur symptomatische Patienten mit Opticusgliomen (mit wenigen Ausnahmen) behandelt werden sollten und nur die Minderzahl der Patienten mit nachgewiesenen Opticusgliomen im Verlauf symptomatisch wird (76).

Aus unserer Sicht ist ein generelles MRT-Screening bei asymptomatischen Patienten nicht indiziert. In keinem der Fälle mit diagnostiziertem asymptomatischen Opticusgliom ergab sich in vorliegender Untersuchung eine klinische Konsequenz. Insbesondere die 7 Patienten mit einseitigem Opticusgliom waren alle klinisch asymptomatisch, während ein Patient mit beidseitigem Optikusgliom erblindete. Dieser Patient war aber bereits vor der ersten MRT-Untersuchung auffällig geworden. Einmal diagnostizierte Opticusgliome sollten vor jeder Intervention hinsichtlich des Tumorwachstums und klinischer Symptomatik (insbesondere Visusreduktion und Gesichtsfeldeinschränkung) eine ausreichend lange Zeit und in kurzfristigen Intervallen überwacht werden. Richtlinien für Kontrolluntersuchungen bei

Kindern mit NF1 und Optikusgliomem sind im Rahmen des „Consensus statement from the NF1 optic pathway glioma task force“ veröffentlicht worden (98).

d) Neurofibrome

Neurofibrome fanden sich in 23 Fällen (32,9%), in neun Fällen war die Diagnose histologisch gesichert. Riccardi unterscheidet vier Typen von Neurofibromen: kutane, subkutane, plexiforme noduläre und diffus plexiforme Neurofibrome (141, 142). Sie bestehen aus Schwann-Zellen, Fibroblasten, Perineuralzellen, Mastzellen, Endothelzellen und einigen Nervenzellen (Peltonen et al 1988). Sie können grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten. Kongenitale Neurofibrome sind fast ausschließlich vom plexiform-diffusen Typ. Bei rund einem Drittel aller NF1 Patienten entwickeln sich plexiforme Neurofibrome. Kutane Neurofibrome sind mitunter schon zwischen dem 4-5 Lebensjahr manifest, nehmen aber mit Beginn der Pubertät an Größe und Zahl zu. Subkutane Neurofibrome finden sich in der Regel erst nach Einsetzen der Pubertät. Sie sind sehr häufig mit nodular-plexiformen Neurofibromen assoziiert (141). Mit zunehmendem Alter weisen fast alle Patienten mit NF1 Neurofibrome irgendeines Typs auf (76). In der Studie von North hatten 14% der Patienten unter 10 Jahren Neurofibrome, während im Alter von 10-19 Jahren 44% der Patienten Neurofibrome zeigten. Im Alter von 20-29 Jahren waren bei 85% der Patienten Neurofibrome beschrieben, bei den über 30-jährigen ließen 94% Neurofibrome erkennen (125). Eine ähnliche Verteilung findet sich auch in anderen Untersuchungen und läßt den Einfluß von Wachstumshormonen und/oder Geschlechtshormonen auf das Wachstum von Neurofibromen vermuten. Diese These wird durch die Beobachtung gestützt, daß die Anzahl der Neurofibrome auch in der Schwangerschaft zunimmt (82, 115, 47, 185).

Grundsätzlich handelt es sich bei Neurofibromen um gutartige Tumore. Dermale und kutane Neurofibrome entarten, wenn überhaupt, nur äußerst selten. Bei plexiformen Neurofibromen ist ein Entartungsrisiko von 5% beschrieben (8, 108, 103). Während kutane Neurofibrome i.d.R. „nur“ kosmetisch störend sind, können subkutane Neurofibrome äußerst schmerzhaft sein, wenn sie entlang von Nerven angeordnet sind und diese komprimieren. Diffus plexiforme Neurofibrome können unabhängig von ihrem Entartungspotential je nach Lokalisation zu schweren klinischen Komplikationen führen (137). In unserer Untersuchung traten bei fünf der 23 Patienten mit Neurofibromen klinische Beschwerden auf. Auffällig hierbei ist die Tatsache, daß zwei Patienten plexiforme Neurofibrome des Larynx aufwiesen, eine in der Literatur sehr selten beschriebene Lokalisation bei Kindern mit NF1. Bislang

wurden lediglich 24 Fälle von *Kindern* mit NF1 und histologisch gesicherten *plexiformen* Neurofibromen des Larynx publiziert. Die häufigsten Lokalisationen von kongenitalen plexiformen Neurofibromen sind die kraniofaciale Region und das thorakale Mediastinum. Generell können plexiforme Neurofibrome sich jedoch auch an jedem anderen Ort manifestieren, so zum Beispiel an den Extremitäten, wo sie zu elephantiasisähnlichen Entstellungen führen können. Patienten mit plexiformen Neurofibromen des Larynx präsentieren sich meist mit Dyspnoe, Stridor, Veränderungen der Stimme oder Heiserkeit. So war in dieser Untersuchung bei einem Kind Stridor das führende Symptom, während das andere Kind im Rahmen einer Intubationsnarkose auffällig wurde. Wie auch in unseren beiden Fällen ist das plexiforme Neurofibrom meist supraglottisch gelegen, wobei i.d.R. die aryepiglottischen Falten infiltriert sind. Unsere Beobachtung, daß die Stimmbänder meist nicht infiltriert sind, während zumindest ein Taschenband betroffen ist, wurde auch in anderen Darstellungen beschrieben.

Verschiedene Auffassungen finden sich bezüglich der Therapie plexiformer Neurofibrome des Larynx. Sie zeigen meist ein infiltratives Wachstum und sind schlecht gegenüber der Umgebung abgrenzbar, insbesondere entlang von Nerven findet sich häufig eine Mikroinvasion (160). Sie sind somit sehr schwer in toto zu entfernen und zeigen daher eine hohe Rezidivrate, so daß die chirurgische Entfernung sehr anspruchsvoll ist. In der Literatur ist bisher kein Fall von erfolgreicher *vollständiger* Entfernung eines plexiformen Neurofibrom des Larynx beschrieben. Oft wird im weiteren Verlauf eine Tracheostomie notwendig, wie auch in unserem Fall (Kasuistik 1) berichtet. Um die Atemwege zu sichern, kann einer CO₂-laserchirurgische Abtragung supraglottischer Anteile des Tumors versucht werden. Einige Autoren sehen in der Entfernung lediglich der Abschnitte des Tumors, welche klinische Probleme verursachen ggf. mit Nachresektion, wenn die Patienten erneut symptomatisch werden, die Methode der Wahl. Dieses Vorgehen stelle den besten Kompromiß unter Berücksichtigung des infiltrativen und rezidivierenden Tumorwachstums einerseits und der Lebensqualität und Symptomatik des Patienten andererseits dar. Um die negativen Auswirkungen einer teilweisen Resektion so gering wie möglich zu halten, ist es wichtig, den Tumor in einem frühen Stadium zu erkennen, um, wenn nötig, eingreifen zu können, da mit zunehmendem Tumorwachstum eine (teilweise) Resektion immer problematischer wird. Vor diesem Hintergrund sollte bei einem Kind mit NF1, welches sich mit Stridor, Dyspnoe, Heiserkeit oder Veränderungen der Stimme präsentiert, immer an die Möglichkeit eines plexiformen Neurofibroms des Larynx gedacht werden. Zur Sicherung der Diagnose ist die direkte Laryngoskopie mit Biopsie notwendig. Das MRT ist die Methode der ersten Wahl, um

die Tumorgroße und Ausdehnung erkennen zu können (65). Die Entscheidung: konservatives vs. - invasives Vorgehen sollte dann in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik individuell getroffen werden.

In der Literatur wird häufig Pruritus in Zusammenhang mit dermalen Neurofibromen beschrieben. Ein Patient in unserer Untersuchung klagte über Pruritus im Neurofibrombereich. Riccardi erklärt dieses Phänomen mit einer verstärkten Mediatorfreisetzung durch Degranulation von Mastzellen, welche in Neurofibromen gefunden werden können. In einer Zusammenstellung von Riccardi klagten 10% der Patienten mit Neurofibromen über Pruritus im Neurofibrombereich, Huson spricht von 21%. Riccardi geht sogar soweit, daß er die Mastzellen für das Wachstum der Neurofibrome verantwortlich macht. Vor diesem Hintergrund initiierte Riccardi eine Therapiestudie mit Ketotifen (Zaditen®), einem Mastzellstabilisator (139). Die Ergebnisse sind bisher jedoch wenig ermutigend.

Während es in der Regel nicht erforderlich ist, kutane oder subkutane Neurofibrome zu entfernen, ist die Therapie der diffus-plexiformen Neurofibrome, wie in der Diskussion der Tumoren des Larynx illustriert, schwierig. Sie können oft nur unvollständig entfernt werden (89), und die kosmetischen Ergebnisse sind zum Teil enttäuschend.

Bei einem unserer Patienten traten Neurofibrome der Spinalnervenwurzeln auf. Obwohl histologisch nicht gesichert, handelt es sich hierbei wahrscheinlich um nodular-plexiforme Neurofibrome. Sie verursachten bei dieser Patientin eine spastische Paraparese des linken Beines sowie eine Stuhl- und Urininkontinenz. Eine begleitende massive thorakale Kyphoskoliose erscheint aufgrund dieses Befundes nicht operabel. Keiner der konsultierten Chirurgen hielt eine Entfernung der Neurofibrome ohne den Preis massiver neurologischer Defizite für möglich. Nicht nur der infiltrative Charakter der plexiformen Neurofibrome, sondern oft auch die Lokalisation an sehr sensiblen Strukturen, wie des Larynx, des Spinalkanals oder des Gesichtsbereichs, läßt den Erfolg einer chirurgischen Intervention oft fraglich erscheinen. Bezüglich kosmetisch störender subkutaner Neurofibrome favorisieren einige Autoren die laserchirurgische Abtragung. Kontrollierte Vergleiche zur herkömmlichen chirurgischen Entfernung fehlen.

Zusammenfassend sind Neurofibrome eines der Hauptmerkmale der Neurofibromatose. Insbesondere plexiforme Neurofibrome können sich schon bei der Geburt manifestieren und zu ernststen klinischen Problemen führen. Dermale (subkutane, kutane) Neurofibrome stellen, bis auf einige Ausnahmen mit Kompression von Nerven, eher ein kosmetisches und psychisches Problem dar. Mit zunehmendem Alter nehmen besonders in der Pubertät die Zahl

und Größe der Neurofibrome zu. Da jedes mechanische Trauma, also auch die Exzision, einen erneuten Wachstumsreiz für Neurofibrome darstellen kann (141), wird in der Regel ein abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung des Spontanverlaufs empfohlen. Juckreiz kann mit Ketotifen behandelt werden, störende oder symptomatische Neurofibrome können (laser)chirurgisch entfernt werden. Insbesondere im Falle der plexiformen Neurofibrome bestehen erhebliche Kontroversen bezüglich der chirurgischen Therapie.

e) Lisch-Knötchen

Lisch-Knötchen sind gutartige Irishamartome, die sich im frühen Kindesalter entwickeln und im Laufe des Lebens an Zahl zunehmen. Sie kommen bei 94% der Patienten nach dem 5. Lebensjahr vor (144). Vor dem 6. Lebensjahr findet man sie bei ca. 28% der betroffenen Kinder mit NF1 (93). In unserer Untersuchung waren nur bei 7 Patienten (10%) Lisch-Knötchen als Befund dokumentiert. Diese geringe Zahl läßt sich damit erklären, daß nicht alle Patienten ophthalmologisch untersucht worden sind. Ein weiterer Grund liegt darin, daß das Durchschnittsalter bei Diagnose bei 5,5 Jahren lag, während Lisch-Knötchen besonders nach dem 5. Lebensjahr an Anzahl zunehmen. Da Lisch-Knötchen in der Allgemeinbevölkerung nicht beobachtet werden und auch bei der NF2 noch nicht beschrieben wurden, sind sie, insbesondere wenn nur Café-au-lait-Flecke vorliegen und die Familienanamnese unauffällig ist, sehr hilfreich, um die Diagnose zu sichern. Sie sind jedoch weder mit der Schwere der Erkrankungsausprägung noch mit anderen Befunden der NF1 assoziiert.

f) Knochenläsionen

Knochenläsionen im Sinne der NIH-Kriterien sind Keilbeinflügeldysplasien und Verkrümmungen der langen Röhrenknochen mit und ohne Pseudarthrosen. Letztere fanden sich bei vier unserer Patienten (5,7%). Nach Riccardi haben 0,5-1% der Patienten mit Neurofibromatose eine Pseudarthrose. 50-90% aller kongenitalen Pseudarthrosen sind mit NF1 assoziiert (144, 119). Die Inzidenz der kongenitalen Pseudarthrosen beträgt nach Huson 1:250.000. Am häufigsten ist die Tibia betroffen (drei unserer Patienten), gefolgt vom Radius als zweithäufigste Manifestation. Einer unserer Patienten hatte eine Pseudarthrose der Ulna, eine eher selten beschriebene Lokalisation.

Die Symptomatik der sog. „Knochenläsionen“ bei Patienten mit NF1 variiert sehr stark. Es finden sich Knochenläsionen als radiologische Zufallsbefunde, aber auch Fälle mit notwendigen Amputationen der Gliedmaße. Bei einem unserer Patienten trat eine Spontanfraktur der Tibia auf, die beiden anderen Patienten mit Tibia-Pseudarthrosen zeigten

eine Deformität mit Bewegungseinschränkung der betroffenen Extremität, welche durchaus zu einer Fehlbelastung benachbarter Gelenke führen kann. Riccardi postuliert, daß Pseudarthrosen bei männlichen Patienten häufiger sind als bei weiblichen. Dieser konnte in einer neueren Studie bestätigt werden (171). Die Annahme, daß Patienten, deren Mutter an NF1 erkrankt ist, häufiger Pseudarthrosen entwickeln (113), konnte aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Untersuchung nicht sicher bestätigt werden (bei zwei Kindern hatte die Mutter NF1, bei einem Kind der Vater, bei einem Kind lag eine Spontanmutation vor). Eine Untersuchung von Stevenson et al. konnte einen solchen Zusammenhang ebenfalls nicht nachweisen (171), darüber hinaus zeigte er, daß es klinisch keinen Unterschied bei Pseudarthrosen von Kindern mit bzw. ohne NF1 gibt und daß Spontanfrakturen in den meisten Fällen vor dem 2. Lebensjahr auftreten.

Bezüglich der Therapie gibt es einige unterschiedliche Ansätze, deren Therapieerfolg jedoch fraglich erscheint (14). Neuere Ansätze, wie z.B. vaskularisierter Knochentransfer und Elektrostimulation, zeigen bessere Ergebnisse (132, 134). Einige Autoren berichten über gute Erfahrungen mit intramedullärer Marknagelung (4).

g) Familienanamnese

Zirka 50% der NF1-Mutationen sind auf Neumutationen zurückzuführen. Die Prozentzahl von 48,6% der Patienten mit positiver Familienanamnese ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen. Grundsätzlich weisen sporadische Neurofibromatose-Fälle ein gleiches Krankheitsprofil wie die vererbten Fälle auf. Das Vorliegen einer positiven oder negativen Familienanamnese zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit anderen Befunden der Grunderkrankung NF1. Die Häufung von Optikusgliomen bei Patienten mit negativer Familienanamnese wurde bereits an anderer Stelle diskutiert.

3. Mortalität, Komplikationen

Die umfangreichste Untersuchung zur Langzeitprognose bei Patienten mit NF1 ist die von Sorensen et al., die alle Patienten von Borberg aus dem Jahre 1951 verfolgten (167). Sie fanden eine deutlich reduzierte Überlebensrate vor allem bei weiblichen Neurofibromatose-Patienten, die sich auch auf die Angehörigen der Betroffenen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erstreckte. Samuelsson fand verglichen mit der schwedischen Allgemeinbevölkerung eine deutlich erhöhte Mortalität bei Patienten mit NF1 (153). Die allgemein niedrigere mittlere Überlebensrate wird von der Entwicklung von Tumoren und

vaskulären Komplikationen bestimmt. Das Risiko, einen malignen Tumor zu entwickeln, war gegenüber der Allgemeinbevölkerung vierfach erhöht. Riccardi berichtet über 28/947 Patienten seines „Neurofibromatosis Research Program“, die an Komplikationen im Zusammenhang mit NF1 starben, darunter 17 Patienten mit Neurofibrosarkomen (1,8%). Auch andere Tumoren kommen gehäuft in Zusammenhang mit NF1 vor (CMML, Wilm's Tumor, Rhabdomyosarkome).

Komplikationen (plexiforme Neurofibrome, Teilleistungsstörungen, Skoliose, Opticusgliome etc.) entwickeln sich nach einer neueren Untersuchung bei 41,3% der Patienten, die initial keine klinischen Probleme zeigten (27). In den Studien von Riccardi und Eichner (141) und Huson (77) entwickeln 15-50% der Patienten Komplikationen der NF1, dabei sind plexiforme Neurofibrome und Lernschwierigkeiten führend. Ob und wann ein Patient Komplikationen entwickelt, läßt sich nicht voraussagen.

4. Weitere Befunde

a) UBOs

Kernspintomographisch finden sich neben Optikusgliomen bei Patienten mit NF1 gehäuft „Unidentified bright objects“ (UBOs) (63, 46, 146). UBOs sind signalreiche Läsionen der Stammganglien, des Thalamus, Cerebellum, Hirnstamm und der weißen Substanz unklarer Genese, die insbesondere auf T2-gewichteten Bildern sichtbar sind. Eine Autopsie und histopathologische Untersuchung von drei Mädchen mit NF1 und UBOs im MRT zeigte schwammartige Veränderungen der weißen Substanz sowie Ödeme der Myelinscheiden in den Gebieten, die kernspintomographisch den UBOs entsprachen (44). Rosenbaum et al. untersuchten neun *Nf1*-knockout-Mäuse kernspintomographisch mit der Zielsetzung, ein Tiermodell zur (histologischen) Untersuchung von UBOs zu etablieren. Es konnten jedoch keine UBOs nachgewiesen werden (146). Die Bedeutung dieser Läsionen, die auf computertomographischen Bildern nicht zur Darstellung kommen, ist unklar. Duffner et al. fanden UBOs bei 62% der untersuchten Schulkinder mit NF1 (46). Curless et al. beschreiben signalreiche Läsionen bei 57% der 284 kernspintomographisch untersuchten Kindern mit NF1 (36). Menor et al. konnte UBOs bei 78% seiner 89 Patienten mit NF1 oder V.a. NF1 nachweisen (112). In einer Studie von Es et al. zeigten 64% der Kinder signalreiche Gebiete in T2-gewichteten und 32% in T1-gewichteten Bildern (54). DiMario et al. fanden initial bei 63% der untersuchten Patienten UBOs im MRT (43). Balestri et al. konnten UBOs bei 62% der untersuchten Patienten nachweisen (9).

In unserer Untersuchung fanden sich bei 36 der 42 kernspintomographisch untersuchten Patienten UBOs (85,7%). Bei 28 der 70 Patienten mit Diagnose NF1 war bis zum Abschluß des Beobachtungszeitraumes kein MRT des Schädels erfolgt.

Es gab keinen signifikanten Unterschied des Auftretens von UBOs bei weiblichen und männlichen Patienten. Ebenfalls fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang im Auftreten von UBOs bei Patienten mit Opticusgliomen, zerebralem Krampfleiden (wie in der Literatur beschrieben (87, 90)) oder Teilleistungsstörungen. Riccardi vermutet, daß bei Kindern in 90-95% UBOs auftreten (141). Itoh et al. konnten zeigen, daß UBOs bei 28 von 30 Patienten im Alter unter 15 Jahren auftraten, während zwischen 16-30 Jahre 57% und nach dem 31. Lebensjahr 29% diese Läsionen aufwiesen (79). In der Kindheit nimmt die Anzahl und Größe der Läsionen zunächst zu, um sich dann ab dem 10. Lebensjahr wieder (teilweise) zurückzubilden (6, 112, 159, 79). Morris et al. beschreiben einen Patienten mit spontaner, fast vollständiger Rückbildung zuvor beschriebener UBOs (116).

Die Frage nach der klinischen Bedeutung von UBOs wird kontrovers diskutiert. So haben einige Autoren auf eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten von UBOs und einem unterdurchschnittlichen IQ hingewiesen (42, 124, 172). Moore et al. beschreiben, daß weniger das bloße Vorhandensein oder die Anzahl der UBOs als vielmehr die Lokalisation (im Thalamus) mit einer signifikanten IQ-Minderung korreliert sind (114). In unserer Untersuchung konnte ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen werden. Andere Studien ließen ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang erkennen (46, 92, 55). Riccardi geht davon aus, daß sich bei einigen Patienten der psychomotorische Status im Laufe des Lebens bessert. Ob dieses Phänomen im Zusammenhang mit dem oben beschriebenen Rückgang der UBOs im Laufe des Lebens steht, läßt sich aus dem vorliegenden Datenmaterial nicht abschließend beantworten. Geht man jedoch davon aus, daß bei über 90% der Kinder UBOs dokumentiert werden können, und legt dieser Beobachtung zugrunde, daß 50-60% der Kinder mit NF1 Lernprobleme zeigen, stellt sich die Frage, warum sich das Auftreten von UBOs nur bei einem Teil der Patienten manifestiert. Das Verschwinden von UBOs im Laufe des Lebens kann trotz der Beobachtungen von Riccardi auch als weiteres Indiz dafür gewertet werden, daß sie nicht für die doch oft persistierenden Intelligenzminderungen verantwortlich sein können. Denkbar wäre eine allgemeine Reifungsstörung des Gehirns, die sowohl in UBOs als auch in Teilleistungsstörungen im intellektuellen Bereich ihren Ausdruck findet, wobei beide Befunde sich nicht gegenseitig beeinflussen, sondern nur Korrelat einer Fehlentwicklung im Rahmen der NF1 sind. Ob die Anzahl oder Lokalisation der UBOs ein besserer Prädiktor für das Auftreten einer

psychomotorischen Retardierung bietet, bedarf weiterer Untersuchungen. Die generelle Forderung, alle Patienten einer kernspintomographischen Untersuchung zu unterziehen, kann man unserer Ansicht nach aus dem vorliegenden Datenmaterial nicht ableiten. Lernschwierigkeiten bei NF1 Patienten sind wohl bekannt, so daß ein solches Vorgehen auch bei Dokumentation von UBOs keine klinische Konsequenz hätte, da ein Kind mit Verhaltensauffälligkeiten und/oder Lernproblemen unabhängig vom Auftreten von UBOs einer spezifischen Förderung unterzogen werden sollte. Andere in der Literatur beschriebene Korrelationen wie zwischen dem Auftreten von UBOs und Krampfanfällen, Opticogliomen oder anderen Befunden im Rahmen der Grunderkrankung NF1, konnten in unserer Untersuchung ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

Die Bedeutung der UBOs im Rahmen der NF1 liegt somit weniger in ihrer klinischen Relevanz, als vielmehr in der Tatsache, daß sie insbesondere im Kindesalter spezifisch für NF1 zu sein scheinen. Aufgrund der Häufigkeit von UBOs gerade im Kindesalter, wenn sich die Frage des Vorliegens einer NF1 bei ansonsten asymptomatischen Patienten mit Café-au-lait-Flecken stellt, wäre eine Aufnahme in die NIH- Diagnosekriterien sinnvoll. In dieser Untersuchung stellten sich 114 Patienten mit Café- au- lait- Flecken vor, in 70 Fällen konnte auf der Grundlage der geltenden NIH- Kriterien die Diagnose NF1 sicher gestellt werden. Fünf Patienten zeigten, neben der klinischen Diagnose von Café-au-lait-Flecken, UBOs im MRT, die Diagnose NF1 konnte jedoch nicht sicher gestellt werden, da keine weiteren Befunde im Sinne der NIH- Diagnosekriterien vorlagen. Es stellt sich die Frage, ob diese fünf Patienten mit UBOs und Café-au- lait-Flecken an einer NF1 leiden. Leider wurden diese Patienten zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht mehr in der hiesigen Kinderklinik vorgestellt, so daß über die Entwicklung weiterer Befunde der NF1 keine Aussagen gemacht werden können. Betrachtet man jedoch die Häufigkeit, mit der eine NF1 und UBOs assoziiert sind, liegt die Vermutung nahe, daß sich auch bei diesen Patienten weitere Befunde entwickeln haben. In einer Untersuchung von Korf et al. entwickeln 24 von 41 Patienten (58,5%), welche sich initial lediglich mit mehr als 6 Café-au-lait-Flecken vorstellten, weitere Befunde der NF1 in den nächsten drei Jahren. Die Autoren schlußfolgern, daß in den meisten Fällen von Kindern mit mehr als 6 CAL die Diagnose NF1 bei gezielter klinischer Untersuchung etabliert werden kann. Insbesondere der Nachweis von UBOs bedingt eine noch viel größere Wahrscheinlichkeit, daß sich der V.a. NF1 bestätigt und sollte Anlaß zur klinischen Überwachung geben, da sich Komplikationen der NF1 schon vor der Manifestation zweier geforderten NIH- Kriterien ergeben können. Mit Aufnahme von UBOs in den Katalog der NIH- Kriterien könnte, wenn aus irgendeinem Grund ein MRT erfolgt und UBOs

nachgewiesen werden können, die Diagnose NF1 bei betreffenden Patienten zu einem früheren Zeitpunkt gestellt werden. Obwohl es prospektiver Untersuchungen bedarf, die bestätigen, daß Patienten mit CAL und UBOs signifikant häufiger (oder wahrscheinlich in allen Fällen) weitere Befunde der Grunderkrankung NF1 entwickeln, so gibt es in der Literatur Hinweise auf die Bedeutung von UBOs für die Diagnose einer NF1. Fois et al. berichten von 6 Patienten mit zahlreichen CAL, von denen drei Patienten UBOs erkennen lassen und folgert, daß dieses den dringenden Verdacht auf das Vorliegen einer NF1 lenken lassen sollte, da diese Läsionen in einer hohen Prozentzahl mit NF1 assoziiert sind (59). Auch Balestri betont die diagnostische Relevanz der UBOs (9). Curless et al. berichten über 10 Patienten mit Opticusgliomen, von denen 2 Patienten aufgrund von CAL die Forderung des Vorliegens zweier NIH- Kriterien erfüllen, während zwei weitere Patienten UBOs im MRT erkennen lassen, die das Vorliegen einer NF1 vermuten lassen. Auch er fordert die Aufnahme von UBOs in die NIH-Kriterien (36). Menor et al. betonen ebenfalls die Bedeutung dieser MRT-Befunde für die Diagnose der NF1 (112).

Zusammenfassend finden sich UBOs bei bis zu 95% der Patienten im Kindesalter. In unserer Untersuchung waren sie mit keinen weiteren Befunden korreliert (psychomotorischer Retardierung, Krämpfe, Opticusgliome), ihre klinische Relevanz bleibt daher umstritten. Ein bisher wenig beachteter Aspekt ist die Tatsache, daß UBOs als hoch spezifischer und häufiger Befund der NF1 eine wertvolle Hilfe bei der Etablierung der Diagnose NF1 sein können, wenn noch nicht die geforderten zwei NIH-Diagnosekriterien erfüllt sind. Ob UBOs den von uns vermuteten hohen positiven prädiktiven Wert haben, müssen weitere prospektive Studien zeigen. Eine generelle MRT- Untersuchung aller NF1-Patienten mit dem Ziel, UBOs nachzuweisen, läßt sich jedoch nicht befürworten, da es keine eindeutige klinische Relevanz dieser kernspintomographischen Veränderungen gibt. Werden jedoch UBOs bei einer MRT-Untersuchung gleich welcher Indikation entdeckt, sollten sie als fester Bestandteil der NIH-Kriterien die Diagnose NF1 ermöglichen.

b) Teilleistungsstörungen

In unserem Kollektiv wiesen 19 der 70 NF1-Patienten Teilleistungsstörungen auf (27,1%). Bei sechs dieser Patienten fand sich eine deutliche Intelligenzminderung (31,6%). Es ließ sich keine Korrelation zu anderen Befunden der NF1 (vgl. UBOs) feststellen.

Die Häufigkeit von Lernschwierigkeiten bei Kindern mit NF1 wird in der Literatur mit 30-40% angegeben (76, 141). North fand in einem Kollektiv von 198 Patienten 89 (45%) mit

anamnestischen Hinweisen auf Lernproblemen (125). Während deutliche IQ-Minderungen unter 85 mit einer Inzidenz von 2-5% nicht über der in der Normalbevölkerung beobachteten Häufigkeit liegen (144), kommen besonders spezifische Lernprobleme wie Konzentrationsstörungen, Sprachschwierigkeiten, motorische Koordinationsstörungen und visuelle Perzeptionsstörungen bei Kindern mit NF1 vor. In unserer Untersuchung fanden sich sprachliche Auffälligkeiten bei 27,1% der Patienten. Kinder mit NF1 zeigen im Gegensatz zu Kindern ohne NF1 mehr nicht-verbale Sprachprobleme, welche die geschriebene Sprache und das allgemeine Organisationsgeschick betreffen. Die kognitiven Störungen bei Kindern ohne NF1 gehen meist mit Sprach- und Gedächtnisstörungen einher (52, 91, 56).

Die Ätiologie der bei NF1 gehäuften Lernprobleme ist unklar. Einige Autoren machen eine gestörte Architektur im Rahmen einer Migrationsstörung der Gliazellen für dieses Phänomen verantwortlich (147). Jedoch läßt sich die Beobachtung, daß die Häufigkeit von Lernproblemen und Sprachschwierigkeiten bei Erwachsenen mit NF1 abnimmt, nur schwer mit dieser Erklärung in Einklang bringen. Said et al. konnten mittels MRT Unterschiede im Volumen von Gehirnen bei Patienten mit NF1 verglichen mit nichtbetroffenen Individuen nachweisen, welche insbesondere die weiße Substanz von weiblichen Patienten betreffen. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer NF1 und einer Störung der Wachstumskontrolle, vor allem der Gliazellen. Insbesondere Auffälligkeiten der rechten Hemisphäre könnten ein Marker für Lernprobleme bei Kindern mit NF1 sein (152).

Im allgemeinen sind die Ergebnisse der verschiedenen Publikationen nur eingeschränkt miteinander zu vergleichen. Dieses liegt in den unterschiedlichen Untersuchungsmethoden und der unterschiedlichen Definition dessen, was im allgemeinen unter psychomotorischer Retardierung oder Teilleistungsstörungen subsummiert wird, begründet. So werden in den unterschiedlichen Studien die Begriffe Intelligenzmangel, Entwicklungsrückstand, gestörtes Lernverhalten etc. sehr unterschiedlich definiert und die Grenze zum „Normalen“ nicht einheitlich gezogen. Weitere Untersuchungen über die psychologischen Besonderheiten bei Kindern mit NF1 sollten zu gezielten therapeutischen Ansätzen führen, um den Kindern und Eltern eine entsprechende Hilfestellung leisten zu können.

c) Skoliose

Eine Skoliose war in neun Fällen (12,9%) dokumentiert, wobei drei der Patienten klinische Beschwerden im Zusammenhang mit der Skoliose zeigten. Die Häufigkeit der Skoliose bei Patienten mit NF1 wird kontrovers diskutiert. Riccardi geht von 10% der Patienten aus (144, 21, 188). Neuere Untersuchungen gehen von einer höheren Prävalenz aus. North fand bei 41

der 200 untersuchten Patienten eine Skoliose (20,5%), in 12 Fällen war eine chirurgische Intervention angezeigt, 6 Fälle waren mit paraspinalen Neurofibromen assoziiert. Drei Patient unseres Kollektives zeigten ebenfalls eine Assoziation mit paraspinalen Neurofibromen. Obwohl eine Skoliose oft mit paraspinalen Neurofibromen assoziiert ist, ist unklar, ob diese die eigentliche Ursache für die dann meist massive Skoliose darstellen (21). Akbarnia et al. gehen von einer Prävalenz von 10,5% aus (1), andere Autoren kommen zu vergleichbaren Ergebnissen (128). Crawford geht davon aus, daß bis zu 3% aller Skoliosen mit Neurofibromatose assoziiert sind (32, 31). Meist wird eine Skoliose zwischen dem 5-15 Lebensjahr manifest (144). Man unterscheidet eine dystrophische und idiopathische Form der Skoliose, die sich hinsichtlich der Prognose unterscheiden (76). Die dystrophische Form manifestiert sich meist in einem unteren cervicalen / oberen thorakalen Segment von 4-6 Wirbelkörpern mit Verbiegung der Wirbelsäule und Rippen. Insbesondere die kombinierte, dystrophe Kyphoskoliose manifestiert sich schon früh in der Kindheit (meist zwischen dem 5-10 Lebensjahr) und ist oft deutlich progressiv, auch noch nach Abschluß des Körperwachstums. Eine Skoliose, welche sich erst nach Abschluß der ersten Lebensdekade manifestiert, ist in der Regel keine dystrophe Form. Insbesondere im Zusammenhang mit dem sog. „anterioren Scalloping“ scheint sich die Prognose zu verschlechtern (18). Während die idiopathische Form der Skoliose bei Patienten mit NF1 sich weder in Klinik noch Therapie von anderen Kollektiven unterscheidet (posteriore Fusion), kann sich die Therapie der dystrophen Form als schwierig erweisen. Dennoch erfordert die dystrophe Form i.d.R. eine frühe Intervention, die mit dem Risiko der Paraplegie und Pseudarthrosenbildung behaftet ist. Ohne Intervention drohen bei fortschreitender Progression eine respiratorische Insuffizienz und neurologische Komplikationen. Calvert et al. raten bei der dystrophen Form zur vorderen und hinteren Fusion (18), diese Vorgehensweise wird von neueren Untersuchungen bestätigt (122, 85, 180).

5. Betreuung von Patienten mit (V.a.) NF1

Die Diagnose NF1 kann in den meisten Fällen durch eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung gestellt werden. Eine gewisse Unkenntnis über die große Variabilität der Erkrankung seitens der Ärzte führt aber häufig dazu, daß die betreffenden Kinder einen langen Weg mit Konsultation vieler verschiedener Fachspezialisten hinter sich haben, bis die Diagnose NF1 schließlich gestellt wird. Cnossen et al. konnten zeigen, daß bei 35% der Kinder mit NF1 die Diagnose nicht gestellt wird, obwohl hinreichend Befunde im Sinne der NIH- Diagnosekriterien vorliegen (28). Es scheint daher unumgänglich, zentrale

Anlaufstellen bzw. Spezialsprechstunden einzurichten (wie in den USA schon üblich), um die an NF1 erkrankten Kindern und deren Angehörige adäquat in medizinischen und psychosozialen Fragen beraten zu können. Ein Ziel unserer Studie war es, im Rahmen der Einrichtung einer solchen „Neurofibromatose-Sprechstunde“ die Daten aller bisher in Düsseldorf vorgestellten Patienten zu erfassen, um Rückschlüsse auf ein angemessenes diagnostisches Vorgehen ziehen zu können, welches dem breiten Spektrum der Erkrankung und den sehr unterschiedlichen, im einzelnen nicht vorhersehbaren Verlaufsformen der NF1 gerecht wird. Dieses bietet die Möglichkeit, Komplikationen zu einem frühen Zeitpunkt zu erkennen und rechtzeitig behandeln zu können. Die Frage nach dem nötigen Untersuchungsumfang ist jedoch bisher nicht eindeutig geklärt. Neben einem wissenschaftlichen Interesse und finanziellen Überlegungen sollte die Frage nach einer möglichen klinischen Konsequenz auffälliger apparativer Untersuchungsbefunde im Vordergrund stehen. Die Notwendigkeit einer MRT-Untersuchung bei *asymptomatischen* Patienten wurde bereits an anderer Stelle diskutiert. In unserem Kollektiv erfolgte ein kraniales MRT bei 42 der 70 Patienten (60%). Zwar zeigte sich nur bei 3 Patienten ein kernspintomographischer Normalbefund, jedoch ergab sich bei keinem Patienten eine therapeutische Konsequenz aus a) der Identifikation von UBOs oder b) der Dokumentation eines Optikusglioms. In weiteren Untersuchungen wäre die Frage zu klären, ob eine engmaschige Untersuchung von klinisch asymptomatischen Optikusgliomen mittels MRT zu einem frühzeitigen Erkennen von Komplikationen führt und somit die Morbidität und Letalität senken kann. An dieser Stelle sei jedoch nochmals betont, daß das Fehlen von klinisch-neurologischen oder ophthalmologischen Befunden nicht grundsätzlich gegen das Vorliegen eines Optikusglioms spricht. Unumstritten ist der Wert der MRT-Untersuchung bei bereits symptomatischen Patienten, so z.B. im Rahmen einer Visusreduktion bei progredientem Optikusgliom oder bei plexiformen Neurofibromen, wo das MRT durch die gute Weichteildarstellung wichtige Informationen über die Tumorausdehnung und Operabilität liefert. Weitere apparative Untersuchungen erfolgten bei einer Vielzahl von Patienten, ohne daß eine entsprechende Klinik vorlag. So erfolgte eine Sonographie des Abdomens bei 27% der Patienten, ohne daß hierfür eine klare Indikation bestand. In keinem Fall zeigte sich ein pathologischer Befund. 22,9% der Patienten wurden konsiliarisch durch einen HNO- Arzt untersucht, meist mit der Frage nach Akustikusneurinomen. Diese hohe Zahl von HNO-Untersuchungen läßt auf eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich der Abgrenzung der Formen NF1 und NF2 erkennen.

Eine Untersuchung von Wolkenstein et al. aus dem Jahre 1996 hat den Wert verschiedener Screeningmethoden bei NF1 untersucht (189). Insgesamt über 400 Screeninguntersuchungen (Röntgen Thorax, Sonographie des Abdomens, Urinanalyse auf Katecholamine, MRT/CT des Schädels) bei 152 asymptomatischen Patienten mit NF1 erbrachten insgesamt 21 pathologische Befunde, in nur zwei Fällen ergab sich eine therapeutische Konsequenz (abdominelle Neurofibrome wurden entfernt, die Indikation war jedoch aufgrund fehlender klinischer Korrelation fraglich). 22 Komplikationen der NF1 mit therapeutischer Konsequenz wurden jedoch aufgrund nicht apparativer klinischer Untersuchung oder gezielter Anamnese aufgedeckt (plexiforme Neurofibrome, Lernschwierigkeiten). Die Autoren folgern, daß eine gezielte regelmäßige klinische Verlaufsbeobachtung nützlicher als eine routinemäßige apparative Screeninguntersuchung sei. Dieses deckt sich auch mit den Richtlinien der „National Neurofibromatosis Foundation“/USA.

Unsere Studie zeigt, daß NF1-Patienten regelmäßig und fachkundig untersucht werden sollten, um Komplikationen zu erkennen, auch wenn diese nicht ganz typisch für Neurofibromatose sind (vgl. plexiforme Neurofibrome des Larynx). Apparative Untersuchungsverfahren sollten bei entsprechenden klinischen Hinweisen die Untersuchung ergänzen, jedoch nicht als generelles Screening eingesetzt werden. So kann ein richtiges Maß gefunden werden zwischen der permanenten Bedrohung der Patienten durch eine Vielzahl von Komplikationen einerseits und einer individuell abgestimmten Führung Betroffener andererseits, die zudem den knappen Ressourcen im Gesundheitssystem Rechnung trägt. Symptomfreiheit vorausgesetzt, scheinen klinische Untersuchungen im Abstand von 12 Monaten sinnvoll.

F. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

1. Tabellen- Verzeichnis

- Tabelle 1: Klassifikation der Neurofibromatosen nach Riccardi (Seite 3)
Tabelle 2: NIH- Diagnosekriterien NF1 (Seite 3)
Tabelle 3: NIH- Diagnosekriterien NF2 (Seite 4)
Tabelle 4: Das Patientenkollektiv unserer Studie (Seite 18)
Tabelle 5: Altersverteilung bei Erstvorstellung mit V.a. NF1 (Seite 19)
Tabelle 6: Häufigkeit NIH- Diagnosekriterien zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (Seite 23)
Tabelle 7: Befunde aller 70 Patienten zum Zeitpunkt der endgültigen Diagnose (Seite 24)
Tabelle 8: NIH- Diagnosekriterien im Alter \geq 2 Jahre (Seite 26)
Tabelle 9: Übersicht über NF- Studien (Seite 26)
Tabelle 10: MRT- Befunde: UBOs (Seite 27)
Tabelle 11: UBOs & NF- Studien (Seite 29)
Tabelle 12: UBOs als prädiktiver Befund für die spätere Diagnose NF1 (Seite 30)
Tabelle 13: Literaturübersicht plexiforme Neurofibrome des Larynx (Seite 36)

2. Verzeichnis der Abbildungen

- Abbildung 1: Café- au- lait- Flecken (Seite 5)
Abbildung 2: Sommersprossenartige Pigmentierungen („Freckling“) (Seite 6)
Abbildung 3: dermale Neurofibrome (Seite 7)
Abbildung 4: plexiformes Neurofibrom des rechten Unterarmes (Seite 7)
Abbildung 6: Opticusgliom (rechter N. opticus, kranielles MRT) (Seite 8)
Abbildung 6: für NF1 typische Knochenläsion (Seite 9)
Abbildung 7: Interaktion NF1-Genprodukt und Ras- Signaltransduktionskaskade (Seite 14)
Abbildung 8: Fragebogen unserer NF1- Studie (Seite 17)
Abbildung 9: Alter bei Erstvorstellung mit V.a. NF1 (Seite 19)
Abbildung 10: Alter bei abschließender Diagnose NF1 (Seite 20)
Abbildung 11: NIH- Diagnosekriterien, n=70 Patienten mit NF1 (Seite 22)
Abbildung 12: Schädel- MRT- Befunde (Seite 27)
Abbildung 13: Fleckförmige Hyperintensitäten im kranialen MRT (UBOs) (Seite 28)
Abbildung 14: UBOs & Teilleistungsstörungen (Seite 31)
Abbildung 15: MRT- Befund: plexiformes Neurofibrom des Larynx, Kasuistik 1 (Seite 33)
Abbildung 16: MRT- Befund: plexiformes Neurofibrom des Larynx, Kasuistik 2 (Seite 34)

G. Literaturverzeichnis

1. Akbarnia, B. A., K. R. Gabriel, E. Beckman, et al. (1992). "Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis." *Spine* 17(8 Suppl): S244-8.
2. Aldrovandus, U. (1685). "Patritii Bonensiensis Monstrum Historia."
3. Allanson, J. E., M. Upadhyaya, G. H. Watson, et al. (1991). "Watson syndrome: is it a subtype of type 1 neurofibromatosis?" *J Med Genet* 28(11): 752-6.
4. Andersen, L. B., R. Ballester, D. A. Marchuk, et al. (1993). "A conserved alternative splice in the von Recklinghausen neurofibromatosis (NF1) gene produces two neurofibromin isoforms, both of which have GTPase-activating protein activity." *Mol Cell Biol* 13(1): 487-95.
5. Anderson, D. J., P. L. Schoenecker, J. J. Sheridan, et al. (1992). "Use of an intramedullary rod for the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia." *J Bone Joint Surg [Am]* 74(2): 161-8.
6. Aoki, S., A. J. Barkovich, K. Nishimura, et al. (1989). "Neurofibromatosis types 1 and 2: cranial MR findings." *Radiology* 172(2): 527-34.
7. Arnsmeier, S. L., V. M. Riccardi and A. S. Paller (1994). "Familial multiple cafe au lait spots." *Arch Dermatol* 130(11): 1425-6.
8. Bader, J. L. (1986). "Neurofibromatosis and cancer." *Ann N Y Acad Sci* 486: 57-65.
9. Balestri, P., L. Calistri, R. Vivarelli, et al. (1993). "Central nervous system imaging in reevaluation of patients with neurofibromatosis type 1." *Childs Nerv Syst* 9(8): 448-51.
10. Ballester, R., D. Marchuk, M. Boguski, et al. (1990). "The NF1 locus encodes a protein functionally related to mammalian GAP and yeast IRA proteins." *Cell* 63(4): 851-9.
11. Barker, D., E. Wright, K. Nguyen, et al. (1987). "Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17." *Science* 236(4805): 1100-2.
12. Benedict, P. H., G. Szabo, T. B. Fitzpatrick, et al. (1968). "Melanotic macules in Albright's syndrome and in neurofibromatosis." *Jama* 205(9): 618-26.
13. Bernards, A., A. J. Snijders, G. E. Hannigan, et al. (1993). "Mouse neurofibromatosis type 1 cDNA sequence reveals high degree of conservation of both coding and non-coding mRNA segments." *Hum Mol Genet* 2(6): 645-50.
14. Boyd, H. B. and F. P. Sage (1958). "Congenital pseudarthrosis of the tibia." *J Bone Joint Surg [Am]*(90): 1995-1999.
15. Brownstein, S. and J. M. Little (1983). "Ocular neurofibromatosis." *Ophthalmology* 90(12): 1595-9.
16. Brzowski, A. E., C. d. Bazan, J. V. Mumma, et al. (1992). "Spontaneous regression of optic glioma in a patient with neurofibromatosis." *Neurology* 42(3 Pt 1): 679-81.
17. Burwell, R. G., N. J. James and D. I. Johnston (1982). "Cafe-au-lait spots in schoolchildren." *Arch Dis Child* 57(8): 631-2.
18. Calvert, P. T., M. A. Edgar and P. J. Webb (1989). "Scoliosis in neurofibromatosis. The natural history with and without operation." *J Bone Joint Surg [Br]* 71(2): 246-51.
19. Cappelli, C., J. Grill, M. Raquin, et al. (1998). "Long-term follow up of 69 patients treated for optic pathway tumours before the chemotherapy era." *Arch Dis Child* 79(4): 334-8.
20. Cawthon, R. M., R. Weiss, G. F. Xu, et al. (1990). "A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point

- mutations [published erratum appears in *Cell* 1990 Aug 10;62(3):following 608].” *Cell* 62(1): 193-201.
21. Chaglassian, J. H., E. J. Riseborough and J. E. Hall (1976). “Neurofibromatous scoliosis. Natural history and results of treatment in thirty-seven cases.” *J Bone Joint Surg [Am]* 58(5): 695-702.
 22. Chan, M. Y., A. P. Foong, D. M. Heisey, et al. (1998). “Potential prognostic factors of relapse-free survival in childhood optic pathway glioma: a multivariate analysis.” *Pediatr Neurosurg* 29(1): 23-8.
 23. Chang, M. (1977). “Laryngeal involvement in von Recklinghausen disease: a case report and review of the literature.” *Laryngoscope*(87): 435-442.
 24. Charles, S. J., A. T. Moore, J. R. Yates, et al. (1989). “Lisch nodules in neurofibromatosis type 2. Case report.” *Arch Ophthalmol* 107(11): 1571-2.
 25. Charrow, J., R. Listernick, M. J. Greenwald, et al. (1993). “Carboplatin-induced regression of an optic pathway tumor in a child with neurofibromatosis.” *Med Pediatr Oncol* 21(9): 680-4.
 26. Clementi, M., S. Boni, I. Mammi, et al. (1996). “Clinical application of genetic polymorphism in neurofibromatosis type 1.” *Ann Genet* 39(2): 92-6.
 27. Cnossen, M. H., A. de Goede-Bolder, K. M. van den Broek, et al. (1998). “A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1.” *Arch Dis Child* 78(5): 408-12.
 28. Cnossen, M. H., F. J. Smit, A. de Goede-Bolder, et al. (1997). “Diagnostic delay in neurofibromatosis type 1.” *Eur J Pediatr* 156(6): 482-7.
 29. Cole, W. G. and N. A. Myers (1978). “Neurofibromatosis in childhood.” *Aust N Z J Surg* 48(4): 360-5.
 30. Colman, S. D. and M. R. Wallace (1994). “Neurofibromatosis type 1.” *Eur J Cancer* 13(81): 1974-81.
 31. Crawford, A. H. (1986). “Neurofibromatosis in children.” *Acta Orthop Scand Suppl* 218: 1-60.
 32. Crawford, A. H., Jr. and N. Bagamery (1986). “Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood.” *J Pediatr Orthop* 6(1): 72-88.
 33. Crowe, F. W. and W. J. Schull (1953). “Diagnostic importance of the cafe au lait spot in neurofibromatosis.” *Arch Intern Med*(91): 758-66.
 34. Crowe, F. W. (1964). “Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofibromatosis.” *Ann Int Med*(61): 1142-1143.
 35. Crowe, F. W., W. J. Schull and J. V. Neel (1956). “A clinical, pathological, and genetic study of multiple neurofibromatosis.” Charles C. Thomas: Springfield.
 36. Curless, R. G., M. Siatkowski, J. S. Glaser, et al. (1998). “MRI diagnosis of NF-1 in children without cafe-au-lait skin lesions.” *Pediatr Neurol* 18(3): 269-71.
 37. Czinger, J. and G. Fekete-Szabo (1994). “Neurofibroma of the supraglottic larynx in childhood.” *J Laryngol Otol* 108(2): 156-8.
 38. Daston, M. M. and N. Ratner (1992). “Neurofibromin, a predominantly neuronal GTPase activating protein in the adult, is ubiquitously expressed during development.” *Dev Dyn* 195(3): 216-26.
 39. Davidson, K. C. (1966). “Cranial and intracranial lesions in neurofibromatosis.” *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 98(3): 550-6.
 40. DeClue, J. E., B. D. Cohen and D. R. Lowy (1991). “Identification and characterization of the neurofibromatosis type 1 protein product.” *Proc Natl Acad Sci U S A* 88(22): 9914-8.
 41. DeClue, J. E., A. G. Papageorge, J. A. Fletcher, et al. (1992). “Abnormal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis.” *Cell* 69(2): 265-73.

42. Denckla, M. B., K. Hofman, M. M. Mazzocco, et al. (1996). "Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1." *Am J Med Genet* 67(1): 98-102.
43. DiMario, F. J., Jr. and G. Ramsby (1998). "Magnetic resonance imaging lesion analysis in neurofibromatosis type 1." *Arch Neurol* 55(4): 500-5.
44. DiPaolo, D. P., R. A. Zimmerman, L. B. Rorke, et al. (1995). "Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain." *Radiology* 195(3): 721-4.
45. Duffner, P. K. and M. E. Cohen (1988). "Isolated optic nerve gliomas in children with and without neurofibromatosis." *Neurofibromatosis* 1(4): 201-11.
46. Duffner, P. K., M. E. Cohen, F. G. Seidel, et al. (1989). "The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis." *Neurology* 39(3): 373-8.
47. Dugoff, L. and E. Sujansky (1996). "Neurofibromatosis type 1 and pregnancy." *Am J Med Genet* 66(1): 7-10.
48. Dunn, D. W. and K. L. Roos (1989). "Magnetic resonance imaging evaluation of learning difficulties and incoordination in neurofibromatosis." *Neurofibromatosis* 2(1): 1-5.
49. Easley, J. D., L. Scharf, J. L. Chou, et al. (1988). "Controversy in the management of optic pathway gliomas. 29 patients treated with radiation therapy at Baylor College of Medicine from 1967 through 1987." *Neurofibromatosis* 1(4): 248-51.
50. Ejnell, H., M. Jarund, M. Bailey, et al. (1996). "Airway obstruction in children due to plexiform neurofibroma of the larynx." *J Laryngol Otol* 110(11): 1065-68.
51. Eldridge, R. (1981). "Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma." *Adv Neurol* 29: 57-65.
52. Eliason, M. J. (1988). "Neuropsychological patterns: neurofibromatosis compared to developmental learning disorders." *Neurofibromatosis* 1(1): 17-25.
53. Erkal, H. S., M. Serin and A. Cakmak (1997). "Management of optic pathway and chiasmatic-hypothalamic gliomas in children with radiation therapy." *Radiother Oncol* 45(1): 11-5.
54. Es, S. V., K. N. North, K. McHugh, et al. (1996). "MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study." *Pediatr Radiol* 26(7): 478-87.
55. Ferner, R. E., R. Chaudhuri, J. Bingham, et al. (1993). "MRI in neurofibromatosis 1. The nature and evolution of increased intensity T2 weighted lesions and their relationship to intellectual impairment." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56(5): 492-5.
56. Ferner, R. E., R. A. Hughes and J. Weinman (1996). "Intellectual impairment in neurofibromatosis 1." *J Neurol Sci* 138(1-2): 125-33.
57. Fienman, N. L. and W. C. Yakovac (1970). "Neurofibromatosis in childhood." *J Pediatr* 76(3): 339-46.
58. Flueler, U., E. Boltshauser and A. Kilchhofer (1986). "Iris hamartomata as diagnostic criterion in neurofibromatosis." *Neuropediatrics* 17(4): 183-5.
59. Fois, A., L. Calistri, P. Balestri, et al. (1993). "Relationship between cafe-au-lait spots as the only symptom and peripheral neurofibromatosis (NF1): a follow-up study." *Eur J Pediatr* 152(6): 500-4.
60. Friedman, J. M. and P. H. Birch (1997). "Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients." *Am J Med Genet* 70(2): 138-43.
61. Garabedian, E. N., F. Riviere, G. Cotin, et al. (1987). "[Laryngeal involvement in von Recklinghausen's disease]." *Ann Pediatr (Paris)* 34(6): 443-6.
62. Gignoux, M., M. Jeune, G. Martin, et al. (1968). "[Laryngeal localization of Recklinghausen's neurofibromatosis: a case]." *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 85(1): 81-9.

63. Goldstein, S. M., R. G. Curless, M. J. Donovan Post, et al. (1989). "A new sign of neurofibromatosis on magnetic resonance imaging of children." *Arch Neurol* 46(11): 1222-4.
64. Golubic, M., M. Roudebush, S. Dobrowolski, et al. (1992). "Catalytic properties, tissue and intracellular distribution of neurofibromin." *Oncogene* 7(11): 2151-9.
65. Grevers, G. and T. Vogl (1993). "[CT or MRT--when is which procedure reliable in laryngeal diagnosis?]." *Laryngorhinootologie* 72(8): 412-3.
66. Gutmann, D. H., D. L. Wood and F. S. Collins (1991). "Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product." *Proc Natl Acad Sci U S A* 88(21): 9658-62.
67. Handzic-Cuk, J., S. Simovic and Z. Bumber (1997). "Malignant schwannoma of the sympathetic chain, combined with plexiform neurofibromas of the tongue and larynx in a patient with von Recklinghausen's disease [letter]." *Eur Arch Otorhinolaryngol* 254(1): 20-1.
68. Heidemann, R. L. (1993). *Tumors of the central nervous system. Principles and Practice of Pediatric Oncology.* P. A. Pizzo. Philadelphia.
69. Holt, J. F. (1978). "1977 Edward B. D. Neuhauser lecture: neurofibromatosis in children." *AJR Am J Roentgenol* 130(4): 615-39.
70. Homayoun, Y. E. (1992). *Die Neurofibromatose von Recklinghausen im Wandel der Zeit. Dissertation.* Düsseldorf.
71. Hoyt, W. F. and S. A. Baghdassarian (1969). "Optic glioma of childhood. Natural history and rationale for conservative management." *Br J Ophthalmol* 53(12): 793-8.
72. Hugo, V. (1889). *Notre-Dame de Paris-1482.*
73. Huson, S. M., D. A. Compston, P. Clark, et al. (1989). "A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity." *J Med Genet* 26(11): 704-11.
74. Huson, S. M., P. S. Harper and D. A. Compston (1988). "Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales." *Brain* 111(Pt 6): 1355-81.
75. Huson, S., D. Jones and L. Beck (1987). "Ophthalmic manifestations of neurofibromatosis." *Br J Ophthalmol* 71(3): 235-8.
76. Huson, S. M. (1994). *Neurofibromatosis 1: A clinical and genetic overview. The Neurofibromatoses.* S. M. Huson and R. A. C. Hughes. London, Chapman & Hall: 160-203.
77. Huson, S. M. (1989). "Recent developments in the diagnosis and management of neurofibromatosis." *Arch Dis Child* 64(5): 745-9.
78. Imes, R. K. and W. F. Hoyt (1991). "Magnetic resonance imaging signs of optic nerve gliomas in neurofibromatosis 1." *Am J Ophthalmol* 111(6): 729-34.
79. Itoh, T., S. Magnaldi, R. M. White, et al. (1994). "Neurofibromatosis type 1: the evolution of deep gray and white matter MR abnormalities." *AJNR Am J Neuroradiol* 15(8): 1513-9.
80. Johnsen, A. F. and A. J. d. Duvall (1970). "Plexiform neuroma of the larynx and neck." *J Laryngol Otol* 84(8): 849-53.
81. Johnson, M. R., J. E. DeClue, S. Felzmann, et al. (1994). "Neurofibromin can inhibit Ras-dependent growth by a mechanism independent of its GTPase-accelerating function." *Mol Cell Biol* 14(1): 641-5.
82. Jung-Testas, I., M. Schumacher, P. Robel, et al. (1994). "Actions of steroid hormones- and growth factors on glial cells of the central and peripheral nervous system." *J Steroid Biochem Mol Biol* 48(1): 145-54.

83. Kadota, R. P., L. E. Kun, J. W. Langston, et al. (1999). "Cyclophosphamide for the treatment of progressive low-grade astrocytoma: a Pediatric Oncology Group phase II Study." *J Pediatr Hematol Oncol* 21(3): 198-202.
84. Kayes, L. M., V. M. Riccardi, W. Burke, et al. (1992). "Large de novo DNA deletion in a patient with sporadic neurofibromatosis 1, mental retardation, and dysmorphism." *J Med Genet* 29(10): 686-90.
85. Kim, H. W. and S. L. Weinstein (1997). "Spine update. The management of scoliosis in neurofibromatosis." *Spine* 22(23): 2770-6.
86. Köhler, B. (1990). *Neurofibromatose im Kindesalter*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
87. Korf, B. R. (1992). "Diagnostic outcome in children with multiple cafe au lait spots." *Pediatrics* 90(6): 924-7.
88. Korf, B. R., E. Carrazana and G. L. Holmes (1993). "Patterns of seizures observed in association with neurofibromatosis 1." *Epilepsia* 34(4): 616-20.
89. Krueger, W., E. Weisberger, A. J. Ballantyne, et al. (1979). "Plexiform neurofibroma of the head and neck." *Am J Surg* 138(4): 517-20.
90. Kulkantrakorn, K. and T. J. Geller (1998). "Seizures in neurofibromatosis 1." *Pediatr Neurol* 19(5): 347-50.
91. Legius, E., M. J. Descheemaeker, J. P. Fryns, et al. (1994). "Neurofibromatosis type 1." *Genet Couns* 5(3): 225-41.
92. Legius, E., M. J. Descheemaeker, J. Steyaert, et al. (1995). "Neurofibromatosis type 1 in childhood: correlation of MRI findings with intelligence." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59(6): 638-40.
93. Lewis, R. A. and V. M. Riccardi (1981). "Von Recklinghausen neurofibromatosis. Incidence of iris hamartomata." *Ophthalmology* 88(4): 348-54.
94. Lewis, R. A., L. P. Gerson, K. A. Axelson, et al. (1984). "von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata." *Ophthalmology* 91(8): 929-35.
95. Listernick, R., J. Charrow, M. J. Greenwald, et al. (1989). "Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1." *J Pediatr* 114(5): 788-92.
96. Listernick, R., J. Charrow, M. Greenwald, et al. (1994). "Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study [see comments]." *J Pediatr* 125(1): 63-6.
97. Listernick, R., C. Darling, M. Greenwald, et al. (1995). "Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history." *J Pediatr* 127(5): 718-22.
98. Listernick, R., D. N. Louis, R. J. Packer, et al. (1997). "Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force." *Ann Neurol* 41(2): 143-9.
99. Lubs, M. L., M. S. Bauer, M. E. Formas, et al. (1991). "Lisch nodules in neurofibromatosis type 1 [see comments]." *N Engl J Med* 324(18): 1264-6.
100. Maisel, R. H. and J. H. Ogura (1974). "Neurofibromatosis with laryngeal involvement." *Laryngoscope* 84(1): 132-40.
101. Marchuk, D. A., A. M. Saulino, R. Tavakkol, et al. (1991). "cDNA cloning of the type 1 neurofibromatosis gene: complete sequence of the NF1 gene product." *Genomics* 11(4): 931-40.
102. Martin, D. S., J. Stith, E. E. Awwad, et al. (1995). "MR in neurofibromatosis of the larynx." *AJNR Am J Neuroradiol* 16(3): 503-6.
103. Martin, G. and O. Kleinsasser (1981). "Neurogenic sarcomas of the neck in neurofibromatosis." *Arch Otorhinolaryngol* 232(3): 273-83.

104. Martin, G. A., D. Viskochil, G. Bollag, et al. (1990). "The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21." *Cell* 63(4): 843-9.
105. Martuza, R. L., I. Philippe, T. B. Fitzpatrick, et al. (1985). "Melanin macroglobules as a cellular marker of neurofibromatosis: a quantitative study." *J Invest Dermatol* 85(4): 347-50.
106. Masip, M. J., E. Esteban, C. Alberto, et al. (1996). "Laryngeal involvement in pediatric neurofibromatosis: a case report and review of the literature." *Pediatr Radiol* 26(7): 488-92.
107. Massry, G. G., C. F. Morgan and S. M. Chung (1997). "Evidence of optic pathway gliomas after previously negative neuroimaging." *Ophthalmology* 104(6): 930-5.
108. Matsui, I., M. Tanimura, N. Kobayashi, et al. (1993). "Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer." *Cancer* 72(9): 2746-54.
109. McCormick, F. (1994). "Activators and effectors of ras p21 proteins." *Curr Opin Genet Dev* 4(1): 71-6.
110. McGaughan, J. M., D. I. Harris, D. Donnai, et al. (1999). "A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England." *J Med Genet* 36(3): 197-203.
111. Menon, A. G., K. M. Anderson, V. M. Riccardi, et al. (1990). "Chromosome 17p deletions and p53 gene mutations associated with the formation of malignant neurofibrosarcomas in von Recklinghausen neurofibromatosis." *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(14): 5435-9.
112. Menor, F., L. Marti-Bonmati, E. Arana, et al. (1998). "Neurofibromatosis type 1 in children: MR imaging and follow-up studies of central nervous system findings." *Eur J Radiol* 26(2): 121-31.
113. Miller, M. and J. G. Hall (1978). "Possible maternal effect on severity of neurofibromatosis." *Lancet* 2(8099): 1071-3.
114. Moore, B. D., J. M. Slopis, D. Schomer, et al. (1996). "Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis." *Neurology* 46(6): 1660-8.
115. Moritz, H. C. and E. Snider (1962). "Von Recklinghausen's disease exaggerated during pregnancy: Case report." *Harper Hosp Bull* 20: 79-82.
116. Morris, P. W., C. M. Glasier, J. G. Smirniotopoulos, et al. (1997). "Disappearing enhancing brain lesion in a child with neurofibromatosis type I." *Pediatr Radiol* 27(3): 260-1.
117. Mulvihill, J. J., D. M. Parry, J. L. Sherman, et al. (1990). "NIH conference. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). An update." *Ann Intern Med* 113(1): 39-52.
118. Mulvihill, J. J., S. A. Soerensen and A. Nielsen (1983). "Four decades of neurofibromatosis (NF) (Recklinghausen disease) in Denmark. Incidence of cancers." *Am J Hum Genet* 35: 68A.
119. Murray, H. H. and W. W. Lovell (1982). "Congenital pseudarthrosis of the tibia. A long-term follow-up study." *Clin Orthop*(166): 14-20.
120. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Conference statement (1988): "Neurofibromatosis." *Arch Neurol* 45(5): 575-8.
121. Netzer, N., P. Werner, R. Korinthenberg, et al. (1995). "[Nasal BiPAP (bilevel positive airway pressure) respiration with controlled respiratory mode in neuromuscular diseases and severe kyphoscoliosis]." *Pneumologie* 49 Suppl 1: 161-4.
122. Nijland, E. A., M. P. van den Berg, P. I. Wuisman, et al. (1998). "Correction of a dystrophic cervicothoracic spine deformity in Recklinghausen's disease." *Clin Orthop*(349): 149-55.

123. North American Study Group for Optic Glioma. (1989). "Tumor spread in unilateral optic glioma. Study report No. 2." *Neurofibromatosis* 2(4): 195-203.
124. North, K., P. Joy, D. Yuille, et al. (1994). "Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities [see comments]." *Neurology* 44(5): 878-83.
125. North, K. (1993). "Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic." *J Child Neurol* 8(4): 395-402.
126. O'Connor, A. F. and A. P. Freeland (1980). "Neonatal laryngeal neurofibromatosis." *Ear Nose Throat J* 59(4): 174-7.
127. Obringer, A. C., A. T. Meadows and E. H. Zackai (1989). "The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years." *Am J Dis Child* 143(6): 717-9.
128. Overweg-Plandsoen, W. C., R. G. Weersink, J. H. Sillevius Smitt, et al. (1997). "[Neurofibromatosis type 1: a survey of 195 patients (published erratum appears in *Ned Tijdschr Geneesk* 1997 Apr 19;141(16):808)]." *Ned Tijdschr Geneesk* 141(13): 624-9.
129. Packer, R. J., L. T. Bilaniuk, B. H. Cohen, et al. (1988). "Intracranial visual pathway gliomas in children with neurofibromatosis." *Neurofibromatosis* 1(4): 212-22.
130. Packer, R. J., L. N. Sutton, L. T. Bilaniuk, et al. (1988). "Treatment of chiasmatic/hypothalamic gliomas of childhood with chemotherapy: an update." *Ann Neurol* 23(1): 79-85.
131. Parkes-Weber, F. (1909). "Cutaneous pigmentation as an incomplete form of Recklinghausen's disease with remarks on the classification of incomplete and anomalous forms of Recklinghausen's disease." *Br J Dermatol* 21: 49-53.
132. Paterson, D. C. and R. B. Simonis (1985). "Electrical stimulation in the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia." *J Bone Joint Surg [Br]* 67(3): 454-62.
133. Perilongo, G., P. Moras, C. Carollo, et al. (1999). "Spontaneous partial regression of low-grade glioma in children with neurofibromatosis-1: a real possibility." *J Child Neurol* 14(6): 352-6.
134. Pho, R. W., B. Levack, K. Satku, et al. (1985). "Free vascularised fibular graft in the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia." *J Bone Joint Surg [Br]* 67(1): 64-70.
135. Pleasure, J. and S. A. Geller (1967). "Neurofibromatosis in infancy presenting with congenital stridor." *Am J Dis Child* 113(3): 390-3.
136. Pollnitz, R. (1976). "Neurofibromatosis in childhood: a review of 25 cases." *Med J Aust* 2(2): 49-52.
137. Raffensperger, J. and R. Cohen (1972). "Plexiform neurofibromas in childhood." *J Pediatr Surg* 7(2): 144-51.
138. Recklinghausen, F. D. (1882). "Über die multiplen Fibrome der Haut und ihrer Beziehung zu den multiplen Neuomen. Festschrift zur Feier des fünfundzwanzigsten Bestehens des pathologischen Instituts zu Berlin. Herrn Rudolf Virchow dargebracht von F.v. Recklinghausen." Berlin: A. Hirschwald
139. Riccardi, V. M. (1993). "A controlled multiphase trial of ketotifen to minimize neurofibroma-associated pain and itching [see comments]." *Arch Dermatol* 129(5): 577-81.
140. Riccardi, V. M. (1991). "Neurofibromatosis: past, present, and future [editorial; comment]." *N Engl J Med* 324(18): 1283-5.
141. Riccardi, V. M. (1992). *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis*. Baltimore, Johns Hopkins University Press.

142. Riccardi, V. M. (1992). "Type 1 neurofibromatosis and the pediatric patient." *Curr Probl Pediatr* 22(2): 66-106; discussion 107.
143. Riccardi, V. M., Ed. (1993). *The clinical and molecular genetics of neurofibromatosis-1 and neurofibromatosis-2. The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease.* Boston, Butterworth-Heinemann.
144. Riccardi, V. M. (1981). "Von Recklinghausen neurofibromatosis." *N Engl J Med* 305(27): 1617-27.
145. Rosenbaum, T., Y. L. Boissy, K. Kombrinck, et al. (1995). "Neurofibromin-deficient fibroblasts fail to form perineurium in vitro." *Development* 121(11): 3583-92.
146. Rosenbaum, T., V. Engelbrecht, W. Krölls, et al. (1999). "MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1 (NF1): a study of men and mice." *Brain Dev* 21(4): 268-73.
147. Rosman, N. P. and J. Pearce (1967). "The brain in multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease): a suggested neuropathological basis for the associated mental defect." *Brain* 90(4): 829-38.
148. Rossi, L. N., G. Pastorino, G. Scotti, et al. (1994). "Early diagnosis of optic glioma in children with neurofibromatosis type 1." *Childs Nerv Syst* 10(7): 426-9.
149. Rouleau, G. A., W. Wertelecki, J. L. Haines, et al. (1987). "Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22." *Nature* 329(6136): 246-8.
150. Rubenstein, A. E. (1986). "Neurofibromatosis. A review of the clinical problem." *Ann N Y Acad Sci* 486: 1-13.
151. Rush, J. A., B. R. Younge, R. J. Campbell, et al. (1982). "Optic glioma. Long-term follow-up of 85 histopathologically verified cases." *Ophthalmology* 89(11): 1213-9.
152. Said, S. M., T. L. Yeh, R. S. Greenwood, et al. (1996). "MRI morphometric analysis and neuropsychological function in patients with neurofibromatosis." *Neuroreport* 7(12): 1941-4.
153. Samuelsson, B., M. Zoller and I. Erdheim (1992). "Manifestations of NF1 in a Swedish cohort followed for 12 years. NNFF International Neurofibromatosis Symposium, Vienna."
154. Samuelsson, B. and R. Axelsson (1981). "Neurofibromatosis. A clinical and genetic study of 96 cases in Gothenburg, Sweden." *Acta Derm Venereol Suppl* 95: 67-71.
155. Seiff, S. R., M. C. Brodsky, G. MacDonald, et al. (1987). "Orbital optic glioma in neurofibromatosis. Magnetic resonance diagnosis of perineural arachnoidal gliomatosis." *Arch Ophthalmol* 105(12): 1689-92.
156. Seizinger, B. R., G. A. Rouleau, L. J. Ozelius, et al. (1987). "Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene." *Cell* 49(5): 589-94.
157. Seizinger, B. R. (1993). "NF1: a prevalent cause of tumorigenesis in human cancers? [news] [see comments]." *Nat Genet* 3(2): 97-9.
158. Sergeev, A. S. (1975). "On the mutation rate of neurofibromatosis." *Humangenetik* 28(2): 129-38.
159. Sevick, R. J., A. J. Barkovich, M. S. Edwards, et al. (1992). "Evolution of white matter lesions in neurofibromatosis type 1: MR findings." *AJR Am J Roentgenol* 159(1): 171-5.
160. Shack, R. B., A. F. Reilley and J. B. Lynch (1985). "Neurofibromas of the head and neck." *South Med J* 78(7): 801-4.
161. Shannon, K. M., P. O'Connell, G. A. Martin, et al. (1994). "Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders [see comments]." *N Engl J Med* 330(9): 597-601.

162. Shuper, A., G. Horev, L. Kornreich, et al. (1997). "Visual pathway glioma: an erratic tumour with therapeutic dilemmas." *Arch Dis Child* 76(3): 259-63.
163. Sidman, J., R. E. Wood, M. Poole, et al. (1987). "Management of plexiform neurofibroma of the larynx." *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96(1 Pt 1): 53-5.
164. Smoler, J., G. Vivar and S. L. Pinto (1966). "Multiple neurofibromatosis with laryngeal involvement (von Recklinghausen's disease)." *Ann Otol Rhinol Laryngol* 75(4): 968-74.
165. Sobol, S. E., T. L. Tewfik and J. Ortenberg (1997). "Otolaryngologic manifestations of neurofibromatosis in children." *J Otolaryngol* 26(1): 13-9.
166. Solomon, L. M. (1968). "Quasimodo's Diagnosis." *J Amer Med Ass* 204(5): 190-191.
167. Sorensen, S. A., J. J. Mulvihill and A. Nielsen (1986). "Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms." *N Engl J Med* 314(16): 1010-5.
168. Spence, M. A., J. L. Bader, D. M. Parry, et al. (1983). "Linkage analysis of neurofibromatosis (von Recklinghausen disease)." *J Med Genet* 20(5): 334-7.
169. Stephens, K., L. Kayes, V. M. Riccardi, et al. (1992). "Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes." *Hum Genet* 88(3): 279-82.
170. Stern, J., F. A. Jakobiec and E. M. Housepian (1980). "The architecture of optic nerve gliomas with and without neurofibromatosis." *Arch Ophthalmol* 98(3): 505-11.
171. Stevenson, D. A., P. H. Birch, J. M. Friedman, et al. (1999). "Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1." *Am J Med Genet* 84(5): 413-9.
172. Stine, S. B. and W. V. Adams (1989). "Learning problems in neurofibromatosis patients." *Clin Orthop*(245): 43-8.
173. Stines, J., A. Rodde, J. M. Carolus, et al. (1987). "CT findings of laryngeal involvement in von Recklinghausen disease." *J Comput Assist Tomogr* 11(1): 141-3.
174. Tanaka, C. and Y. Maegaki (1997). "[Chronic respiratory failure in a case with juvenile-onset acid alpha- glucosidase deficiency; successful therapy with nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV)]." *No To Hattatsu* 29(1): 51-4.
175. Tao, M. L., P. D. Barnes, A. L. Billett, et al. (1997). "Childhood optic chiasm gliomas: radiographic response following radiotherapy and long-term clinical outcome." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39(3): 579-87.
176. Tibbles, J. A. and M. M. Cohen, Jr. (1986). "The Proteus syndrome: the Elephant Man diagnosed." *Br Med J (Clin Res Ed)* 293(6548): 683-5.
177. Tilesius Von Tilenau, W. G. (1793). "Historia Pathologia Singularis Cutis Turpitudinis Jo. Godofredi Rheinhardi viri L. Annorum Praefatus est D. Christianus Fridericus Ludwig Leibzig."
178. Treves, F. S. (1923). *The elephant man and other reminiscences*. London, Casel & Co.
179. Upadhyaya, M., M. Shen, A. Cherryson, et al. (1992). "Analysis of mutations at the neurofibromatosis 1 (NF1) locus." *Hum Mol Genet* 1(9): 735-40.
180. Vandenbroucke, J., A. van Ooy, C. Geukers, et al. (1997). "Dystrophic kyphoscoliosis in neurofibromatosis type I: a report of two cases and review of the literature." *Eur Spine J* 6(4): 273-7.
181. Viskochil, D., A. M. Buchberg, G. Xu, et al. (1990). "Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus." *Cell* 62(1): 187-92.
182. Von Meigenberg, C. (1897). *Buch der Natur (Nachdruck)*. Greifswald.

183. Wallace, M. R., D. A. Marchuk, L. B. Andersen, et al. (1990). "Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients [published erratum appears in Science 1990 Dec 21;250(4988):1749]." *Science* 249(4965): 181-6.
184. Watson, G. H. (1967). "Pulmonary stenosis, cafe-au-lait spots, and dull intelligence." *Arch Dis Child* 42(223): 303-7.
185. Weissman, A., P. Jakobi, I. Zaidise, et al. (1993). "Neurofibromatosis and pregnancy. An update." *J Reprod Med* 38(11): 890-6.
186. Whitehouse, D. (1966). "Diagnostic value of the cafe-au-lait spot in children." *Arch Dis Child* 41(217): 316-9.
187. Willcox, T. O., Jr., S. I. Rosenberg and S. D. Handler (1993). "Laryngeal involvement in neurofibromatosis." *Ear Nose Throat J* 72(12): 811-2, 815.
188. Winter, R. B., J. H. Moe, D. S. Bradford, et al. (1979). "Spine deformity in neurofibromatosis. A review of one hundred and two patients." *J Bone Joint Surg [Am]* 61(5): 677-94.
189. Wolkenstein, P., B. Freche, J. Zeller, et al. (1996). "Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type 1. A study of 152 patients [see comments]." *Arch Dermatol* 132(11): 1333-6.
190. Wright, J. E., W. I. McDonald and N. B. Call (1980). "Management of optic nerve gliomas." *Br J Ophthalmol* 64(8): 545-52.
191. Xu, G. F., B. Lin, K. Tanaka, et al. (1990). "The catalytic domain of the neurofibromatosis type 1 gene product stimulates ras GTPase and complements ira mutants of *S. cerevisiae*." *Cell* 63(4): 835-41.
192. Xu, G. F., P. O'Connell, D. Viskochil, et al. (1990). "The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP." *Cell* 62(3): 599-608.
193. Yamada, N., E. Uchinuma, N. Shioya, et al. (1992). "Plexiform neurofibromatosis in an infant." *Br J Plast Surg* 45(2): 175-6.
194. Zanca, A. (1980). "Antique illustrations of neurofibromatosis." *Int J Dermatol* 19(1): 55-8.
195. Zanella, F. E., U. Modder, G. Benz-Bohm, et al. (1984). "[Neurofibromatosis in childhood. Computed tomographic findings in the skull and neck areas]." *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 141(5): 498-504.

H. Zusammenfassung

Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist nicht nur das häufigste neurokutane Syndrom, sondern auch nach der Mukoviszidose die häufigste genetische Erkrankung. Gemessen an der Häufigkeit sind die Kenntnisse über Symptome und Verlauf der Erkrankung im Kindesalter vergleichbar gering. Zusammen mit der großen Variabilität im Erscheinungsbild der Erkrankung und dem nicht vorhersagbaren Verlauf erschwert diese Tatsache oft die Diagnose und adäquate Überwachung betroffener Patienten. Angehörige der Kinder werden über Verlauf und Komplikationen der Erkrankung oft unzureichend informiert. Vor diesem Hintergrund scheint die Einrichtung zentraler, multidisziplinärer Anlaufstellen ein wichtiger Schritt, zum besseren Verständnis der Erkrankung beizutragen, Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln und so die Lebensqualität der betroffenen Kinder und deren Angehörige zu verbessern. Die Einrichtung einer Neurofibromatose-Sprechstunde an der hiesigen Kinderklinik ist ein Schritt in diese Richtung. In diesem Zusammenhang wurden die Akten von 114 Patienten, die sich mit V.a. NF1 in der Kinderklinik vorstellten, retrospektiv analysiert. Ziel der Untersuchung war es, neben der Erfassung und Dokumentation aller im Rahmen der Grunderkrankung NF1 relevanten Befunde auch die Untersuchungsmethoden aufzuzeigen, die für die Diagnose oder zur Aufdeckung von Komplikationen hilfreich waren. 70 Kinder erfüllten die Forderung des Vorliegens zweier Befunde gemäß den NIH (National Institutes of Health Consensus Development Conference)- Diagnosekriterien. Café-au-lait-Flecke waren mit 100% der Betroffenen der dominierende Befund, welcher den Verdacht auf eine Neurofibromatose lenkte. Sog. „Freckling“ beobachteten wir bei 47,1% der Patienten, Neurofibrome waren in 32,9% beschrieben, darunter zwei Patienten mit plexiformen Neurofibromen des Larynx, eine sehr selten in der Literatur beschriebene Lokalisation. Lisch-Knötchen fanden sich bei 10%, für NF1 typische Knochenläsionen bei 5,7% der Patienten; die Familienanamnese war in 48,6% der Fälle positiv. Optikusgliome traten bei 25,7% der Betroffenen auf. Eine MRT-Untersuchung des Schädels erfolgte bei 60% der Patienten mit NF1. Sie führte in keinem Fall zu einer therapeutische Konsequenz. Auffällig war die Häufigkeit sog. UBOs (unidentified bright objects) auf kraniellen Kernspintomographie- Aufnahmen, die sich bei 85,7% der kernspintomographisch untersuchten Patienten fanden. Es gab jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von UBOs und anderen klinischen Befunden, wie dem Vorliegen von Optikusgliomen oder Teilleistungsstörungen, die als häufigste Komplikation bei 27,1% der Kinder mit NF1 auftraten. Aufgrund der Häufigkeit von UBOs bei Kindern mit NF1 ist jedoch die Aufnahme in die NIH-Diagnosekriterien zu fordern. Auf der Grundlage der bei unserem Patientenkollektiv erhobenen Befunde sowie der langjährigen Dokumentation des Krankheitsverlaufs wird ein Konzept entwickelt, dass eine umfassende Betreuung von Kindern mit NF1 unter gezieltem Einsatz apparativer Untersuchungsmethoden gewährleistet.

I. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Lenard für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, diese Promotionsarbeit an der Kinderklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchführen zu können. Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Engelbrecht danke ich für die Übernahme des Koreferates. Herrn Priv. Doz. Dr. med. Klein danke ich als dritten Prüfer im mündlichen Teil der Promotionsprüfung.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. Rosenbaum für die ausgezeichnete wissenschaftliche Betreuung und die freundschaftliche Unterstützung: mit Anregungen, Hilfestellungen und großes Engagement hat er meine Arbeit zu jedem Zeitpunkt gefördert. Bei der Suche nach Patientenakten haben mich in dankbarer Weise die Mitarbeiter des Archivs der Kinderklinik unterstützt.

Herzlichen Dank sage ich meiner Mutter Margarete Krölls und meinem Vater Heinrich Krölls (02.08.1922- †15.07.1994), ohne deren Unterstützung mir das Studium der Medizin nicht möglich gewesen wäre.

Ebenfalls herzlichen Dank sage ich meiner guten Freundin Tram Dinh sowie meinen Freunden Andreas Josupeit und Dac Dinh, die seit vielen Jahren wie eine Familie für mich sind.

Curriculum vitae Wilfried Hubert Krölls

Angaben zur Person

Name: Wilfried Hubert Krölls
Geburtsdatum: 02.10.1972
Geburtsort: Duisburg-Rheinhausen
Vater: Heinrich Krölls, Kranführer, verstorben 1994
Mutter: Margarete Krölls, Schneiderin

Schulbildung

1979- 1983 Mevissen- Grundschule, Duisburg
1983- 1992 Krupp- Gymnasium, Duisburg
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst:

01.06.1992- 31.08.1993 Rheinische Schule für Körperbedinderte

Hochschulstudium

1993- 1999 Studium der Humanmedizin
1993- 1995 Vorklinischer Studienabschnitt, Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
1995- 1998 Erster und Zweiter Klinischer Studienabschnitt, Heinrich-
Heine-Universität Düsseldorf
1998- 1999 Praktisches Jahr an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
August 1995 Ärztliche Vorprüfung
August 1996 Erste Ärztliche Prüfung
September 1998 Zweite Ärztliche Prüfung
November 1999 Dritte Ärztliche Prüfung
1996-2001 Durchführung einer Dissertation unter der Leitung von Prof. Dr. Lenard
und Dr. Rosenbaum, Kinderklinik der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf mit dem Thema: „Neurofibromatose Typ I bei Kindern und
Jugendlichen“.

Beruflicher Werdegang:

seit Dezember 1999 Arzt im Praktikum (AiP) Klinikum Wuppertal GmbH, Medizinische
Klinik 3, Klink für Kardiologie (Direktor Prof. Dr. med. Gülker).

Publikationen:

1. Rosenbaum, T.; **Krölls, W.**; van Dorsten, F; Hoehn-Berlage,
M.; Engelbrecht, V.; Lenard, H.-G. (1998) Kernspintomographische
Befunde bei Neurofibromatose Typ 1. Untersuchungen an Mensch und
Maus. Monatsschr Kinderheilkd
146(9), S185
2. Rosenbaum, T.; Engelbrecht, V.; **Krölls W.**; van Dorsten, F.A.;
Hoehn-Berlage, M.; Lenard, H.-G. (1999) MRI abnormalities in
neurofibromatosis type 1 (NF1). A study of man and mice.
Brain & Development 21, 274-278

Wuppertal, den 09.01.2001

Wilfried Hubert Krölls