

**Klinische und anthropologische Daten bei Kindern und Jugendlichen mit  
Neurofibromatose Typ1**

**DISSERTATION**

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

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Antje Casten

geboren am 21.06.1980 in Jena

Erster Gutachter: .....

Zweiter Gutachter: .....

Dritter Gutachter: .....

Tag der öffentlichen Verteidigung: .....

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Zusammenfassung</b>	1
<b>2. Einleitung</b>	3
<b><i>2.1 Definition, Pathogenese und Epidemiologie der NF1</i></b>	3
<b><i>2.2 Genetik der NF1</i></b>	4
<b><i>2.3 Diagnose, Therapie, Beratung bei NF1</i></b>	5
<b>3. Ziele der Arbeit</b>	9
<b>4. Methodik</b>	10
<b><i>4.1 Probanden</i></b>	10
4.1.1 Die NF1-Patienten und die gesunden Geschwisterkinder	10
4.1.2 Übersicht über die NF1-Patienten und die Geschwisterkinder	11
<b><i>4.2 Methodik</i></b>	15
4.2.1 Untersuchungsmethode	15
4.2.2 Plausibilitätskontrolle	18
4.2.3 Statistische Methoden	19
<b>5. Ergebnisse</b>	22
<b><i>5.1 Morphologische Merkmale und Verhaltensauffälligkeiten bei den NF1-Patienten</i></b>	22
5.1.1 Die Manifestation der morphologischen Merkmale und der Verhaltensauffälligkeiten	22
<b><i>5.1.1.1 Die Schweregradeinteilung</i></b>	23
<b><i>5.1.1.2 Der Erbgang</i></b>	25
<b><i>5.1.1.3 Weitere Befunde im Zusammenhang mit der Grunderkrankung NF1</i></b>	25
5.1.2 Die Zeitpunkte des Erstauftretens der morphologischen Merkmale	28
<b><i>5.1.2.1 Café-au-lait-Flecken</i></b>	29
<b><i>5.1.2.2 Freckling</i></b>	29
<b><i>5.1.2.3 Kutane/subkutane Neurofibrome</i></b>	30
<b><i>5.1.2.4 Irisknötchen</i></b>	31
<b><i>5.1.2.5 Plexiforme Neurofibrome</i></b>	31
<b><i>5.1.2.6 Gliome der Sehbahn</i></b>	32
<b><i>5.1.2.7 Veränderungen der Wirbelsäule</i></b>	33

5.1.2.8 <i>Veränderungen der peripheren Knochen</i>	34
5.1.3 Die Reihenfolge des Auftretens der morphologischen Merkmale	34
<b>5.2 <i>Anthropometrische Merkmale</i></b>	37
5.2.1 Die Manifestation der anthropometrischen Merkmale	37
5.2.1.1 <i>Die körperliche Entwicklung der NF1-Patienten</i>	37
5.2.1.2 <i>Die Häufigkeitsverteilungen eines Makrozephalus und eines Kleinwuchses</i>	45
5.2.1.3 <i>Das Erstauftreten eines Makrozephalus und eines Kleinwuchses</i>	46
5.2.1.4 <i>Die Dentition</i>	49
5.2.2 Die Körpergrößen der Eltern der NF1-Patienten	50
<b>5.3 <i>Zusammenhang zwischen morphologischen und anthropometrischen Merkmalen der NF1-Patienten</i></b>	51
5.3.1. Morphologische Merkmale	51
5.3.1.1 <i>Vergleich der Häufigkeiten morphologischer Merkmale</i>	51
5.3.1.2 <i>Zusammenhänge zwischen den morphologischen Merkmalen</i>	62
5.3.2 Anthropometrische Merkmale	66
<b>6. Diskussion</b>	70
<b>6.1 <i>Manifestation der morphologischen und anthropometrischen Merkmale</i></b>	70
6.1.1 Café-au-lait-Flecken	70
6.1.2 Freckling	71
6.1.3 Neurofibrome	71
6.1.4 Optikusgliome	72
6.1.5 Irisknötchen	74
6.1.6 Skelettveränderungen	75
6.1.7 Prävalenz von Teilleistungsstörungen bei NF1-Kindern und gesunden Kindern	77
6.1.8 Schweregradeinteilung	80
6.1.9 MRT-Befunde	81
6.1.10 Dentition	83
6.1.11 Körperliche Entwicklung der NF1-Patienten	86
<b>6.2 <i>Zeitpunkte des Erstauftretens der morphologischen und anthropometrischen Merkmale</i></b>	92
<b>6.3 <i>Einflussfaktoren auf die Ausprägung der morphologischen und anthropometrischen Merkmale</i></b>	95
<b>7. Schlussfolgerungen</b>	99

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Abbildung 1:</b> Café-au-lait-Flecken.	6
<b>Abbildung 2:</b> Kutane/subkutane Neurofibrome.	6
<b>Abbildung 3:</b> Axilläres Freckling.	6
<b>Abbildung 4:</b> Irisknötchen.	6
<b>Abbildung 5:</b> Vorhandene Daten für das Essverhalten, die Dentition und das Körpergewicht.	12
<b>Abbildung 6:</b> Vorhandene Daten für die Körpergröße.	13
<b>Abbildung 7:</b> Vorhandene Daten für den Kopfumfang.	13
<b>Abbildung 8:</b> Vorhandene Daten für die Ausprägung (grüne Balken) und den Zeitpunkt der Manifestation (rote Balken) der NF1-Merkmale.	14
<b>Abbildung 9:</b> Vorhandene Daten für den Erbgang, die Körperhöhen des Vaters und der Mutter sowie die Teilleistungsstörungen.	15
<b>Abbildung 10:</b> Verteilung der morphologischen Merkmale.	22
<b>Abbildung 11:</b> Verteilung der Teilleistungsstörungen.	23
<b>Abbildung 12:</b> Verteilung der NF1-Patienten auf die Schweregrade.	24
<b>Abbildung 13:</b> Verteilung der männlichen und weiblichen NF1-Patienten auf die Schweregrade.	24
<b>Abbildung 14:</b> Verteilung der NF1-Patienten bezüglich des Essverhaltens (gut, schlecht).	28
<b>Abbildung 15:</b> Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstauftretens der Café-au-lait-Flecken.	29
<b>Abbildung 16:</b> Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstauftretens des Frecklings.	30
<b>Abbildung 17:</b> Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstauftretens der kutanen/subkutanen Neurofibrome.	30
<b>Abbildung 18:</b> Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstauftretens der Irisknötchen.	31
<b>Abbildung 19:</b> Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstauftretens der plexiformen Neurofibrome.	32
<b>Abbildung 20:</b> Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen der frühesten Diagnose eines Glioms der Sehbahn.	33

<b>Abbildung 21:</b> Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstaufretens der Wirbelsäulenveränderungen.	33
<b>Abbildung 22:</b> Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstaufretens der peripheren Knochenveränderungen.	34
<b>Abbildung 23:</b> Mittleres Alter der männlichen NF1-Patienten beim Auftretens der morphologischen Merkmale.	35
<b>Abbildung 24:</b> Mittleres Alter der weiblichen NF1-Patienten beim Auftretens der morphologischen Merkmale.	36
<b>Abbildung 25:</b> Streudiagramm für die Verteilung der Körpergrößen und –gewichte der männlichen NF1-Patienten während der ersten fünf Lebensjahre.	41
<b>Abbildung 26:</b> Streudiagramm für die Verteilung der Körpergrößen und –gewichte der weiblichen NF1-Patienten während der ersten fünf Lebensjahre.	42
<b>Abbildung 27:</b> Körpergrößen-SDS der NF1-Jungen.	43
<b>Abbildung 28:</b> Körpergrößen-SDS der NF1-Mädchen..	43
<b>Abbildung 29:</b> Körpergewicht-SDS der NF1-Jungen.	44
<b>Abbildung 30:</b> Körpergewicht-SDS der NF1-Mädchen.	44
<b>Abbildung 31:</b> BMI-SDS der NF1-Jungen.	45
<b>Abbildung 32:</b> BMI-SDS der NF1-Mädchen.	45
<b>Abbildung 33:</b> Verteilung der anthropometrischen Merkmale.	46
<b>Abbildung 34:</b> Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstaufretens eines Makrozephalus.	47
<b>Abbildung 35:</b> Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstaufretens eines Kleinwuchses.	47
<b>Abbildung 36:</b> Mittleres Alter der NF1-Patienten beim Auftreten der anthropometrischen Merkmale.	48
<b>Abbildung 37:</b> Mittlere Körpergröße der Jungen während der Vorsorgeuntersuchungen (bis zum 5. Lebensjahr).	89
<b>Abbildung 38:</b> Mittlere Körpergröße der Mädchen während der Vorsorgeuntersuchungen (bis zum 5. Lebensjahr).	89
<b>Abbildung 39:</b> Mittleres Körpergewicht der Jungen während der Vorsorgeuntersuchungen (bis zum 5. Lebensjahr).	90
<b>Abbildung 40:</b> Mittleres Körpergewicht der Mädchen während der Vorsorgeuntersuchungen (bis zum 5. Lebensjahr).	90

- Abbildung 41:** Mittlerer Kopfumfang der Jungen während der Vorsorgeuntersuchungen (bis zum 5. Lebensjahr). 90
- Abbildung 42:** Mittlerer Kopfumfang der Mädchen während der Vorsorgeuntersuchungen (bis zum 5. Lebensjahr). 90

# Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabelle 1:</b> Schweregradeinteilung der Neurofibromatose Typ 1 (nach EICHHORN 2001).	18
<b>Tabelle 2:</b> Verteilung von Erbgang und Geschlecht.	25
<b>Tabelle 3:</b> Zeitpunkte und Befunde der MRT-Untersuchungen.	27
<b>Tabelle 4:</b> Verteilung der Körpergröße der Jungen.	39
<b>Tabelle 5:</b> Verteilung des Körpergewichtes der Jungen.	39
<b>Tabelle 6:</b> Verteilung des Kopfumfanges der Jungen.	39
<b>Tabelle 7:</b> Verteilung der Körpergröße der Mädchen.	40
<b>Tabelle 8:</b> Verteilung des Körpergewichtes der Mädchen.	40
<b>Tabelle 9:</b> Verteilung des Kopfumfanges der Mädchen.	40
<b>Tabelle 10:</b> Alter der NF1-Patienten beim Durchbruch des ersten Milchzahnes.	49
<b>Tabelle 11:</b> Körperhöhenklassen der Väter und Mütter.	50
<b>Tabelle 12:</b> Vergleich der Häufigkeiten morphologischer Merkmale zwischen den Geschlechtern.	52
<b>Tabelle 13:</b> Vergleich der Häufigkeiten des Schweregrades zwischen den Erbgängen.	52
<b>Tabelle 14:</b> Vergleich der Häufigkeiten morphologischer Merkmale zwischen den Erbgängen.	52
<b>Tabelle 15:</b> Vergleich der Häufigkeiten morphologischer Merkmale zwischen dem Dentitionsalter.	53
<b>Tabelle 16:</b> Vergleich der Häufigkeiten zwischen den NF1-Hauptmerkmalen I.	53
<b>Tabelle 17:</b> Vergleich der Häufigkeiten zwischen den NF1-Hauptmerkmalen II.	54
<b>Tabelle 18:</b> Vergleich der Häufigkeiten zwischen den NF1-Hauptmerkmalen III.	54
<b>Tabelle 19:</b> Vergleich der Häufigkeiten zwischen den NF1-Hauptmerkmalen IV.	55
<b>Tabelle 20:</b> Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Teilleistungsstörungen I.	56
<b>Tabelle 21:</b> Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Teilleistungsstörungen II.	57
<b>Tabelle 22:</b> Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Teilleistungsstörungen III.	58
<b>Tabelle 23:</b> Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Teilleistungsstörungen IV.	59
<b>Tabelle 24:</b> Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Teilleistungsstörungen V.	59
<b>Tabelle 25:</b> Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Teilleistungsstörungen VI.	60



<b>Tabelle 26:</b> Vergleich der Häufigkeiten des Erstauftretens der NF1-Merkmale zwischen den Geschlechtern.	61
<b>Tabelle 27:</b> Vergleich der Häufigkeiten des Erstauftretens der Café-au-lait-Flecken und der Wirbelsäulenveränderungen.	62
<b>Tabelle 28:</b> Odds ratios mit 95 % Konfidenzintervall für den Einfluss des Geschlechts, des Erbgangs und der Dentition auf die Ausprägung der morphologischen Merkmale.	64
<b>Tabelle 29:</b> Odds ratios mit 95 % Konfidenzintervall für den wechselseitigen Einfluss der NF1-Hauptmerkmale.	64
<b>Tabelle 30:</b> Odds ratios mit 95 % Konfidenzintervall für den wechselseitigen Einfluss der Teilleistungsstörungen.	65
<b>Tabelle 31:</b> Einfluss von Geschlecht und Alter auf Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang.	66
<b>Tabelle 32:</b> Einfluss der Körperhöhen der Eltern und der ersten Dentition auf Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang.	67
<b>Tabelle 33:</b> Einfluss der Veränderungen der Wirbelsäule und der peripheren Knochen, eines Makrozephalus und eines Kleinwuchses auf Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang.	68
<b>Tabelle 34:</b> Alter der gesunden Geschwister beim Durchbruch des ersten Milchzahns.	84
<b>Tabelle 35:</b> Altersbezogene Prävalenzraten der NF1-Merkmale verschiedener Studien.	94

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ANOVA</b> (engl.)	analysis of variiances
<b>BMI</b> (engl.)	body mass index
<b>cm</b>	Zentimeter
<b>CT</b>	Computertomografie
<b>DNA</b> (engl.)	deoxyribonucleic acid
<b>et al.</b>	et alii
<b>g</b>	Gramm
<b>GAP</b> (engl.)	GTPase aktivierendes Protein
<b>GTP</b>	Guanosintriphosphat
<b>hn RNA</b>	heterogene nukleäre RNA
<b>IQ</b>	Intelligenzquotient
<b>kB</b>	Kilobasenpaare
<b>kg</b>	Kilogramm
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>KL</b>	Körpergröße
<b>KU</b>	Kopfumfang
<b>mm</b>	Millimeter
<b>m RNA</b>	messenger RNA
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>n</b>	Anzahl
<b>NF 1</b>	Neurofibromatose Typ 1
<b>NIH</b> (engl.)	National Institutes of Health
<b>NMR</b> (engl.)	nuclear magnetic resonance
<b>OA</b>	Oberarzt
<b>OR</b> (engl.)	Odds ratio
<b>p</b>	Wahrscheinlichkeit
<b>Ras</b>	membranassoziiertes Guaninnukleotid-bindendes Protein
<b>RNA</b> (engl.)	ribonucleic acid
<b>SDS</b> (engl.)	standard deviation scores

<b>SPSS (engl.)</b>	Statistical Package for the Social Sciences, Superior Performance Software System
<b>U1-U9</b>	Untersuchungszeitpunkte der neun Vorsorgeuntersuchungen im Kindesalter
<b>UBO (engl.)</b>	unknown bright objects
<b>ZNS</b>	zentrales Nervensystem

# 1. Zusammenfassung

Die Neurofibromatose Typ1 ist eine autosomal-dominante Erbkrankheit mit einer Prävalenz von 1:4000 bis 1:3000. Ungefähr 50% der Fälle stellen Neumutationen dar. Bei einer nahezu 100%-igen Penetranz der Erkrankung liegt eine variable Expressivität vor.

Trotz der hohen Prävalenz der NF1 besteht eine gewisse Unkenntnis bei Ärzten und Betroffenen über klinische Symptomatik, Prognose und ggf. zu erwartende Komplikationen. V.a. im Kindesalter kommt es aus diesem Grund zu einer Verzögerung der Diagnosestellung. Deshalb wurden neben den NIH-Diagnosekriterien auch Lernschwierigkeiten, Verhaltensauffälligkeiten, Störungen der Motorik, eine Verzögerung der Sprachentwicklung, das Dentitionsalter des ersten Milchzahnes und das Essverhalten der NF1-Patienten erfragt.

Die Daten von 102 NF1-Patienten wurden retrospektiv mit Hilfe eines teilstandardisierten Fragebogens erhoben. Das Ziel der Arbeit bestand darin, einerseits die Häufigkeiten der untersuchten Merkmale und andererseits den Zeitpunkt des Erstauftretens zu erfassen. Zusätzlich wurde das Körpergewicht, die Körpergröße und den Kopfumfang von der U1 (1. Lebensjahr) bis zur U9 (60. bis 64. Lebensmonat) dokumentiert.

Die 59 männlichen und 43 weiblichen NF1-Patienten waren im Mittel 10,8 Jahre alt. 58,8% der Patienten erkrankten an der NF1 aufgrund einer Neumutation. Bei allen 102 Probanden waren Café-au-lait-Flecken ausgeprägt. Ein Freckling fand sich bei 61,8%. Kutane/subkutane Neurofibrome zeigten 46,1%, plexiforme 31,4% der Patienten. Diagnostizierte Gliome der Sehbahn gaben 28,4% an. Bei 36,3% traten Irisknötchen auf. Eine Beteiligung des Skelettsystems verteilte sich bei 49% der NF1-Patienten auf die Wirbelsäule (Skoliose, Kyphoskoliose) und bei 19,6% auf die peripheren Knochen (Pseudarthrose, Verbiegung der langen Röhrenknochen). Innerhalb des ersten Lebensjahres wurden bei den meisten Patienten Café-au-lait-Flecken und Veränderungen der peripheren Knochen ausgeprägt. Bis zum vollendeten 6. Lebensjahr traten bei den Jungen und Mädchen ein Freckling, plexiforme Neurofibrome, Irisknötchen, Gliome der Sehbahn und Veränderungen der Wirbelsäule hinzu. Im Alter von neun bzw. 13 Jahren (weibliche bzw. männliche Patienten) wurden bei den meisten Patienten erstmals die kutanen/ subkutanen Neurofibrome entdeckt.

Störungen der Grob- bzw. Feinmotorik, Lernschwierigkeiten, eine verzögerte Entwicklung der Sprache, Verhaltensauffälligkeiten und sog. schlechte Esser waren unter den NF1-Patienten häufiger zu finden als bei gesunden gleichaltrigen Kindern. Auch der Anteil der Frühzahner (Dentition vor dem vollendeten 5. Lebensmonat) war bei den NF1-Patienten

erhöht (31%). UBOs (unkown bright objects), morphologisch am ehesten Hamartomen zuzuordnen, stellten mit 82,4% einen häufigen Befund auf zerebralen MRT-Aufnahmen dar. Die körperliche Entwicklung der NF1-Patienten unterschied sich in den ersten fünf Lebensjahren bezüglich Körpergröße und Körpergewicht nicht wesentlich von gleichaltrigen gesunden Kindern. Ab dem vollendeten ersten Jahr (U6) war der Kopfumfang der männlichen und weiblichen NF1-Patienten signifikant größer als der der Vergleichsgruppen. Die Kriterien eines Kleinwuchses (Körpergröße <3. Perzentile) erfüllten 9,8% der NF1-Patienten. Dieser wurde bei Jungen durchschnittlich innerhalb des ersten Lebensjahres diagnostiziert. Bei den Mädchen trat er im Mittel mit zwei Jahren auf. 34,4% hatten einen Makrozephalus (Kopfumfang >97. Perzentile), der sich bei den Mädchen früher (innerhalb des ersten Lebensjahres) als bei den Jungen (mit 3,5 Jahren) manifestierte.

Zum besseren Verständnis der NF1 könnte die Kenntnis der folgenden Zusammenhänge, die im Rahmen der Untersuchungen gefunden wurden, beitragen: es bestand eine Assoziation zwischen dem Auftreten eines Frecklings und Irisknötchen sowie zwischen kutanen/subkutanen Neurofibromen und Irisknötchen. Das Auftreten der plexiformen Neurofibrome erhöhte das Risiko für die Manifestation der kutanen/subkutanen Neurofibrome. Frühzahner unter den NF1-Patienten hatten ein höheres Risiko, Irisknötchen und plexiforme Neurofibrome zu entwickeln. Das männliche Geschlecht war ein Risikofaktor für die Ausbildung von Veränderungen der Wirbelsäule und der peripheren Knochen sowie kutanen/subkutanen Neurofibromen.

Weitere Untersuchungen erscheinen notwendig, um die Vielfalt des Phänotyps der NF1 aufzuklären und Ursachen für den Zusammenhang klinischer Merkmale aufzudecken. Auf die NIH-Diagnosekriterien sollte in jeder Altersgruppe geachtet und bei deren Auftreten auch auf assoziierte Merkmalen hin untersucht werden. Der hohe Anteil an Frühzählern unter den NF1-Kindern und der größere Kopfumfang ab dem vollendeten ersten Lebensjahr könnten Hinweise auf das Vorliegen einer NF1 verstärken. Die Diagnostik bei Kindern mit Verdacht auf NF1 sollte deshalb neben den NIH-Kriterien auch Nebensymptome, wie Makrozephalus, Kleinwuchs, verfrühte Dentition, Lernschwierigkeiten, Störungen der Motorik, verzögerte Sprachentwicklung, Verhaltensauffälligkeiten und schlechtes Essverhalten, umfassen. Durch eine solche konsequente klinische Verlaufsuntersuchung könnte vor allem bei Kindern mit einer NF1-Neumutation eine frühere Diagnose der NF1 ermöglicht werden. Trotz der kontroversen Diskussion über die Notwendigkeit zusätzlicher apparativer Untersuchungsverfahren, wie zerebrales MRT, sollten sie bei NF1-Patienten im Kindesalter angewandt werden, weil dadurch ein diagnostischer Nutzen zu erwarten ist.

## 2. Einleitung

### 2.1 Definition, Pathogenese und Epidemiologie der NF1

Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) stellt die häufigste monogene autosomal-dominant erbliche Erkrankung überhaupt dar. Ihre Inzidenz liegt bei 1:3000 bis 1:2500 Geburten (RICCARDI 1981, HUSON et al. 1989 b, LITTLER und MORTON 1990). Sie kommt weltweit vor, ohne dass ethnische oder nationale Unterschiede auftreten (RICCARDI 1981, CRAWFORD 1986, FRIEDMAN 1999). Die NF1 ist in der Bevölkerung ebenso häufig wie die Mukoviszidose (zystische Fibrose). Im Vergleich zur Häufigkeit der Erkrankung besteht eine gewisse Unkenntnis über Symptomatologie, Verlauf und Komplikationen der NF1 unter Ärzten und Betroffenen.

Im Gegensatz zu Querschnittsuntersuchungen zur NF1, die die Ausprägung der Krankheitsmerkmale zu einem bestimmten Zeitpunkt widerspiegeln, beziehen sich die hier aufgeführten Daten auf eine Längsschnittuntersuchung. Dadurch kann einerseits die Entwicklung der Patienten über Jahre beobachtet werden. Andererseits ist der Zeitpunkt des Erstauftretens von Merkmalen der Erkrankung sowie deren Reihenfolge bestimmbar. Die Befragung der Probanden hinsichtlich weiterer Merkmale, die nicht in den NIH-Kriterien enthalten sind (Dentition, Kleinwuchs, Makrozephalus, Essverhalten, Teilleistungsstörungen), soll klären, ob sie zu einer früheren Diagnosestellung der NF1 führen könnten. Mit dem gleichen Ziel sollen Makrozephalus und Kleinwuchs durch anthropometrische Methoden aufgedeckt und deren Auftreten im Hinblick auf signifikante Unterschiede im Vergleich mit gesunden Kindern untersucht werden. Die NF1 ist eine progredient verlaufende Multiorganerkrankung, die mehr als eine Million Menschen weltweit betrifft. Im Jahre 1882 stellte Friedrich von Recklinghausen erstmals die klinisch pathologische Entität der Neurofibromatose heraus (RECKLINGHAUSEN 1882). Seitdem wurde diese Erkrankung als Morbus Recklinghausen bezeichnet. Im Jahre 1988 erfolgte die Einführung der Begriffe Neurofibromatose Typ 1 für die klassische Form des Morbus Recklinghausen (frühere „periphere“ Form) und Typ 2 für die ehemals „zentrale“ Form (National Institutes of Health Consensus Conference 1988).

Die NF1 ist das häufigste neurokutane Syndrom (KÖHLER 1990). Unter neurokutanen Syndromen, auch Phakomatosen (phakos-griechisch-: Linse, Fleck, Naevus), versteht man

eine heterogene Gruppe von genetischen Erkrankungen, die durch Dysplasien v.a. neuroektodermaler Gewebe charakterisiert sind. Pathogenetisch kann zumindest ein Großteil der Merkmale der NF1 als Störung der Neuralleistenentwicklung gedeutet werden. Dabei kommt es zu gestörtem Wachstum, Migration und Differenzierung der Neuralleisten selbst und ihrer Derivate. Allerdings sind neben neuroektodermalen auch mesektodermale Organsysteme (u.a. nasales und orbitales Skelett, Ober- und Unterkiefer, Dermis, Odontoblasten), das endokrine System und die Melanozyten der Epidermis, Dermis und der inneren Organe betroffen (HUSON und HUGHES 1994). Als pathogenetische Ursache der NF1 werden Störungen der Mikrozirkulation und der zellulären Interaktion einerseits sowie eine abnormale Produktion von Wachstumsfaktoren, Zelloberflächenmolekülen oder Komponenten der extrazellulären Matrix diskutiert (RICCARDI 1992, HUSON und HUGHES 1994).

## 2.2 Genetik der NF1

Die NF1 unterliegt einem autosomal-dominanten Erbgang. Sie ist gekennzeichnet durch genetische Heterogenität (eine Vielzahl verschiedener Mutationen), variable Expressivität der Mutationen bei nahezu 100%-iger Penetranz der Erkrankung und Pleiotropismus (Manifestation in vielen Geweben und Organsystemen). Das bedeutet, dass eine Mutation des NF1-Gens unweigerlich zur Erkrankung führt, Art und Ausmaß der auftretenden Befunde jedoch individuell höchst unterschiedlich sind (RICCARDI 1992).

Das NF1-Gen wurde 1990 auf dem Chromosom 17 (17q11.2) identifiziert und kloniert (YAGLE et al. 1990). Es erstreckt sich über eine Länge von 200-350 kB. Ungefähr 50% der NF1-Mutationen sind auf Neumutationen zurückzuführen. Eine Vielzahl von Mutationen (Translokationen, Insertionen, Deletionen und Punktmutationen) an unterschiedlichen Stellen des NF1-Gens sind bisher charakterisiert worden. Das NF1-Genprodukt (Neurofibromin) stellt ein Tumorsuppressorprotein (GAP-Protein: GTPase aktivierendes Protein) dar, das die Ras-Proto-Onkogene inaktivieren kann. Ras kontrolliert in vielfacher Weise die Zellproliferation, -differenzierung und -interaktion. Mutationen im NF1-Gen bewirken eine Deregulation von Ras und können somit zur Tumorentstehung führen. Damit es zur Ausbildung eines Tumors kommt, müssen beide Allele eines Tumorsuppressorgens eine Mutation aufweisen. NF1-Patienten sind jedoch heterozygot für die NF1-Mutation.

Mindestens ein funktionstüchtiges NF1-Allel ist in der frühen Embryonalentwicklung überlebenswichtig. Eine zusätzliche Mutation („second hit mutation“) in dem zweiten Allel führt dann zur Tumorentstehung (sog. Knudson-Hypothese). Für gutartige Läsionen (Café-au-lait-Flecken, Neurofibrome) konnte diese Hypothese bisher nicht bestätigt werden, so dass deren Entstehungsmechanismus weiterhin unklar ist (KNUDSON 1971, MARTIN et al. 1990, XU et al. 1990, RICCARDI 1991, McCORMICK 1993, LEGIUS et al. 1994, DEIMLING VON et al. 1995, GOLDBERG et al. 1996, FRIEDMAN 1999).

In neueren Publikationen wird davon ausgegangen, dass das NF1-Gen auch ohne eine Aktivierung der GTPasen zu einer Deregulation der Ras-abhängigen Wachstumsmechanismen führen kann (JOHNSON et al. 1993, JOHNSON et al. 1994). Ein weiterer Ansatzpunkt ist das fehlerhafte Splicing der RNA. Bei der Kopie der DNA wird diese in Form von RNA abgelesen, die sog. heterogene nukleäre RNA (hnRNA). Durch das „Herausschneiden“ der Exons entsteht die mRNA. Dieser Vorgang wird als Splicing bezeichnet. Ein inkorrektes Splicing könnte die Menge an Tumorsuppressor-mRNA reduzieren, auch wenn keine anderen Mutationen vorliegen (ARS et al. 2000, KAUFMANN et al. 2002).

### **2.3 Diagnose, Therapie, Beratung bei NF1**

Die Diagnose NF1 kann gestellt werden, wenn zwei oder mehr der folgenden Kriterien zutreffen (NF1-Diagnosekriterien nach Empfehlung der „National Institutes of Health Consensus Conference“ 1988, The Neurofibromatosis Association 2003):

- Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken mit einem größten Durchmesser von mehr als 5 mm bei präpubertären und mehr als 15 mm bei postpubertären Patienten (s. Abb. 1)
- Zwei oder mehr Neurofibrome jeglichen Typs (kutane oder subkutane Neurofibrome) oder mindestens ein plexiformes Neurofibrom (s. Abb. 2)
- Sommersprossenartige Pigmentierung (sog. Freckling) der Achselhöhlen oder der Inguinalregion (s. Abb. 3)
- Optikusgliome
- Zwei oder mehr Irisknötchen (s. Abb. 4)
- Typische Knochenläsionen wie Keilbeinflügeldysplasien oder Verbiegungen der langen Röhrenknochen mit oder ohne Pseudarthrose



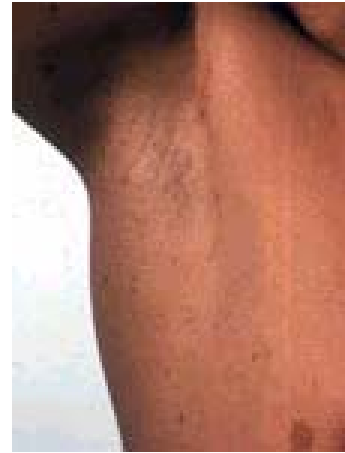
- Ein Verwandter ersten Grades (Elternteil, Geschwisterkind oder Kind) mit der gesicherten Diagnose NF1 aufgrund der unter 1 bis 6 genannten Kriterien



**Abb. 1: Café-au-lait-Flecken.**  
(Quelle: [www.uni-ulm.de/klinik/antgen/medgenet/docs/vorlesung](http://www.uni-ulm.de/klinik/antgen/medgenet/docs/vorlesung))



**Abb. 2: Kutane/subkutane Neurofibrome.**  
(Quelle: [www.m-ww.de/krankheiten/Innere-krankheiten/recklinghausen](http://www.m-ww.de/krankheiten/Innere-krankheiten/recklinghausen))



**Abb. 3: Axilläres Freckling.**  
(Quelle: [www.dermnetz.org](http://www.dermnetz.org))



**Abb. 4: Irisknötchen.**  
(Quelle: [www.neurofibromatose.nl](http://www.neurofibromatose.nl))

Außerdem gibt es weitere Merkmale, die häufig im Zusammenhang mit der NF1 auftreten und für diese charakteristisch sind. V.a. im Kindesalter sind dies ein Makrozephalus, ein Kleinwuchs, eine vorzeitige oder verzögerte Pubertät, Lernschwierigkeiten und Verhaltensauffälligkeiten sowie eine verzögerte Sprachentwicklung (RICCARDI 1981).

Bei familiärer NF1 lässt sich in vielen Fällen durch die Untersuchung von DNA-Polymorphismen oder in jüngster Zeit durch die Gensequenzierung voraussagen, ob das mutierte NF1-Allel an die nächste Generation weitergegeben wurde. Diese Tests sind auch zur Pränataldiagnose geeignet, wenn mindestens ein Elternteil nachweislich an NF1 erkrankt ist. Allerdings kann aus dem vorliegenden Genotyp nicht auf den späteren Phänotyp

geschlossen werden (TONSGARD et al. 1997, PARK und PIVNICK 1998, ORIGONE et al. 2000). In dieser Hinsicht ist der Wert der pränatalen Diagnostik bei familiärem NF1-Risiko fraglich. Die Diagnose der NF1 stützt sich deshalb in erster Linie auf klinische Merkmale.

Oftmals wird die Diagnose NF1 nicht frühzeitig genug gestellt, sondern erst beim Auftreten von Komplikationen. Es wurde gefunden, dass eine signifikante Verzögerung der Diagnose besteht. Obwohl die Erkrankung im Alter von fünf Jahren als vollständig penetrant angesehen wird, konnte in einer Studie von Cnossen die NF1 bei 35% der Kinder mit fünf Jahren noch nicht diagnostiziert werden (CNOSSEN et al. 1997). Deshalb sollten für Kinder unter sechs bzw. acht Jahren die NIH-Diagnosekriterien modifiziert werden. Kinder mit Café-au-lait-Flecken (im Sinne der NIH-Kriterien) ohne zusätzliche NF1-Merkmale sollten analog zu Patienten mit einer diagnostisch gesicherten NF1 weiter beobachtet werden. Wenn dabei auf Befunde wie Makrozephalus, Kleinwuchs, Hypertelorismus oder Thoraxanomalitäten geachtet würde, dann wäre es möglich die NF1 speziell bei Kindern mit einer Neumutation frühzeitig zu diagnostizieren (KORF 1992, FOIS et al. 1993, CNOSSEN et al. 1998b, DE BELLA et al. 2000b). Eine Früherkennung erscheint sehr wichtig, um einerseits Patienten und Angehörige angemessen zu informieren und andererseits präventive Maßnahmen einzuleiten. So können rechtzeitig Komplikationen, wie mentale Beeinträchtigungen, plexiforme Neurofibrome, orthopädische Komplikationen, viszerale und endokrine Tumoren, ZNS-Tumoren und maligne Tumoren (z. B. Neurofibrosarkome), die bei ca. 1/3 der NF1-Patienten auftreten, erkannt und behandelt werden (HUSON et al. 1988, CNOSSEN et al. 1997). Eine kausale Therapie der NF1 steht z. Zt. nicht zur Verfügung. Deshalb sind regelmäßige ambulante Verlaufskontrollen in einem spezialisierten Zentrum notwendig. Der NF1-Patient und die Erkrankung sollten als Ganzes angesehen werden, so dass auch in Zusammenarbeit mit dem niedergelassenen Pädiater eine multidisziplinäre Betreuung der Patienten gewährleistet ist, die neben der medizinischen auch eine psychosoziale Unterstützung der Betroffenen ermöglicht. Auch in Elterninitiativen und Selbsthilfegruppen kann eine kontinuierliche Betreuung und Aufklärung der Patienten erfolgen, die zum besseren Verständnis der Erkrankung und zur Anhebung der Lebensqualität beitragen können (KÖHLER 1990, RICCARDI 1992). Kinder mit NF1 sollten in Abständen zwischen sechs und zwölf Monaten untersucht werden in Abhängigkeit davon, ob Symptombefreiheit vorliegt oder nicht. Dabei ist insgesamt die klinische Untersuchung wichtiger als eine regelmäßige apparative medizinische Vorsorge (WOLKENSTEIN et al. 1996, ROSENBAUM und LENARD 1997, THE NEUROFIBROMATOSIS ASSOCIATION 2003).

---

Von großer Bedeutung ist außerdem die genetische Beratung der betroffenen NF1-Patienten und ihrer Angehörigen. V. a. muss darüber informiert werden, dass die Übertragung eines autosomal-dominanten Merkmals in der Regel von einem der Eltern auf die Hälfte der Kinder erfolgt. In diesem Zusammenhang sollte auch über die Möglichkeit der Pränataldiagnostik informiert werden. Die Aufklärung über die Diagnose sollte die Schilderung der klinischen Merkmale und deren Prognose, die Darlegung möglicher Komplikationen und deren Symptomatik sowie die derzeitigen Möglichkeiten der Therapie umfassen. Kinder von NF1-Betroffenen sollten bereits im Säuglingsalter einem auf NF1 spezialisierten Kinderarzt vorgestellt werden, falls Symptome der NF1, wie Café-au-lait-Flecken, nachweisbar sind.

### 3. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die klinischen und anthropometrischen Merkmale der NF1-Patienten verschiedener Neurofibromatose- Selbsthilfegruppen (Lammert, Arnsberg) und der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena (Sprechstunde für klinische Genetik) zu erfassen und Merkmale aufzudecken, die im Kindesalter eine frühere Diagnose der NF1 ermöglichen könnten. Dabei werden nicht nur die Befunde nach den NIH-Diagnosekriterien, sondern alle im Rahmen der Grunderkrankung NF1 relevanten Untersuchungsergebnisse dargestellt.

Folgende Fragen sollen durch diese Arbeit beantwortet werden:

1. Welche Häufigkeit haben die untersuchten morphologischen und anthropometrischen Merkmale der NF1 im Kindes- und Jugendalter?
2. Gibt es Korrelationen zwischen dem Auftreten der verschiedenen Merkmale?
3. Erhöhen bestimmte Einflussfaktoren das Risiko zur Ausprägung eines Merkmals?
4. Wann treten die erfassten Merkmale zuerst auf?
5. Korreliert das frühzeitige Auftreten eines Merkmals mit dem eines anderen?
6. Gibt es signifikante Unterschiede in der körperlichen Entwicklung der NF1-Patienten und nicht erkrankter gleichaltriger Kinder in den ersten fünf Lebensjahren (Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang)?
7. In welcher Altersgruppe werden diese Unterschiede erstmals erfassbar?
8. Korrelieren die Unterschiede in der körperlichen Entwicklung mit der Ausprägung der morphologischen und anthropometrischen Merkmale?
9. Kann durch eine Längsschnittuntersuchung geklärt werden, welche Merkmale der NF1 (nach den NIH-Kriterien) wann zur Diagnosestellung im Kindesalter herangezogen werden können?
10. Gibt es Merkmale, die nicht in den NIH-Kriterien enthalten sind, die jedoch im Kindesalter eine frühere Diagnose ermöglichen?

## 4. Methodik

### 4.1 Probanden

#### 4.1.1 Die NF1-Patienten und die gesunden Geschwisterkinder

In diese Studie wurden insgesamt 102 Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) einbezogen. Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv mit Hilfe eines teilstandardisierten Fragebogens (siehe Anhang).

Der Hauptanteil der Patientendaten (von 83 Patienten, 81%) wurde auf Workshops, Tagungen und regionalen Treffen von Neurofibromatose- Selbsthilfegruppen durch eine direkte Patientenbefragung von einem aktiven Mitglied der Arbeitsgemeinschaft „Neurofibromatosen“ (Frau Dr. Lammert, Arnsberg, Westfalen) erfasst und mit Einverständnis der Eltern für diese Studie zur Verfügung gestellt. Vervollständigt wurden die Daten durch weitere Angaben von Kinderärzten/innen der entsprechenden NF1-Patienten.

Die in der Jenaer Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin behandelten Neurofibromatose Typ 1-Patienten wurden entweder innerhalb der „Sprechstunde für Klinische Genetik“ (ehemalige Leitung durch Herrn OA Dr. Jörg Seidel) oder durch Anschreiben an die Eltern bzw. Patienten im Rahmen dieser Promotionsarbeit gebeten, an der Befragung teilzunehmen. Von 40 angesprochenen/angeschriebenen Patienten erfolgten in 19 Fällen vollständige Rückmeldungen, die zusätzlich in die Auswertung einbezogen wurden (19%).

Die NF1-Merkmale wurden als Haupt- (Café-au-lait-Flecken, Freckling, kutane/subkutane Neurofibrome, Irisknötchen, plexiforme Neurofibrome, Gliome der Sehbahn, Veränderungen der Wirbelsäule, periphere Knochenveränderungen) und Nebensymptome (Makrozephalus, Kleinwuchs, Pubertas praecox, motorische Störungen, Lernschwierigkeiten, Sprachentwicklungs- und verschiedene Verhaltensstörungen) aufgenommen. Lernschwierigkeiten, motorische, Sprachentwicklungs- und Verhaltensstörungen wurden auch als Teilleistungsstörungen bezeichnet. Unter anderen, nicht näher bezeichneten Verhaltensauffälligkeiten wurden Interesselosigkeit, Müdigkeit, Ängstlichkeit und Zurückgezogenheit zusammengefasst. Unter dem Punkt weitere Symptome wurden Muskelhypotonie, Epilepsie oder Katarakt aufgenommen. Bei jedem Merkmal wurde zusätzlich nach dem Zeitpunkt des Erstauftretens gefragt. Außerdem wurde zwischen einer

positiven Familienanamnese (ein Verwandter ersten Grades mit NF1) und einer Neumutation unterschieden. Zu den einzelnen Vorsorgeuntersuchungen im Kindesalter (U1 bis U9, U1= 1. Lebensjahr, U2= 3.-10. Lebensjahr, U3= 4.-6. Lebenswoche, U4= 3.-4. Lebensmonat, U5= 6.-7. Lebensmonat, U6= 10.-12. Lebensmonat, U7= 21.-24. Lebensmonat, U8= 43.-48. Lebensmonat, U9= 60.-64. Lebensmonat) wurden die Körpergröße, das Körpergewicht und der Kopfumfang erfasst. Zusätzlich wurden die Körperhöhe der Eltern, der Durchbruch des ersten Milchzahnes und das Essverhalten der Kinder erfragt.

Die zur Analyse verwendeten anthropometrischen Daten wurden dem U-Vorsorgeheft (oder dem Sozialversicherungsausweis bei ehemaligen DDR-Bürgern) und den Aufzeichnungen der behandelnden Kinderärzte sowie der Dokumentation der „Sondersprechstunde für Klinische Genetik“ der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Jena entnommen.

Die Angaben der 51 nicht von NF1-betroffenen Geschwisterkinder, bei denen ebenfalls die Körpergröße, das Körpergewicht und der Kopfumfang von der U1 bis zur U9 sowie die Dentition und das Essverhalten dokumentiert wurden, dienten als Vergleichsdaten.

Bei den Patienten der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Jena wurden außerdem die zerebralen MRT-Befunde durch Akteneinsicht ausgewertet, um einen Vergleich mit Angaben der Literatur hinsichtlich der sog. UBOs (unknown bright objects) machen zu können.

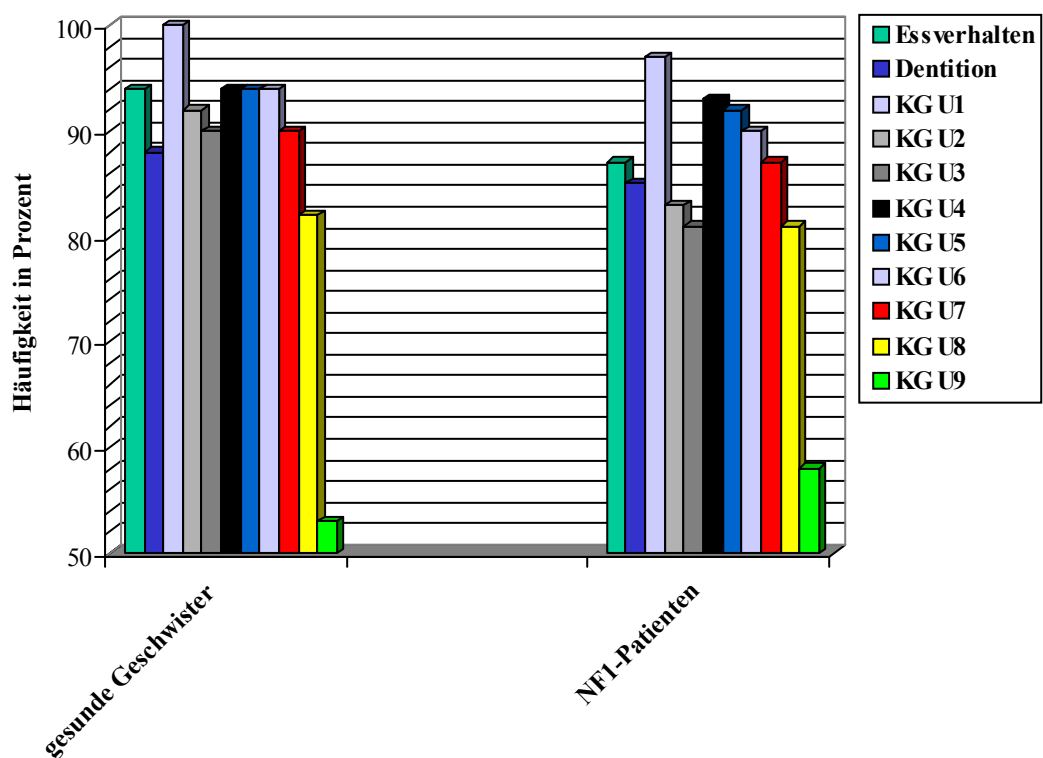
#### **4.1.2 Übersicht über die NF1-Patienten und die Geschwisterkinder**

Unter den 102 NF1-Patienten waren 59 Jungen (57,8%) und 43 Mädchen (42,2%), die zwischen 1968 und 2001 geboren wurden. Der Mittelwert des Alters betrug 10,8 Jahre, der Median 10,0 Jahre. Die 51 nicht erkrankten Geschwisterkinder verteilten sich auf 22 Jungen (43,1%) und 29 Mädchen (56,9%), deren Geburtsjahre zwischen 1963 und 1999 lagen. Sie waren im Mittel 12,1 Jahre alt (Median=12,0 Jahre).

Die Abb. 5 bis 9 zeigen eine Übersicht des Anteils der verfügbaren Werte bezüglich einzelner untersuchter morphologischer und anthropometrischer Merkmale. Es wird jeweils die Anzahl der erfassten Probanden bei den einzelnen Merkmalen in % angegeben. Auffällig ist der geringe prozentuale Anteil an Daten für das Körpergewicht und die Körpergröße der U9 sowie für den Kopfumfang der U1 und der U9. Das Fehlen der Werte für den Kopfumfang zur U1 ist entweder auf die mangelhafte Dokumentation zurückzuführen oder darauf, dass zur Geburt keine Messung des Kopfumfanges stattfand. Die Körpermaße für die U9 waren nicht

schriftlich niedergelegt worden und sind deshalb nur in einem geringen Prozentsatz verfügbar. Andererseits hatten einige Kinder unserer Studie noch nicht das fünfte Lebensjahr erreicht (den Termin der U9).

Der Zeitpunkt des Erstauftretens der jeweiligen erfragten Symptome konnte nicht von allen Eltern angegeben werden. Entweder konnten sich die Eltern nicht mehr exakt erinnern, wie alt ihr Kind war, als sich ein bestimmtes Symptom manifestierte, oder die Kinder waren noch nicht alt genug, um ein spezielles Merkmal auszuprägen (z.B. Pubertas praecox). Außerdem entwickelten sich bestimmte Symptome nicht bei allen NF1-Patienten (z.B. plexiforme Neurofibrome).



*Abb. 5: Vorhandene Daten für das Essverhalten, die Dentition und das Körpergewicht (KG).*

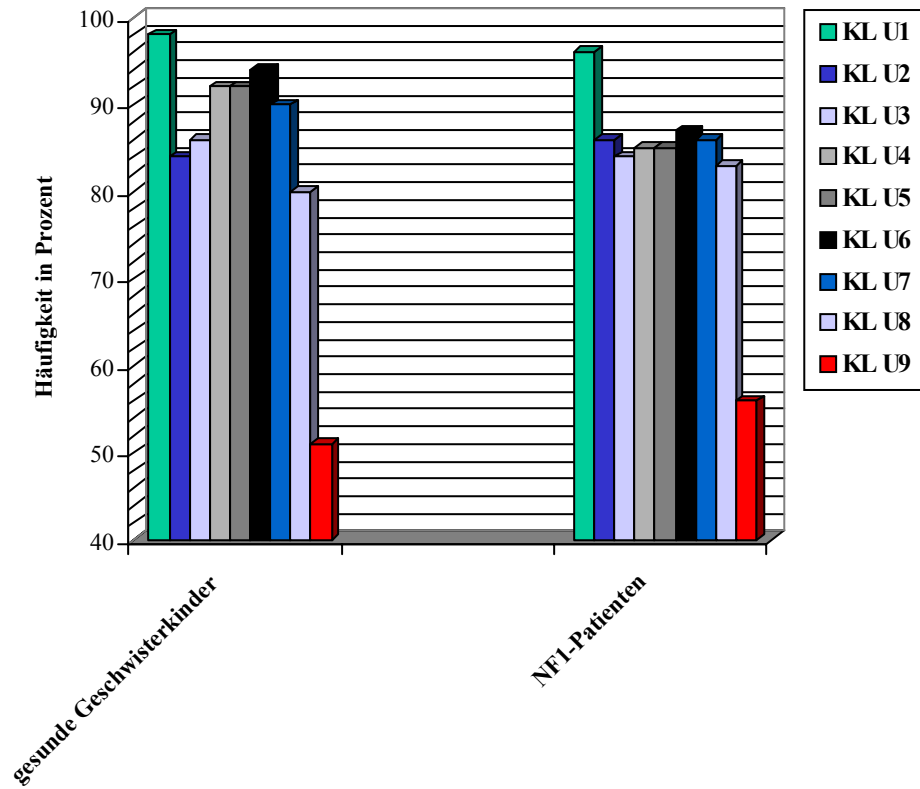


Abb. 6: Vorhandene Daten für die Körpergröße (KL).

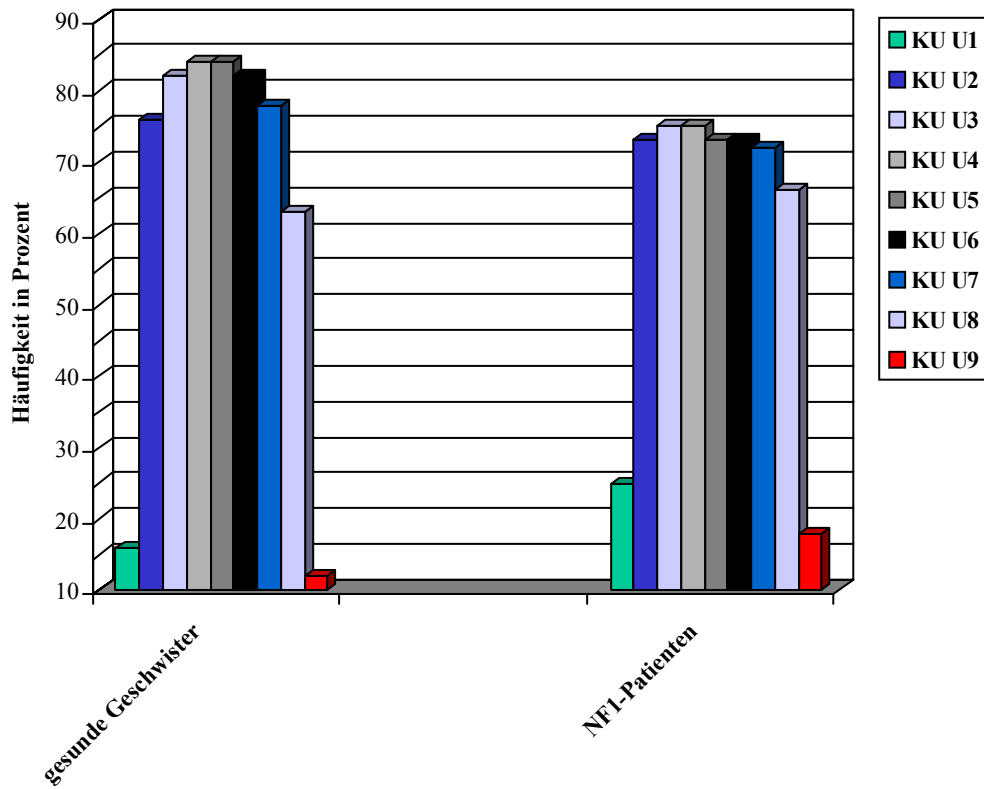


Abb. 7: Vorhandene Daten für den Kopfumfang (KU).



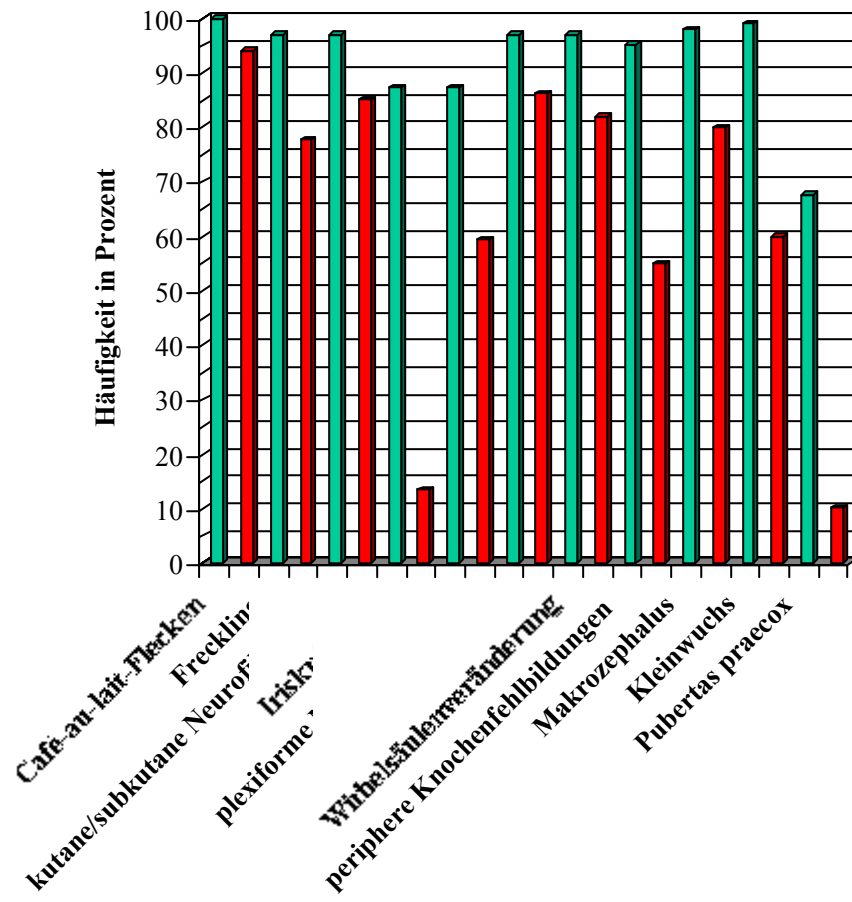
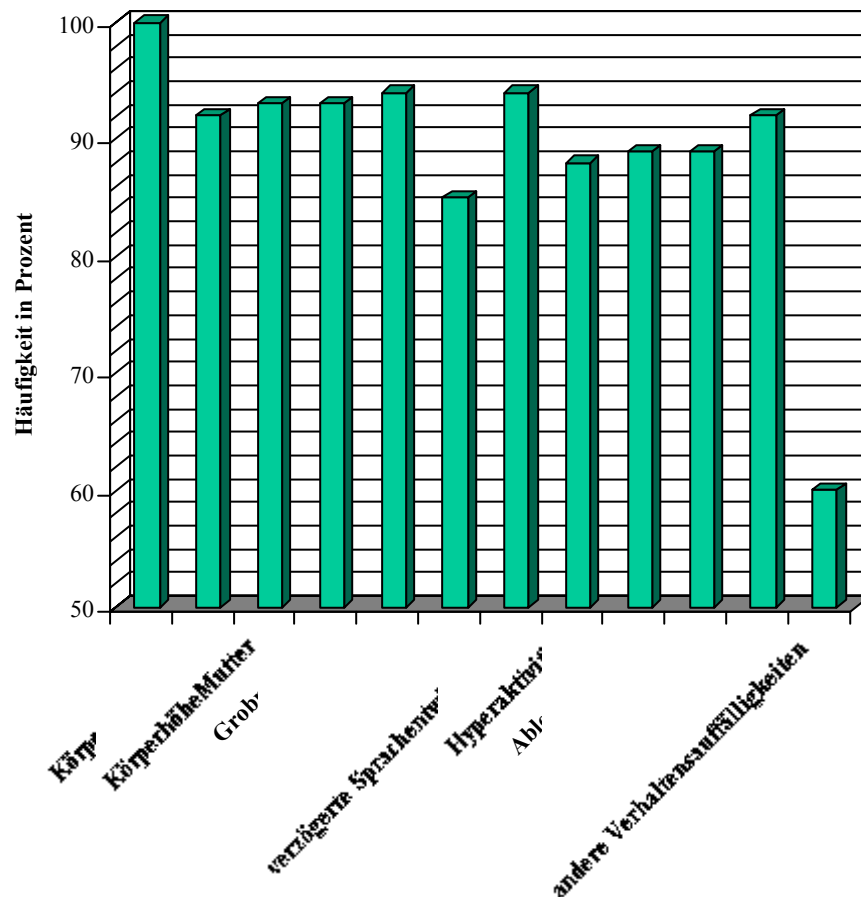


Abb. 8: Vorhandene Daten für die Ausprägung (grüne Balken) und den Zeitpunkt der Manifestation (rote Balken) der NF1-Merkmale.



*Abb. 9: Vorhandene Daten für den Erbgang, die Körperhöhen des Vaters und der Mutter sowie die Teilleistungsstörungen.*

## 4.2 Methodik

### 4.2.1 Untersuchungsmethode

#### Umgang mit fehlenden Werten

Nach eingehender Durchsicht des Datenmaterials wurden die Patienten mit fehlenden Körpermaßen herausgesucht. Ziel war es hierbei, die fehlenden Werte durch Interpolation zu den beiden benachbarten Untersuchungen zu ersetzen, jedoch nur unter definierten Bedingungen. Fehlende Werte der U2 wurden generell nicht ersetzt, da der Abstand zur U1 zu gering ist (wenige Tage), um einen Trend der körperlichen Entwicklung erkennen zu können. Fehlende Werte wurden dann ersetzt, wenn sie zwischen zwei dokumentierten Untersuchungen lagen. Fehlten mehrere Untersuchungen hintereinander, erfolgte keine Interpolation. Die fehlenden Werte für das Körpergewicht und die Körpergröße wurden mit

Hilfe der LMS-Methode ermittelt (KROMEYER-HAUSCHILD et al. 2001). Dabei wurden zunächst die alters- und geschlechtsbezogenen Perzentilen der Körpermaße der zwei angrenzenden Untersuchungen für den entsprechenden Patienten bestimmt. Daraufhin wurde für das Körpermaß der fehlenden Untersuchung eine Perzentile festgelegt, die sich zwischen den zwei zuvor ermittelten Perzentilwerten befand. Durch die LMS-Methode wurde für diese alters- und geschlechtsbezogene Perzentile das entsprechende Körpermaß in kg bzw. cm errechnet. Die fehlenden Werte für den Kopfumfang wurden auf der Basis der grafischen Darstellung des frontookzipitalen Kopfumfanges für Jungen und Mädchen von der U1 bis zur U8 der Technischen Fachhochschule-Berlin bestimmt (Quelle: <http://www.tfh-berlin.de/~akmi/tfh/ss00/kinder/docu/normwachs/nwkopf.html>). In die Grafik wurden zuerst die Maße der zwei angrenzenden Untersuchungen eingetragen. Danach erfolgte das Ablesen des gesuchten Kopfumfanges.

Eine Interpolation erfolgte, wenn die Perzentilen der Körpermaße der zwei angrenzenden Untersuchungen ungefähr den gleichen Wert hatten bzw. die Unterschiede der Perzentilen nicht zu groß waren. Fehlte z. B. der Wert für das Körpergewicht bei der U7 und lag die Körpergröße für die U7 nur auf der 10. Perzentile, obwohl sie sich bei der U6 und U8 auf der 90. Perzentile befand, so wurde in diesem Fall kein Wert für das Körpergewicht interpoliert. Weiterhin wurde darauf geachtet, dass die ermittelten Werte nur dann übernommen wurden, wenn eine gleichmäßige Entwicklung des Kindes zu erkennen war.

### **Anthropometrische Daten**

Es wurde die körperliche Entwicklung im Verlauf der U1 bis U9 betrachtet und besonders darauf geachtet, ob ein NF1-Patient einen Makrozephalus oder einen Kleinwuchs manifestierte. Als Makrozephalus wurde ein Kopfumfang über der 97. Perzentile und als Kleinwuchs eine Körpergröße unter der 3. Perzentile definiert.

Für jede Vorsorgeuntersuchung wurden der BMI bestimmt. Außerdem wurden die individuellen Körpergewicht-, Körpergrößen- und BMI-Werte in SDS-Werte bzw. Perzentilen umgewandelt, d.h. es wurde die Lage in der Verteilung einer Referenzgruppe bestimmt. Als Referenzgruppe wurde ein Datenpool von 17 deutschen Studien mit 17147 Jungen und 17275 Mädchen im Altersbereich von null bis 18 Jahren berücksichtigt (KROMEYER-HAUSCHILD et al. 2001).

Der SDS wurde wie folgt berechnet:

$$SDS_{LMS} = \frac{[x/M(t)]^{L(t)} - 1}{L(t)S(t)}$$

wobei  $x$  das Körpergewicht, die Körperlänge oder der BMI des Kindes ist.

$M(t)$ ,  $L(t)$  und  $S(t)$  sind die entsprechenden Parameter der Referenzgruppe für das Alter ( $t$ ) und das Geschlecht des Kindes. Als Referenzgruppe wurden

Die erhobenen Daten für den Kopfumfang der NF1-Patienten wurden mit den Perzentilkurven der Technischen Fachhochschule-Berlin verglichen (Quelle: <http://www.tfh-berlin.de/~akmi/tfh/ss00/kinder/docu/normwachs/nwkopf.html>). Dabei wurden für die Jungen und Mädchen jeweils die Anzahl der Patienten angegeben, die einen Kopfumfang unter der 3., zwischen der 3. bis 10., zwischen der 90. bis 97. bzw. über der 97. Perzentile hatten.

Insgesamt wurden die Werte der NF1-Patienten denen von vier Vergleichsgruppen gegenübergestellt. Dabei wurde darauf geachtet, ob sich die an NF1-erkrankten Kinder einerseits im Mittel in ihrer körperlichen Entwicklung von den Vergleichsgruppen in den ersten fünf Lebensjahren unterscheiden. Andererseits wurde auch auf Extremwerte einzelner Körpermerkmale geachtet. Diese vier Gruppen setzten sich aus den Erhebungen von Menner, Bad Hersfeld (Längsschnittstudie über den Zeitraum der U1 und der U3 bis U8), den gesunden Geschwisterkindern von Lammert, der Jenaer Längsschnittuntersuchung mit Beginn im Jahr 1985 und der Jenaer Querschnittsuntersuchung von 1985 zusammen (KROMEYER 1994, ZELLNER et al. 1996, MENNER 1998). Aus den erhobenen Daten der Jenaer Längsschnitt- und Querschnittsstudie an Vorschulkindern wurden die altersadäquaten Werte der U8 und U9 ausgewählt.

### **Erfassung von Haupt- und Nebenmerkmalen der Neurofibromatose Typ 1**

Die Merkmale der NF1 wurden bezüglich ihrer vorliegenden Häufigkeiten ausgewertet. Es wurde untersucht, wann die einzelnen Merkmale auftraten, welche von ihnen miteinander korrelierten und ob es einen Zusammenhang zwischen der körperlichen Entwicklung und der Ausprägung der NF1-Merkmale gab. Dabei wurde auch der Einfluss des Erbgangs beachtet. Für den Zeitpunkt des Erstauftretens der motorischen, Verhaltens- und Entwicklungsmerkmale lagen zu wenig Daten bzw. ungenaue zeitliche Angaben vor, so dass hierfür eine statistische Auswertung nicht vorgenommen wurde.

Zusätzlich wurde eine Zuordnung der NF1-Patienten in Schweregrade aufgrund ihrer manifestierten Merkmale vorgenommen. Die zugrunde gelegte Einteilung gibt Tabelle 1 wieder (EICHHORN 2001).

Das gewonnene Datenmaterial wurde durch die Anwendung verschiedener Software-Programme statistisch aufgearbeitet und ausgewertet. Die Eingabe der Daten erfolgte in

Microsoft-Excel, mit SPSS wurden die Fehlerkontrolle, die statistischen Berechnungen und die Erstellung von Diagrammen vorgenommen. In Microsoft-Excel®, -Word® und – Powerpoint® wurden Tabellen und Diagramme erstellt.

**Tab. 1: Schweregradeinteilung der Neurofibromatose Typ 1 (nach EICHHORN 2001)**

<b>Grad 1:</b>	<p><b>Auftreten von einigen NF-Merkmalen, welche <i>keinen</i> Einfluss auf die Lebensqualität haben (<i>minimale Ausprägung</i>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CLF</li> <li>▪ einfache Neurofibrome</li> <li>▪ Lisch-Knötchen</li> <li>▪ normale Intelligenz, Körpergröße und Kopfumfang</li> </ul>
<b>Grad 2:</b>	<p><b>Auftreten von einigen Merkmalen, die kontrolliert werden sollten, aber <i>keinen wesentlichen</i> Einfluss auf die Gesundheit haben (<i>leichte Ausprägung</i>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CLF/ Neurofibrome</li> <li>▪ plexiforme Neurofibrome</li> <li>▪ Makrozephalus, Körpergröße im unteren Perzentilenbereich</li> <li>▪ Skelettveränderungen (z.B. Skoliose, Trichterbrust)</li> <li>▪ Störungen in der Psychomotorik und Sprachentwicklung sowie Verhaltensauffälligkeiten</li> <li>▪ leichte EEG- und MRT-Veränderungen</li> <li>▪ Juckreiz</li> </ul>
<b>Grad 3:</b>	<p><b>Auftreten von Merkmalen bzw. <i>Komplikationen</i>, die einen Einfluss auf die Gesundheit haben und einer ständiger Kontrolle bedürfen (<i>ausgeprägte NF</i>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CLF/ Neurofibrome</li> <li>▪ deutliche Skelettveränderungen (z.B. Pseudarthrose)</li> <li>▪ geistige Retardierung</li> <li>▪ MRT-Veränderungen (z.B. Hydrozephalus)</li> <li>▪ neurologische Ausfallerscheinungen, Krampfanfälle</li> <li>▪ Pubertätsentwicklungsstörung, endokrine Störungen</li> <li>▪ Hypertonie</li> <li>▪ Aorten-, Nierenarterienstenose</li> </ul>
<b>Grad 4:</b>	<p><b>Auftreten von schweren <i>Komplikationen</i>, die <i>schwierig zu behandeln</i> sind und zu einer erhöhten Morbidität führen (<i>schwere NF</i>):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CLF</li> <li>▪ entstellende Neurofibrome</li> <li>▪ komplexe MRT-Veränderungen</li> <li>▪ verschiedenartige Tumoren des peripheren und/ oder zentralen Nervensystems</li> <li>▪ Pseudarthrose, schwere Skoliose</li> <li>▪ schwerste geistige Retardierung</li> <li>▪ therapieresistente Krampfanfälle</li> </ul>

#### 4.2.2 Plausibilitätskontrolle

Bevor die statistischen Berechnungen ausgeführt wurden, erfolgten umfangreiche Plausibilitätskontrollen. Bereits bei der Dateneingabe wurden die metrischen Merkmale auf das Über- bzw. Unterschreiten von altersadäquaten Grenzwerten geprüft. Die Körpermaße wurden in Streudiagrammen dargestellt, um Extremwerte (Ausreißerwerte) zu erkennen.

Zusätzlich wurden die eingegebenen Daten stichprobenartig mit denen auf den Fragebögen verglichen.

### **4.2.3 Statistische Methoden**

Für die metrischen Merkmale wurden Häufigkeitsdiagramme erstellt, das arithmetische Mittel und die Standardabweichung berechnet. Die kategorialen Merkmale wurden durch den Stichprobenmedian charakterisiert. Balkendiagramme, der Stichprobenmodalwert und die absolute bzw. die relative Häufigkeit dienten zur Beschreibung der nominalen Merkmale.

Die in der Arbeit verwendeten statistischen Verfahren wurden jeweils auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau mit  $p < 0,05$  durchgeführt.

#### **Prüfung auf Normalverteilung und Varianzhomogenität**

Zunächst wurden die metrischen Merkmale auf Normalverteilung geprüft. Dazu diente der Kolmogorov-Smirnov-Test (BÜHL und ZÖFEL 2000). Eine solche Normalverteilungshypothese ist u.a. deshalb wichtig, weil viele statistische Verfahren die Normalverteilung der interessierenden Untersuchungsvariablen voraussetzen. Außerdem wurde der Levene-Test zur Prüfung auf Varianzhomogenität verwendet. Der Levene-Test prüft die Behauptung der Gleichheit der Grundgesamtheitsstreuungen (BÜHL und ZÖFEL 2000).

#### **Prüfung auf Aufnahme der gesunden Geschwister als Vergleichsgruppe**

Um festzulegen, ob die nicht an NF1 erkrankten Geschwisterkinder den NF1-Patienten als Vergleichsgruppe gegenübergestellt werden können, berechneten wir Pearson-Korrelationskoeffizienten für jede der neun Untersuchungen für das Körpergewicht, die Körpergröße und den Kopfumfang zwischen den gesunden Geschwistern und den NF1-Patienten. Wir entschieden uns dafür, die gesunden Geschwister als Vergleichsgruppe anzusehen, da keine signifikanten oder nur sehr schwache Korrelationen bestanden. In diesem Fall ist davon auszugehen, dass keine intrafamiliären Zusammenhänge für die körperlichen Merkmale zwischen den gesunden und an NF1 erkrankten Kindern bestehen.

#### **Darstellung von Zusammenhängen in Form von Kreuztabellen**

Die Zusammenhänge zwischen den kategorialen Merkmalen stellten wir in Form von Kreuztabellen dar. Der Chi-Quadrat-Test diente zur Überprüfung der Unabhängigkeit der

beiden Variablen der Kreuztabelle und damit indirekt des Zusammenhangs der beiden Merkmale. Die Berechnung des Chi-Quadrat-Wertes erfolgte nach der Formel nach Pearson (BÜHL und ZÖFEL 2000).

Es wurde eine Abhängigkeit der NF1-Hauptmerkmale sowie des Schweregrades vom Geschlecht, dem Erbgang und der Dentition überprüft. Weiterhin wurden Zusammenhänge zwischen den NF1-Hauptmerkmalen und den Teilleistungsstörungen untereinander geprüft. Schließlich wurde der Einfluss des Geschlechtes auf den Zeitpunkt der Erstaussprägung der NF1-Hauptmerkmale sowie der Zeitpunkte des Erstaufretens untereinander untersucht.

### **Durchführung der univariaten Varianzanalyse**

Die univariate Varianzanalyse diente einerseits zur Überprüfung des Einflusses des Geschlechts, des Alters und des Geburtsjahres der NF1-Patienten auf deren Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang. Andererseits untersuchten wir, ob die Körpermaße der Jungen und Mädchen stärker durch die Körperhöhen der Eltern und die Dentition des ersten Milchzahnes oder durch den Schweregrad und bestimmte Merkmale der NF1 und deren Zeitpunkte des Erstaufretens (Veränderungen der Wirbelsäule und der peripheren Knochen, Makrozephalus und Kleinwuchs) beeinflusst wurden.

Als Test für die Signifikanzprüfung sämtlicher Kombinationen von Vergleichspaaren wurde der Tamhane-T2-Test gewählt, da kein Test auf Varianzgleichheit vorgenommen wurde und der Tamhane-T2-Test diese nicht voraussetzt (BÜHL und ZÖFEL 2000).

### **Durchführung von Regressionsanalysen**

Schließlich wurden Regressionsanalysen ausgeführt, um den Einfluss bestimmter Faktoren auf die Körpermerkmale zu untersuchen. Für intervallskalierte abhängige Variablen wurde die lineare Regression angewendet. Dabei erfolgte die Auswertung über den Beta-Koeffizienten, das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  und die Prüfgröße T. Die Beta-Koeffizienten sind auf den jeweiligen Wertebereich standardisierte Regressionskoeffizienten, die die Wichtigkeit der aufgenommenen unabhängigen Variablen angeben (BÜHL und ZÖFEL 2000). Als Bestimmtheitsmaß  $R^2$  wird der Quotient aus dem erklärten Teil der Varianz und der Gesamtvarianz bezeichnet. Diese Größe ist ein Maß für die Güte der Anpassung durch die Regressionsgeraden. Die Quotienten aus den berechneten Koeffizienten und deren Standardfehler bilden die Prüfgröße T (BÜHL und ZÖFEL 2000). Wenn nominalskalierte unabhängige Variablen mit mehr als zwei Kategorien vorlagen, so erfolgte die Zerlegung in Dummy-Variablen, die jeweils mit „trifft zu“ bzw. „trifft nicht zu“ codiert wurden. Wir

wählten die Methode „schrittweise Rückwärts“ als Verfahren zur Einbeziehung in die Regressionsanalyse. Dabei wird mit dem Modell begonnen, das alle unabhängigen Variablen enthält. Dann werden jeweils die unabhängigen Variablen mit dem kleinsten partiellen Korrelationskoeffizienten ausgeschlossen, soweit der zugehörige Regressionskoeffizient nicht signifikant ist (wobei hier ein Signifikanzniveau von 0,1 zugrundegelegt wird) (BÜHL und ZÖFEL 2000).

Die binäre logistische Regression wurde ausgeführt, um die Abhängigkeit einer dichotomen Variablen von einer anderen unabhängigen Variablen beliebigen Skalenniveaus nachzuweisen. Wir wählten erneut die Methode „schrittweise Rückwärts“ als Verfahren zur Einbeziehung in die Regressionsanalyse. Zur Beurteilung der Güte der Anpassung diente die Likelihood-Funktion und zwar wird als Maß der negative doppelte Wert des Logarithmus hiervon benutzt (BÜHL und ZÖFEL 2000). Als Anfangswert wird der Wert verwendet, der sich für das Regressionsmodell ergibt, das nur die Konstante enthält. Nach mehreren Iterationen wird die endgültige Lösung erreicht. Als Chi-Quadrat-Wert wird die Differenz zum Anfangswert ausgewiesen (BÜHL und ZÖFEL 2000). Die Überprüfung, ob sich die Koeffizienten signifikant von null unterscheiden, erfolgt durch die Ausführung der Chi-Quadrat-verteilter Wald-Statistik. Diese ist der quadrierte Quotient aus dem jeweiligen Koeffizienten und seinem Standardfehler. Aus der Konstante  $a$  und dem Koeffizienten  $b_1$  kann zu jedem Wert die zugehörige Wahrscheinlichkeit  $p$  berechnet werden, die sich immer auf das Eintreffen des Ereignisses, das mit der höheren der beiden Codierungen der abhängigen Variablen verbunden ist, bezieht (BÜHL und ZÖFEL 2000).



## 5. Ergebnisse

### 5.1 Morphologische Merkmale und Verhaltensauffälligkeiten bei den NF1-Patienten

#### 5.1.1 Die Manifestation der morphologischen Merkmale und der Verhaltensauffälligkeiten

Die vorhandenen Merkmale zum Zeitpunkt der Promotionsarbeit geben die Abbildungen 10 und 11 wieder. Bei allen 102 Erkrankten waren Café-au-lait-Flecken ausgeprägt. Auffällig war, dass wesentlich mehr Jungen als Mädchen kutane/subkutane Neurofibrome, Veränderungen der Wirbelsäule und der peripheren Knochen aufwiesen.

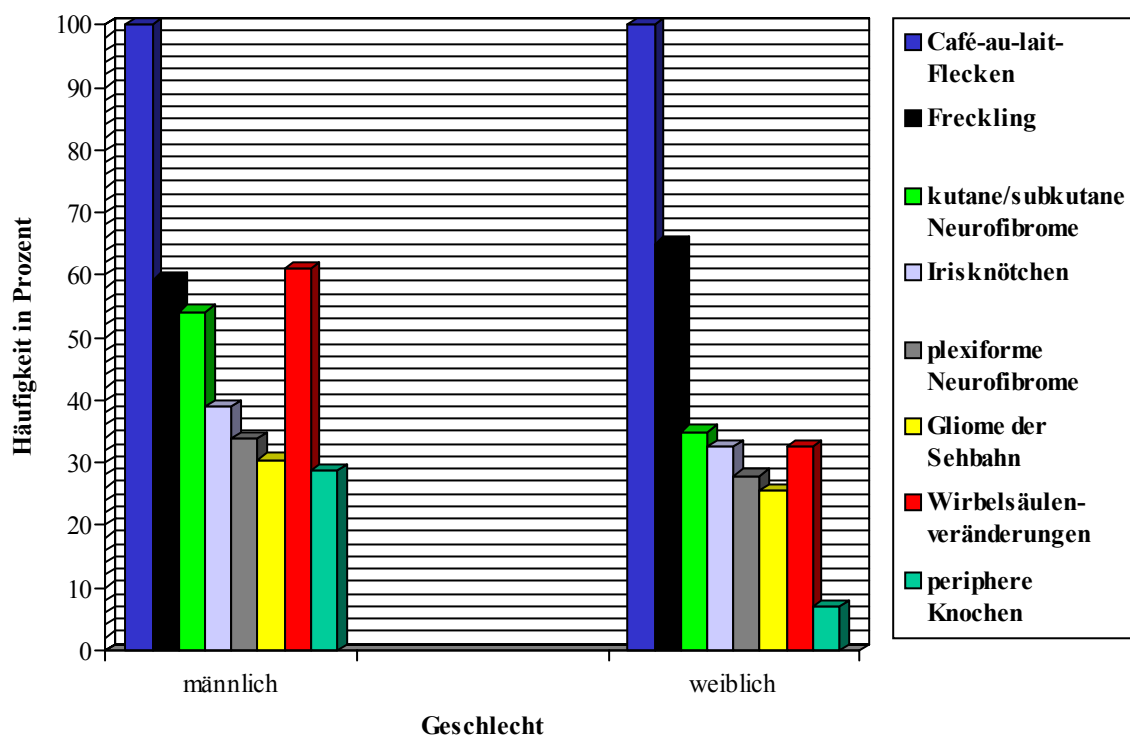
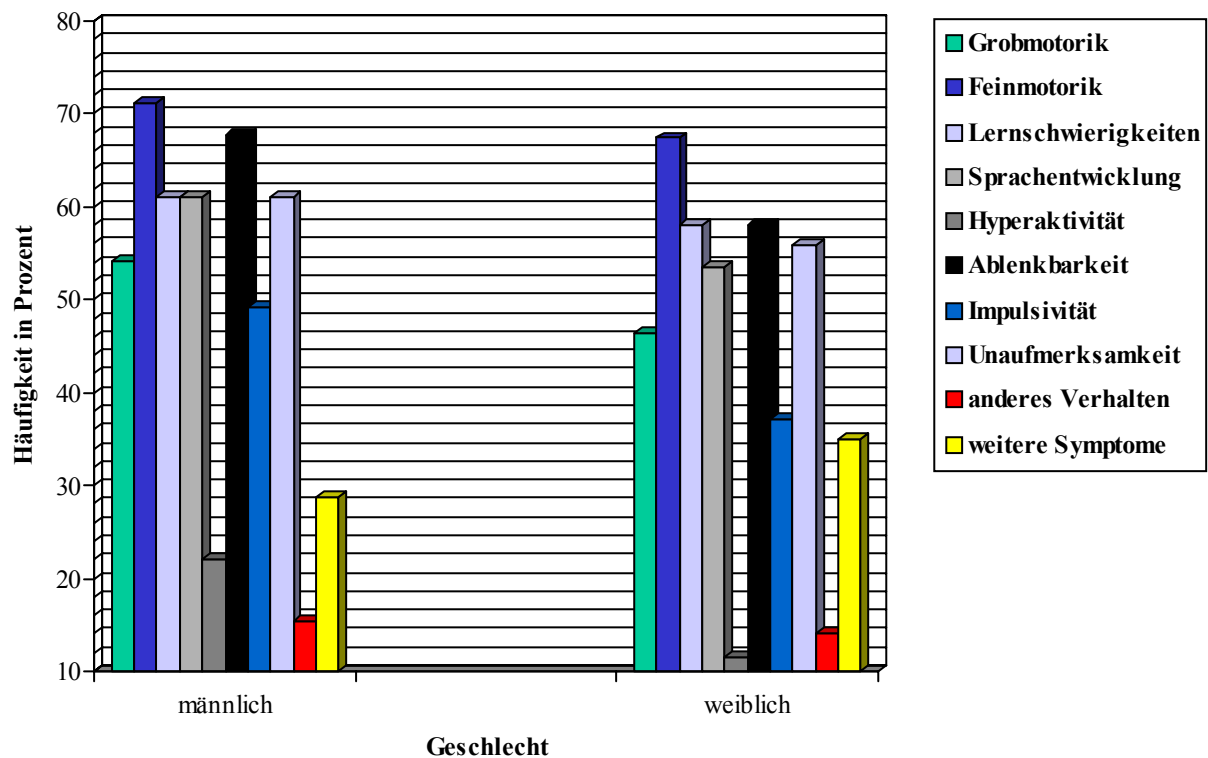


Abb. 10: Verteilung der morphologischen Merkmale.

Auch bezüglich der motorischen Entwicklung, den Verhaltensauffälligkeiten, den Lernschwierigkeiten und einer verzögerten Sprachentwicklung fiel auf, dass von allen diesen Merkmalen mehr Jungen als Mädchen betroffen waren. Hingegen traten bei mehr Mädchen

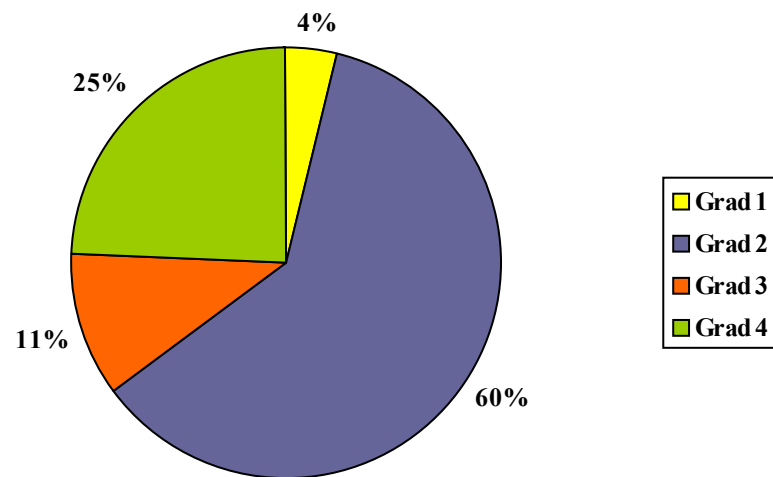
als Jungen weitere Symptome auf. Unter den Störungen der Motorik waren bei beiden Geschlechtern die feinmotorischen Störungen häufiger ausgeprägt. Sowohl die Mädchen als auch die Jungen litten deutlich seltener unter Hyperaktivität und anderen Verhaltensstörungen als unter verstärkter Ablenkbarkeit, Impulsivität und Unaufmerksamkeit.



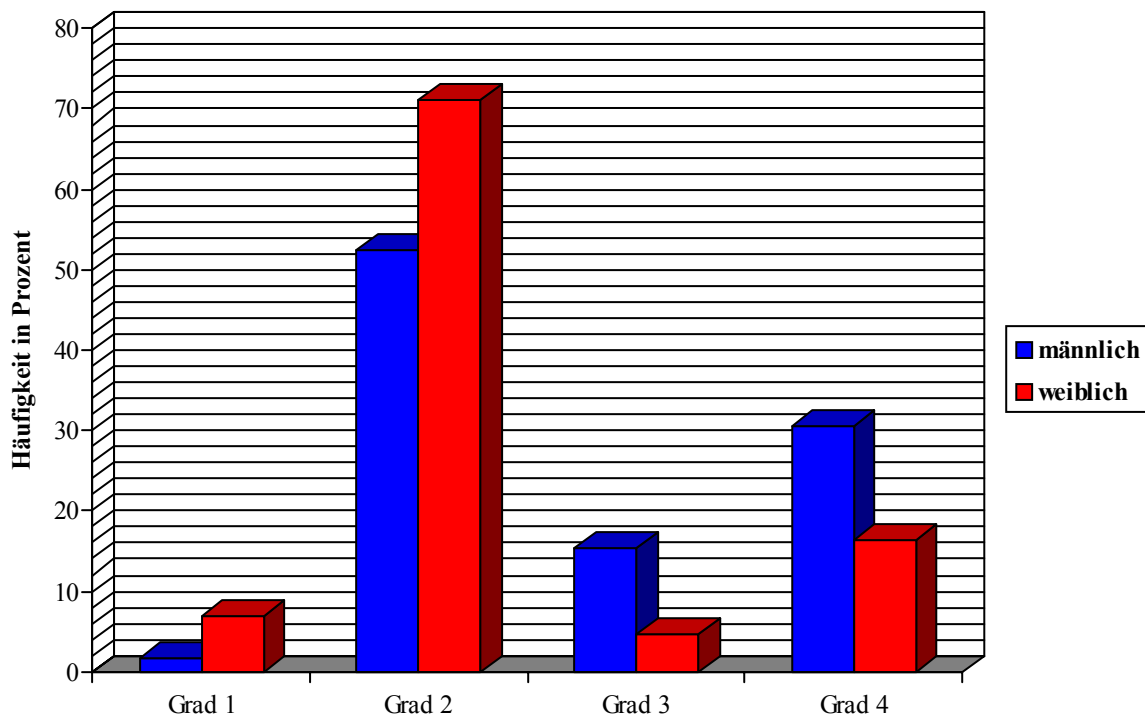
*Abb. 11: Verteilung der Teilleistungsstörungen.*

### 5.1.1.1 Die Schweregradeinteilung

In Anlehnung an die Einteilung von Eichhorn wurden unsere NF1-Patienten aufgrund der ausgeprägten Merkmale den Schweregraden zugeordnet (Abb. 12 und 13) (EICHHORN 2001). Mehr als die Hälfte unserer Patienten (60%) war dem Grad 2 zuzuordnen. Mit 25% nahm der Grad 4 den zweitgrößten Anteil ein. Die Krankheitsmerkmale entsprachen bei 30,5% der Jungen einem Schweregrad 4 und bei 15,3% einem Grad 3. Insgesamt wiesen dagegen nur ca. 21% der Mädchen einen Grad 3 bzw. 4 auf. Der Großteil der Mädchen (72,1%) zeigte Krankheitsmerkmale, die eine Zuordnung zum Grad 2 rechtfertigten. Demgegenüber konnten weniger Jungen als Mädchen (52,5%) dem Grad 2 zugeordnet werden.



*Abb. 12: Verteilung der NF1-Patienten auf die Schweregrade.*



*Abb. 13: Verteilung der männlichen und weiblichen NF1-Patienten auf die Schweregrade.*

### 5.1.1.2 Der Erbgang

In der Tabelle 2 ist die Geschlechterverteilung beim Erbgang aufgelistet. 41,2% der 102 untersuchten Kindern unserer Studie hatten einen an NF1 erkrankten Vater oder eine erkrankte Mutter, die anderen 58,8% zeigten NF1-Merkmale aufgrund einer Neumutation. Insgesamt waren 34 Jungen (57,6%) und 26 Mädchen (60,5%) erstmals in einer Familie von der NF1 betroffen.

**Tab. 2: Verteilung von Erbgang und Geschlecht**

		männlich	weiblich	Gesamt
<b>Neumutation</b>	<b>Anzahl</b>	34	26	60
	<b>Prozent</b>	(33,3%)	(25,5%)	(58,8%)
<b>Vererbung durch den Vater oder die Mutter</b>	<b>Anzahl</b>	25	17	42
	<b>Prozent</b>	(24,5%)	(16,7%)	(41,2%)
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b>	59	43	102
	<b>Prozent</b>	(57,8%)	(42,2%)	

### 5.1.1.3 Weitere Befunde im Zusammenhang mit der Grunderkrankung NF1

#### MRT-Befunde

Bei 17 der 19 Jenaer Patienten, die an unserer Studie teilnahmen, wurden kernspintomografische Untersuchungen des Schädels durchgeführt. Im Abstand von durchschnittlich ein bis zwei Jahren wurden bei den NF1-Erkrankten der Jenaer Kinderklinik die Untersuchungen wiederholt. In diesem Zusammenhang werden wir nicht auf Veränderungen hinsichtlich einer Progression oder Regression der MRT-Veränderungen eingehen, da einerseits nur die Befunde von 17 Patienten ausgewertet werden konnten und andererseits die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen bei den verschiedenen Patienten variieren. Lediglich zwei NF1-Erkrankte wiesen im MRT-Befund keine Besonderheiten auf. Die Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse zum Zeitpunkt der letzten MRT-Untersuchungen bei den 15 Patienten mit positiven Befunden. Die Befunde wurden nach Geschlecht, Erbgang und Geburtsjahr geordnet aufgelistet. Zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung hatten die Kinder und Jugendlichen ein Alter zwischen sieben und 19 Jahren erreicht (Mittelwert: 14,3 Jahre). Elf Kinder hatten einen erkrankten Vater oder eine erkrankte Mutter, die anderen vier wiesen eine Neumutation auf. 46,7% der Kinder mit einem auffälligen MRT-Befund wiesen

---

Hamartome auf, bei 20% von ihnen wurde ein Verdacht auf das Vorliegen dieser Veränderungen geäußert. Unter unseren Patienten waren auch drei, die eine Demyelinisierung, Myelinisierungsstörungen oder kleinpunktuellen Läsionen der weißen Substanz aufwiesen. Insgesamt fanden wir 14 Patienten, die (einen Verdacht auf) UBOs auf den MRT-Aufnahmen zeigten, wenn wir die verschiedenen Definitionen (Hamartome, Heterotopien, Dysplasien) dieser hyperintensiven Herde zusammenfassen. Zwei Jungen zeigten Veränderungen, die zur Diagnose Optikusgliom führten (13,3% der auffälligen Befunde), einer von ihnen hatte gleichzeitig ein Astrozytom. Diese beiden männlichen Patienten waren an der NF1 aufgrund einer Neumutation erkrankt.

**Tab. 3: Zeitpunkte und Befunde der MRT-Untersuchungen**

<b>Geschlecht/ Erbgang</b>	<b>Geburtsjahr</b>	<b>MRT-Zeitpunkt</b>	<b>Befunde</b>
Männlich/ Positive Familienanamnese	1986	Dezember 2002	Empty sella-Syndrom
Männlich/ Positive Familienanamnese	1988	Oktober 2002	hyperintense Herde paraventrikulär, in der Capsula interna, im Nucleus. lentiformis
Männlich/ Positive Familienanamnese	1989	September 2002	Verdacht auf Hamartom dorsal des vierten Ventrikels
Männlich/ Positive Familienanamnese	1990	Dezember 2001	Hamartom Kleinhirnschenkel
Männlich/ Positive Familienanamnese	1995	August 2002	Hamartome Globus pallidus, vergrößerter 4. Ventrikel
Männlich/ Neumutation	1981	Juli 2000	Signalintensitätsanhebung in T2-Wichtung Forceps occipitalis major beidseits.
Männlich/ Neumutation	1983	Februar 2001	Optikusgliom, Hamartom paraventrikulär des rechten Seitenventrikels, Globus pallidus beidseits, Thalamus, Crus cerebri, Pons, Astrozytom, Foramen Monroi-Blockade
Männlich/ Neumutation	1989	März 2001	Optikusgliom, Myelinisierungsstörungen Stammganglien
Weiblich/ Positive Familienanamnese	1978	Januar 1995	Hamartome Putamen beidseits, Pons, Pedunculus cerebelli links, Kleinhirn
Weiblich/ Positive Familienanamnese	1981	Januar 1995	Demyelinisierung
Weiblich/ Positive Familienanamnese	1985	Dezember 2001	Hamartome Stammganglien, Verdacht auf Hamartome in der Capsula interna und im linken Hirnschenkel, Kontrastmittel aufnehmender Herd (Verdacht auf Neurofibrom im Lobus parahippocampalis)
Weiblich/ Positive Familienanamnese	1986	Januar 2002	Hamartome Stammganglien
Weiblich/ Positive Familienanamnese	1993	Januar 2000	kleinpunktueller white-matter-lesions
Weiblich/ Positive Familienanamnese	1996	November 2001	Verdacht auf Hamartome temporobasal links
Weiblich/ Neumutation	1983	April 1998	Hamartom Pedunculus cerebri

## Das Essverhalten

Die Befragung der Eltern bzw. der Patienten ergab, dass ca. 1/3 der NF1-Erkrankten im Kindesalter schlechte Esser waren (Abb. 14). Es lagen nur geringe Geschlechtsunterschiede vor. Unter den als schlechte Esser eingestuften Kindern waren ca. 5% mehr Jungen als Mädchen.

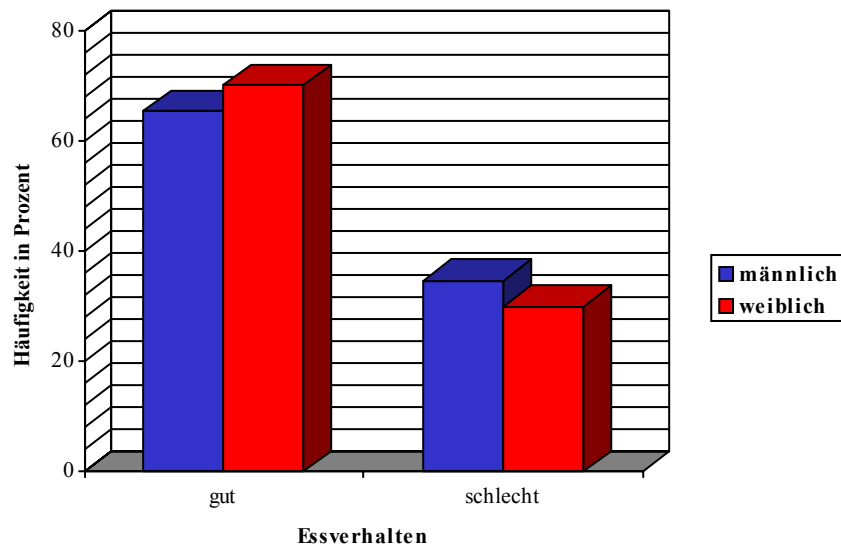


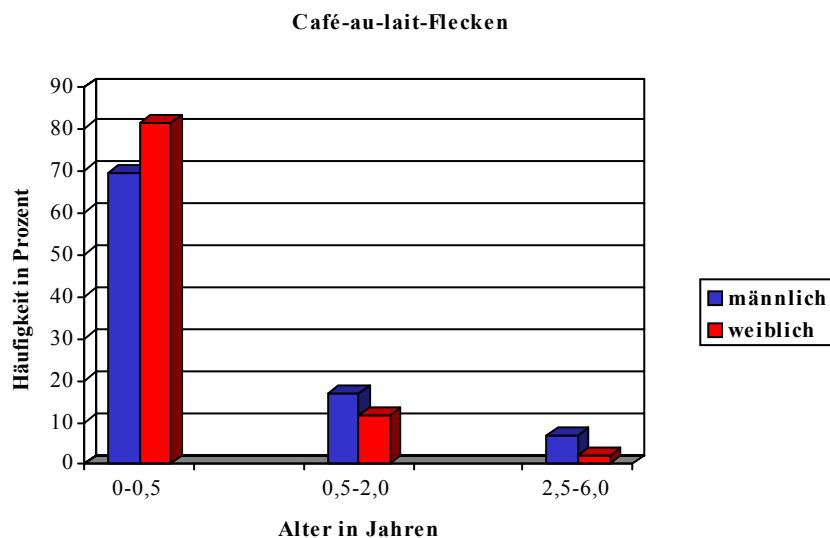
Abb. 14: Verteilung der NF1-Patienten bezüglich des Essverhaltens (gut, schlecht).

### 5.1.2 Die Zeitpunkte des Erstauftretens der morphologischen Merkmale

Die folgenden Abbildungen 15 bis 22 stellen die Ergebnisse der Befragung nach dem Zeitpunkt des Erstauftretens der einzelnen NF1-Merkmale bzw. dem Zeitpunkt der Diagnose (Gliome der Sehbahn) dar. Dabei wurde für jeden Zeitraum die Häufigkeit der Jungen bzw. Mädchen in Prozent angegeben. Der Umfang der untersuchten Daten variierte je nach Merkmal, weil unterschiedlich viele Patienten Angaben zum Zeitpunkt des Erstauftretens eines Merkmals machen konnten bzw. nicht alle Patienten in den Untersuchungsjahren 2000/2001 gleichaltrig waren und somit einige Merkmale noch nicht ausprägen konnten.

### 5.1.2.1 Café-au-lait-Flecken

Die Café-au-lait-Flecken waren bei 94,1% der untersuchten NF1-Patienten bereits in den ersten sechs Lebensjahren manifest. Bei 41 Jungen (69,5%) und 35 Mädchen (81,4%) traten die ersten dieser makulären Läsionen zum Zeitpunkt der Geburt bzw. innerhalb der ersten sechs Lebensmonate auf. Zwischen dem 6. Monat und dem 2. Lebensjahr entwickelten zehn Jungen (16,9%) und fünf Mädchen (11,6%) die ersten Café-au-lait-Flecken. Weitere vier Jungen (6,8%) und ein Mädchen (2,3%) prägten zwischen zweieinhalb und sechs Jahren erstmals dieses Merkmal aus.

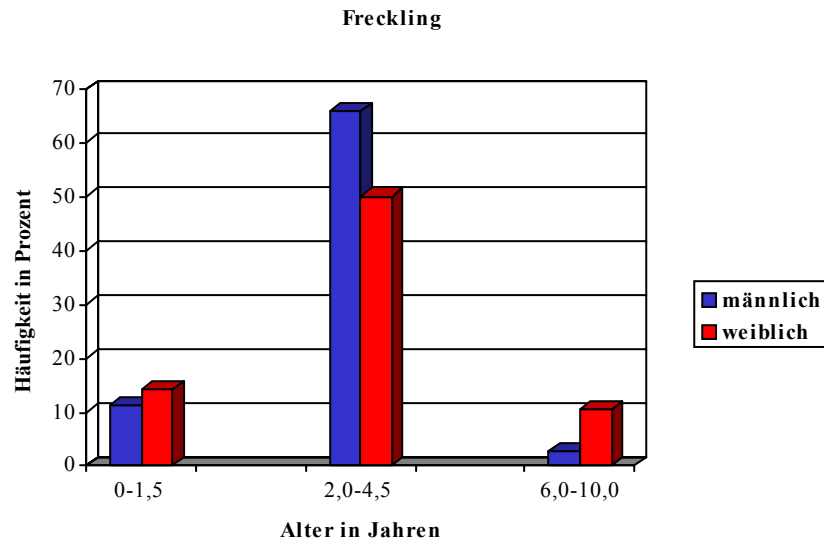


*Abb. 15: Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstauftretens der Café-au-lait-Flecken.*

### 5.1.2.2 Freckling

Innerhalb der ersten zehn Lebensjahren war bei 49 NF1-Patienten (48,0%) ein sog. Freckling zu sehen. Von ihnen zeigten je vier Jungen (11,4%) und Mädchen (14,3%) diese Stigmata bereits nach Vollendung von 18 Lebensmonaten. Zwischen zwei und viereinhalb Jahren prägten 23 Jungen (65,7%) und 14 Mädchen (50,0%) ein Freckling aus. Ein Junge (2,9%) und drei (10,7%) Mädchen entwickelten dieses Merkmal erst zwischen dem 6. und dem 10. Lebensjahr.

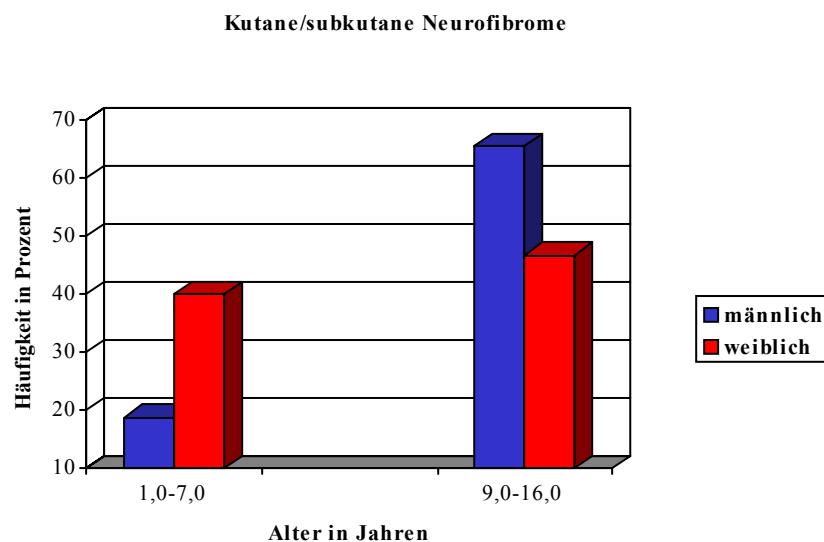




*Abb. 16: Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstauftretens des Frecklings.*

### 5.1.2.3 Kutane/subkutane Neurofibrome

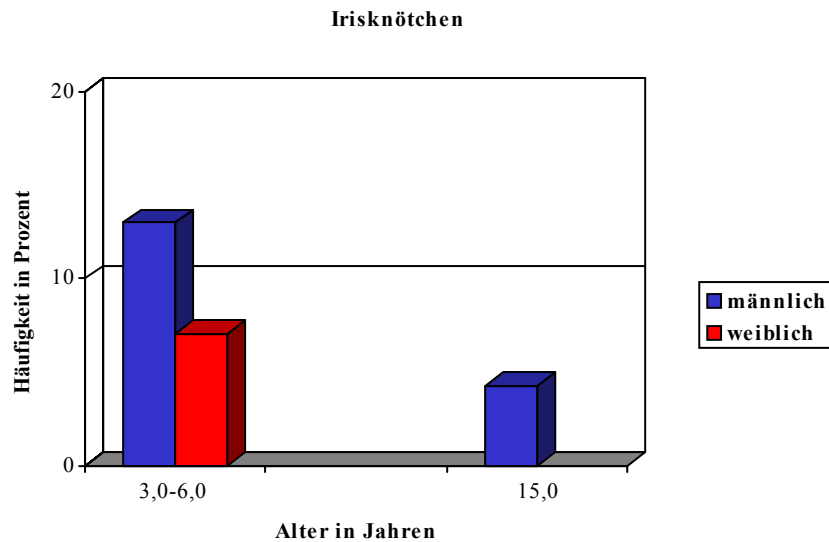
Kutane/subkutane Neurofibrome waren bei je sechs Jungen (18,8%) und Mädchen (40,0%) bereits zwischen dem 1. und dem 7. Lebensjahr manifestiert. Im Alter von neun bis 16 Jahren zeigten 21 Jungen (65,6%) und sieben Mädchen (46,7%) erstmals solche Hautveränderungen.



*Abb. 17: Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstauftretens der kutanen/subkutanen Neurofibrome.*

#### 5.1.2.4 Irisknötchen

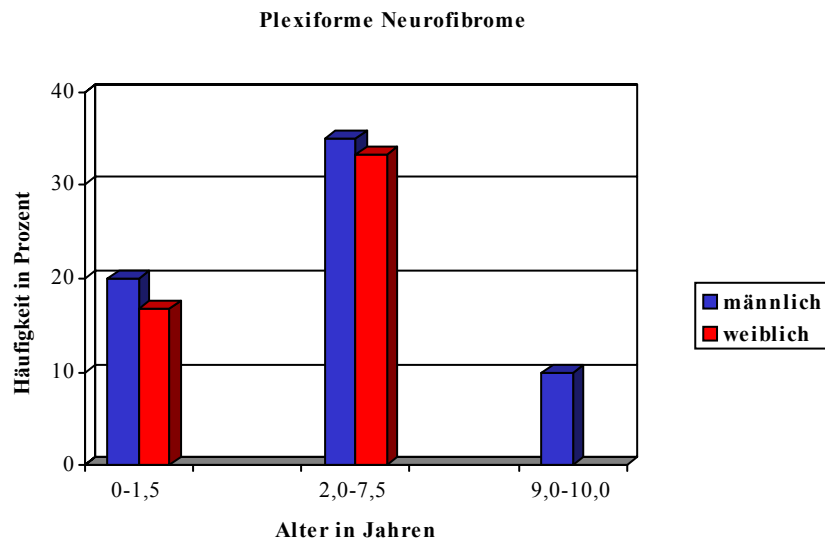
Irisknötchen wurden bei drei Jungen (13,0%) und einem Mädchen (7,1%) erstmals zwischen dem 3. und dem 6. Lebensjahr beobachtet. Ein Junge (4,3%) prägte die auch als Lischknötchen bezeichneten Veränderungen erst im Alter von 15 Jahren aus.



*Abb. 18: Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstauftretens der Irisknötchen.*

#### 5.1.2.5 Plexiforme Neurofibrome

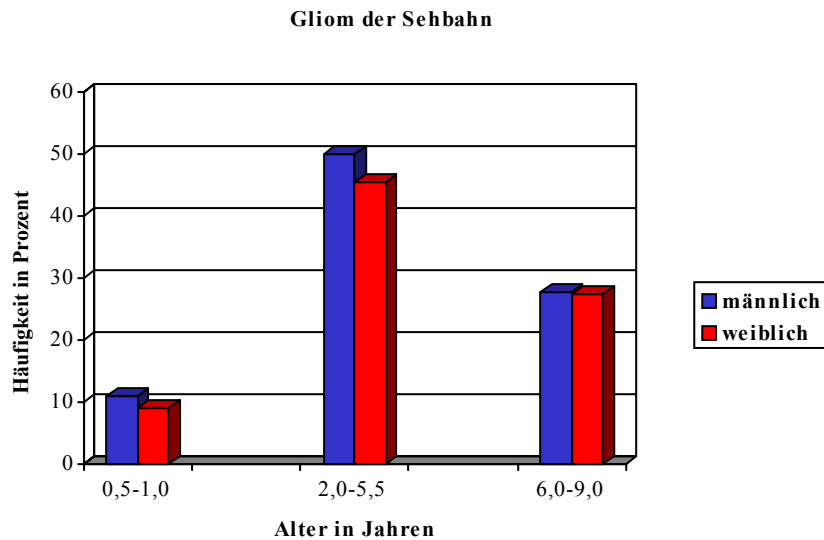
Innerhalb der ersten eineinhalb Lebensjahre traten bei vier Jungen (20,0%) und zwei Mädchen (16,7%) bereits plexiforme Neurofibrome auf. Bei weiteren sieben Jungen (35,0%) und vier Mädchen (33,3%) manifestierte sich dieses Merkmal zwischen dem vollendetem 2. und 7,5 Jahren. Erstmals zwischen neun und zehn Lebensjahren zeigten zwei Jungen (10,0%) diese Art der Neurofibrome.



**Abb. 19:** Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstauftretens der plexiformen Neurofibrome.

#### 5.1.2.6 Gliome der Sehbahn

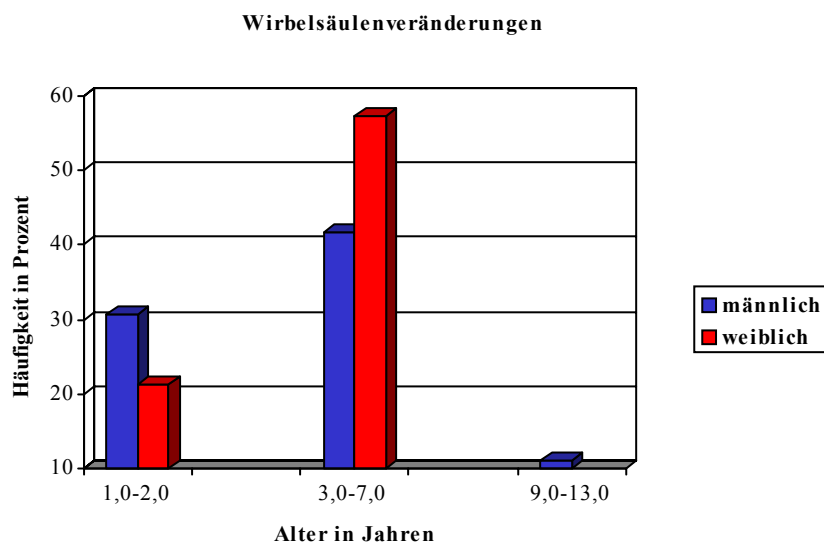
Ein Gliom der Sehbahn wurde bei zwei Jungen (11,1%) und einem Mädchen (9,1%) bereits zwischen einem halben und einem Jahr festgestellt. Im Alter zwischen zwei und fünfeneinhalb Jahren zeigten neun Jungen (50,0%) und fünf Mädchen (45,5%) bei der klinischen Untersuchung bzw. in den MRT-Aufnahmen des Schädels Veränderungen der Sehbahn. Dieses Merkmal konnte bei fünf Jungen (27,7%) und drei Mädchen (27,3%) erst zwischen dem 6. und dem 9. Lebensjahr diagnostiziert werden. Insgesamt konnte bei 25 der 29 Patienten (86,2%) ein Gliom der Sehbahn bis zum 9. Lebensjahr erkannt werden.



**Abb. 20:** Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen der frühesten Diagnose eines Glioms der Sehbahn.

### 5.1.2.7 Veränderungen der Wirbelsäule

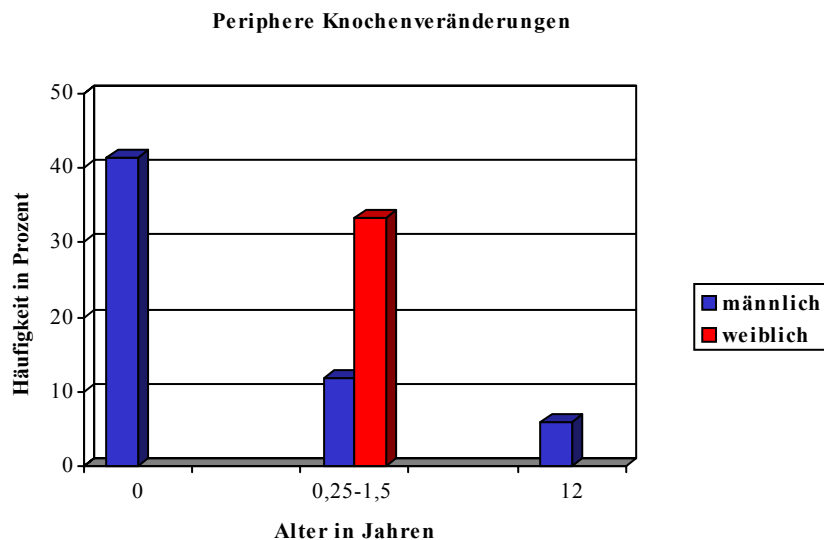
Erstmalige Veränderungen der Wirbelsäule bis zur Vollendung des 13. Lebensjahres wurden von 41 (82,0%) NF1-Patienten angegeben. Davon zeigten elf Jungen (30,6%) und drei Mädchen (21,4%) bereits zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr Auffälligkeiten. Weitere 15 Jungen (41,7%) und acht Mädchen (57,1%) prägten Wirbelsäulenveränderungen im Alter zwischen drei und sieben Jahren aus. Diese Veränderungen wurden von vier Jungen (11,1%) zum ersten Mal zwischen dem 9. und dem 13. Lebensjahr bemerkt.



**Abb. 21:** Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstauftretens der Wirbelsäulenveränderungen.

### 5.1.2.8 Veränderungen der peripheren Knochen

Knochenveränderungen, die nicht die Wirbelsäule betrafen, waren bei sieben Jungen (41,2%) bereits zum Zeitpunkt der Geburt manifestiert. Zwischen drei und 18 Monaten prägten zwei Jungen (11,8%) und ein Mädchen (33,3%) erstmals periphere Knochenveränderungen aus. Bei einem Jungen (5,9%) zeigten sich derartige Veränderungen im Alter von zwölf Jahren.



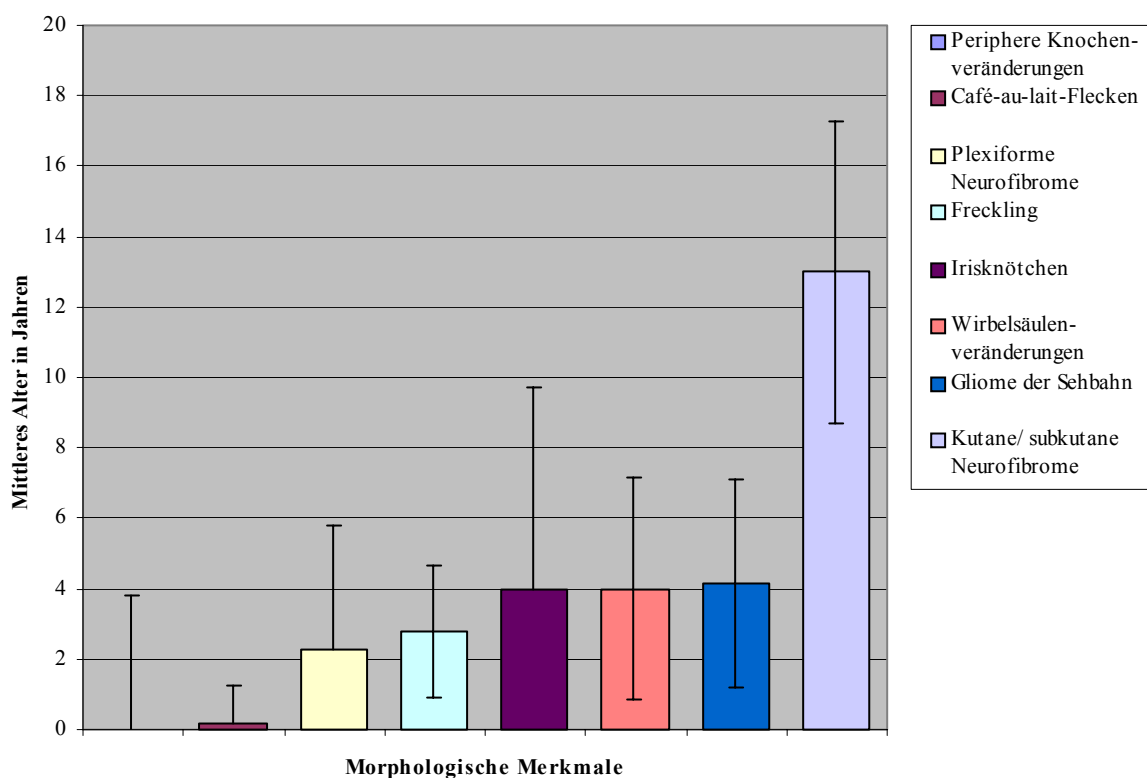
*Abb. 22: Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstauftretens der peripheren Knochenveränderungen.*

### 5.1.3 Die Reihenfolge des Auftretens der morphologischen Merkmale

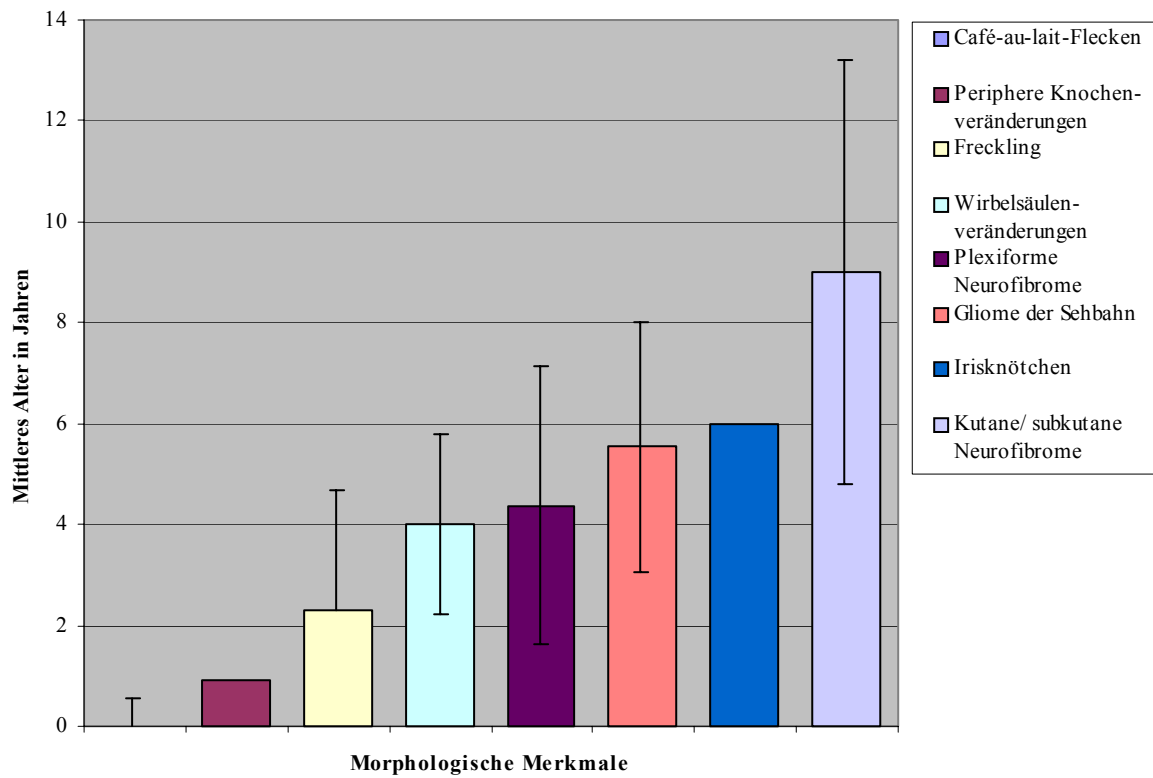
In der folgenden Auswertung wird stets vom mittleren Alter in Jahren beim Erstauftreten der morphologischen Merkmale gesprochen, wobei es sich generell um den Median in Jahren handelt. Das mittlere Alter (und die einfache Standardabweichung) der NF1-Patienten beim Auftreten der morphologischen Merkmale wird in den Abbildungen 23 und 24 wiedergegeben. Jeweils nur eine Patientin konnte Angaben zum Zeitpunkt der Manifestation der Irisknötchen bzw. der peripheren Knochenveränderungen machen.

Bei den Jungen waren die peripheren Knochenveränderungen im Mittel bereits bei der ersten Vorsorgeuntersuchung (Geburt) diagnostizierbar. Mit 0,15 Jahren folgten die Café-au-lait-Flecken. Zwischen dem 2. und dem 5. Lebensjahr traten die folgenden Merkmale auf: plexiforme Neurofibrome mit 2,34 Jahren, Frecklings mit 2,77 Jahren, Irisknötchen und Wirbelsäulenveränderungen je mit vier Jahren. Gliome der Sehnbahn konnten

durchschnittlich mit 4,15 Jahren diagnostiziert werden. Bei den Jungen kam es im mittleren Alter von 13 Jahren zur sichtbaren Entwicklung der kutanen/subkutanen Neurofibrome. Die Mädchen zeigten bereits bei der Geburt Café-au-lait-Flecken. Periphere Knochenveränderungen manifestierten sie mit 0,92 Jahren. Die Frecklings traten im Mittel nur geringfügig früher bei den Mädchen als bei den Jungen auf (2,31 Jahre versus 2,77 Jahre). Veränderungen der Wirbelsäule waren bei den Mädchen wie auch bei den Jungen mit vier Jahren zum ersten Mal aufgefallen. Ungefähr zwei Jahre später als bei den Jungen wurden bei den Mädchen die ersten sichtbaren plexiformen Neurofibrome und auch die Irisknötchen entdeckt (4,38 versus 2,34 Jahre bzw. sechs versus vier Jahre). Gliome der Sehbahn wurden bei den Mädchen erst mit 5,54 Jahren festgestellt. Früher als bei den Jungen waren bei den Mädchen die ersten kutanen/subkutanen Neurofibrome zu sehen (mittleres Alter neun Jahre). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bis auf die kutanen/subkutanen Neurofibrome die untersuchten NF1-Merkmale bei den Jungen und Mädchen in den ersten sechs Lebensjahren ausgeprägt wurden. Zwischen den Jungen und Mädchen gab es jedoch Unterschiede im zeitlichen Auftreten einzelner Merkmale. Früher als bei den Mädchen waren bei den Jungen plexiforme Neurofibrome, Irisknötchen und Gliome der Sehbahn diagnostizierbar.



**Abb. 23: Mittleres Alter der männlichen NF1-Patienten beim Auftretens der morphologischen Merkmale.**



**Abb. 24:** Mittleres Alter der weiblichen NF1-Patienten beim Auftretens der morphologischen Merkmale.

## 5.2 Anthropometrische Merkmale

### 5.2.1 Die Manifestation der anthropometrischen Merkmale

#### 5.2.1.1 Die körperliche Entwicklung der NF1-Patienten

Zur Darstellung der körperlichen Entwicklung wurden die Perzentilwerte herangezogen, wobei besonderes Augenmerk auf die Randbereiche gelegt wurde. In den Tabellen 4 bis 9 am Kapitelende sind die Häufigkeiten, die unter der 3. Perzentile, zwischen der 3. und 10. Perzentile, sowie über der 97. Perzentile und zwischen der 90. und 97. Perzentile für die Körpergröße, das Körpergewicht und den Kopfumfang liegen, angegeben. Für den Kopfumfang wurden lediglich die Werte unter der 3. und über der 97. Perzentile von der U1 bis zur U8 aufgelistet, weil auf der Basis der grafischen Darstellung der Technischen Hochschule Berlin keine genaueren Unterteilungen vorgenommen werden konnten.

Aufgrund der variierenden Probandenanzahl, die Angaben zu einem Untersuchungszeitraum machen konnten, ergeben sich z.T. unterschiedliche Prozentangaben bei gleicher Anzahl der NF1-Patienten zu den verschiedenen Untersuchungen. Bei einigen Patienten, u.a. Kinder mit gesichertem Makrozephalus oder Kleinwuchs fehlten die Daten der körperlichen Entwicklung während der ersten fünf Lebensjahre. In der Mehrzahl der Fälle lagen die Körpermaße eines Kindes über einen längeren Zeitraum im oberen oder unteren Perzentilenbereich. Einige Patienten wiesen einen Wechsel aus dem oberen in den unteren Perzentilenbereich oder umgekehrt auf. Außerdem sind auch die Probanden aufgezählt, die sich nur einmal während der acht bzw. neun Untersuchungen in den genannten Perzentilenbereichen befanden. Die Extremwerte in den Perzentilenbereichen sind rot hervorgehoben.

Die grafische Darstellung der Körpergröße und des -gewichtes der NF1-Patienten erfolgte als Streudiagramm (Abb. 25 und 26 am Kapitelende). Dabei verdeutlicht die Punktwolke die Streuung der Individualwerte.

Wir wählten zur Angabe und Darstellung der Körpermaße der NF1-Patienten die SDS-Werte, weil diese im Gegensatz zu den Perzentilwerten eine Mittelwertbildung ermöglichen (Abb. 27 bis 32 am Kapitelende).

#### **Körpergröße:**

Die Körpergröße lag während der ersten fünf Lebensjahre bei maximal 10% der Jungen zu einem der Untersuchungszeitpunkte unter der 3. Perzentile und bei 15% zwischen der 3. und



der 10. Perzentile. Entsprechend hatten maximal 16 bzw. 17% der Jungen von der U1 bis zur U9 eine Körpergröße zwischen der 90. und der 97. Perzentile bzw. darüber. Bei den Mädchen waren es höchstens 24%, die eine Körpergröße über der 97. Perzentile aufwiesen. In den anderen Perzentilenbereichen der Körpergröße traten keine Geschlechtsunterschiede bezüglich der Häufigkeit auf.

### **Körpergewicht:**

Während der ersten fünf Lebensjahre gab es mehr Jungen, die ein Körpergewicht zwischen der 90. und der 97. Perzentile (max. 11%) bzw. darüber (max. 20%) hatten als unter der 10. Perzentile. Auch die Mädchen hatten häufiger Körpergewichte, die sich im oberen Perzentilenbereich befanden. Es gab mehr Mädchen, die ein Körpergewicht zwischen der 90. und der 97. Perzentile als über der 97. Perzentile erreichten.

### **Kopfumfang:**

Die Jungen lagen mit ihren Kopfumfängen von der U6 bis zur U8 häufiger im oberen als im unteren Perzentilenbereich. Maximal 25% der Jungen hatten zu einem Untersuchungszeitpunkt einen Kopfumfang über der 97. Perzentile. Auch die Mädchen hatten von der U5 bis zur U8 häufiger große Kopfumfänge. Prozentual erreichten aber weniger Mädchen als Jungen einen Kopfumfang über der 97. Perzentile (18,5%).

### **Zusammenfassung:**

Klein- oder Hochwuchs traten weder bei Jungen noch bei Mädchen während der ersten fünf Lebensjahre gehäuft auf. Die Körpergröße lag zu den neun Untersuchungen bei etwa genauso vielen Kindern unter der 10. wie über der 90. Perzentile.

Bei der Betrachtung der Altersunterschiede für das Körpergewicht fiel auf, dass die weiblichen und die männlichen NF1-Patienten eher zu einem höheren Körpergewicht neigten. Dies war von der U1 bis zur U3 bzw. von der U4 und zur U8 besonders deutlich, wobei Jungen und Mädchen mit gleicher Häufigkeit Körpergewichte über der 90. Perzentile aufwiesen.

Bei Betrachtung der ersten acht Vorsorgeuntersuchungen im Kindesalter wurde zur U8 der höchste Prozentsatz von Jungen und Mädchen mit einem Kopfumfang über der 97. Perzentile gefunden. Zur U1 hatten ungefähr genauso viele männliche Patienten einen Kopfumfang unter der 3. wie über der 97. Perzentile. Ab der U6 überstieg der Anteil der Jungen mit einem besonders großen Kopfumfang den derjenigen mit einem besonders kleinen. Dieser

Unterschied nahm bis zur U8 weiter zu. Bei den Mädchen wurden von der U1 bis zur U4 Kopfumfänge unter der 3. und über der 97. Perzentile dokumentiert. Der Anteil der weiblichen Patienten mit einem Kopfumfang über der 97. Perzentile überstieg ab der U5 den unter der 3. Perzentile.

**Tab. 4: Verteilung der Körpergröße der Jungen**

Zeitpunkt	<3. Perzentile		3.-10. Perzentile		90.-97. Perzentile		>97. Perzentile	
	n	%	n	%	n	%	n	%
U1	4	7,1	1	1,8	4	7,1	8	14,3
U2	3	6,0	2	4,0	4	8,0	7	14,0
U3	1	2,0	6	12,2	8	16,3	2	4,1
U4	1	2,0	2	4,0	3	6,0	7	14,0
U5	2	4,1	2	4,1	6	12,2	3	6,1
U6	1	2,0	2	3,9	1	2,0	4	7,8
U7	5	9,8	3	5,9	4	7,8	3	5,9
U8	3	5,8	6	11,5	6	11,5	9	17,3
U9	3	8,8	5	14,7	5	14,7	2	5,9

**Tab. 5: Verteilung des Körpergewichtes der Jungen**

Zeitpunkt	<3. Perzentile		3.-10. Perzentile		90.-97. Perzentile		>97. Perzentile	
	n	%	n	%	n	%	n	%
U1	1	1,8	3	5,4	3	5,4	11	19,6
U2	0	0	2	4,3	4	8,5	8	17,0
U3	2	3,8	3	5,7	6	11,3	5	9,4
U4	1	1,9	0	0	4	7,5	4	7,5
U5	1	1,9	3	5,7	2	3,8	0	0
U6	1	1,9	1	1,9	2	3,8	0	0
U7	2	4,0	1	2,0	4	8,0	3	6,0
U8	2	4,1	1	2,0	5	10,2	8	16,3
U9	1	2,9	1	2,9	0	0	3	8,6

**Tab. 6: Verteilung des Kopfumfanges der Jungen**

Zeitpunkt	<3. Perzentile		>97. Perzentile	
	n	%	n	%
U1	1	5,9	1	5,9
U2	2	4,5	0	0
U3	3	6,8	1	2,3
U4	0	0	1	2,3
U5	2	4,7	0	0
U6	2	4,7	3	7,0
U7	2	4,8	5	11,9
U8	2	5,0	10	25,0

**Tab. 7: Verteilung der Körpergröße der Mädchen**

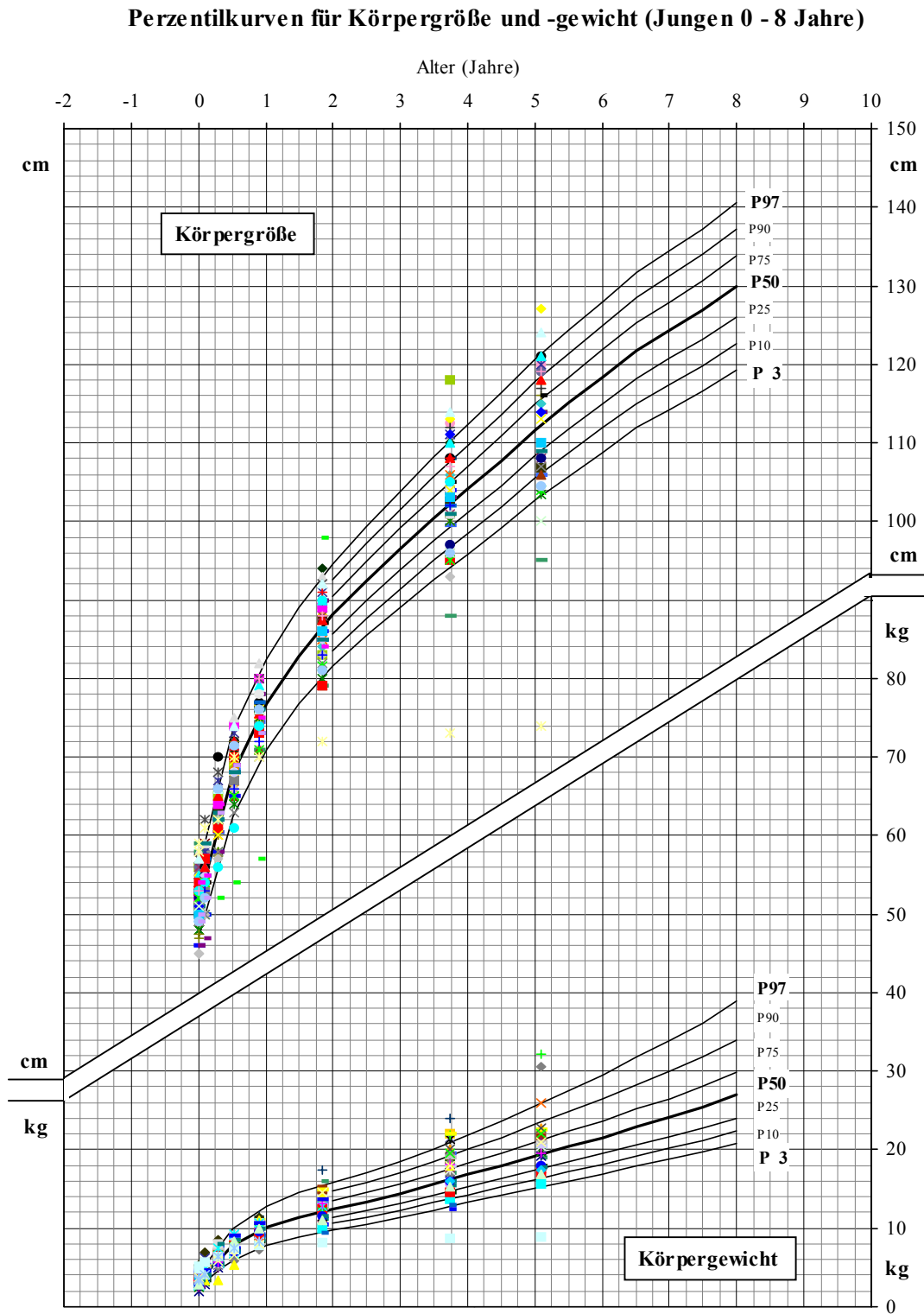
Zeitpunkt	<3. Perzentile		3.-10. Perzentile		90.-97. Perzentile		>97. Perzentile	
	n	%	n	%	n	%	n	%
U1	1	2,4	7	16,7	3	7,1	1	2,4
U2	1	2,6	4	10,5	4	10,5	0	0
U3	0	0	1	2,7	5	13,5	1	2,7
U4	0	0	0	0	3	8,1	9	24,3
U5	1	2,6	2	5,3	4	10,5	1	2,6
U6	1	2,6	2	5,3	5	13,2	3	7,9
U7	1	2,7	2	5,4	3	8,1	2	5,4
U8	2	6,1	1	3,0	4	12,1	4	12,1
U9	0	0	3	13,0	3	13,0	0	0

**Tab. 8: Verteilung des Körpergewichtes der Mädchen**

Zeitpunkt	<3. Perzentile		3.-10. Perzentile		90.-97. Perzentile		>97. Perzentile	
	n	%	n	%	n	%	n	%
U1	2	4,7	3	7,0	6	14,0	5	11,6
U2	2	5,3	3	7,9	2	5,3	5	13,2
U3	1	2,5	1	2,5	5	12,5	4	10,0
U4	2	4,8	1	2,4	8	19,0	3	7,1
U5	0	0	4	9,7	0	0	2	4,9
U6	1	2,5	3	7,5	2	5,0	1	2,5
U7	0	0	1	2,6	3	7,7	2	5,1
U8	1	2,9	2	5,9	6	17,6	3	8,8
U9	0	0	1	4,2	0	0	1	4,2

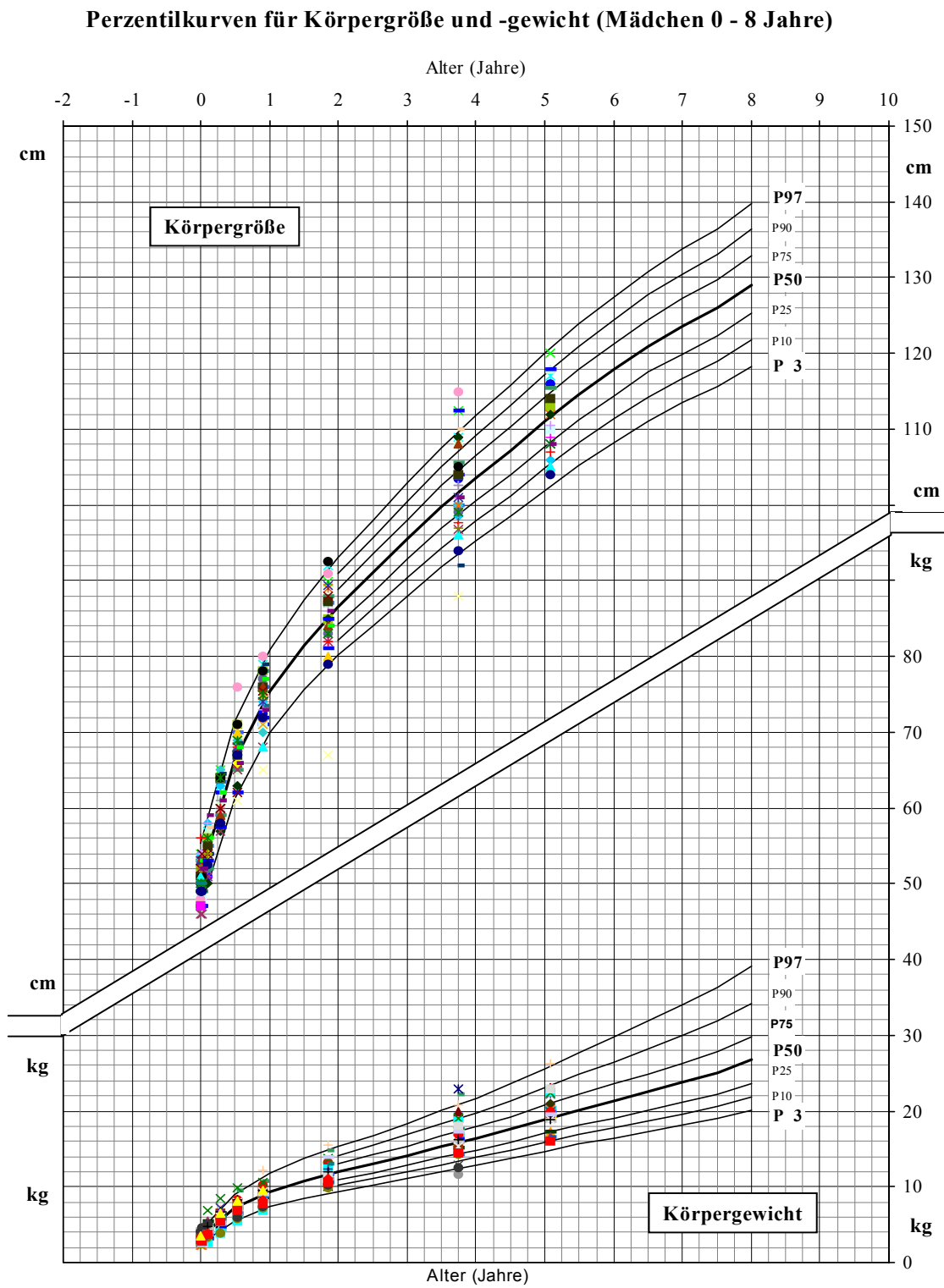
**Tab. 9: Verteilung des Kopfumfanges der Mädchen**

Zeitpunkt	<3. Perzentile		>97. Perzentile	
	n	%	n	%
U1	0	0	0	0
U2	2	6,7	3	10,0
U3	1	3,1	0	0
U4	3	9,1	2	6,1
U5	0	0	3	9,7
U6	0	0	1	3,2
U7	0	0	1	3,2
U8	0	0	5	18,5



In Anlehnung an Kromeyer-Hauschild et al., 2001.

**Abb. 25: Streudiagramm für die Verteilung der Körpergrößen und -gewichte der männlichen NF1-Patienten während der ersten fünf Lebensjahre.**



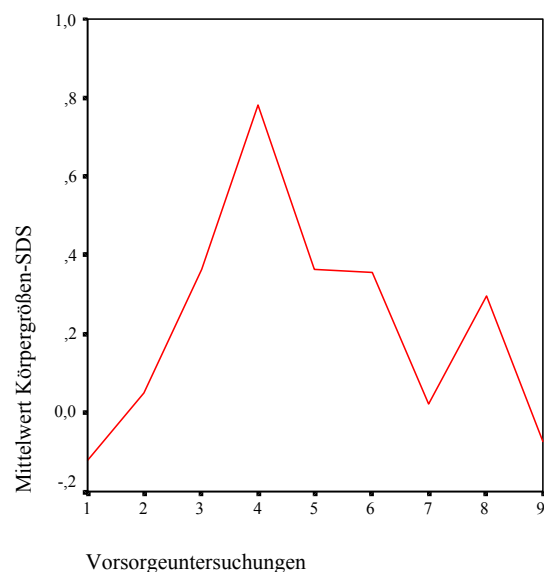
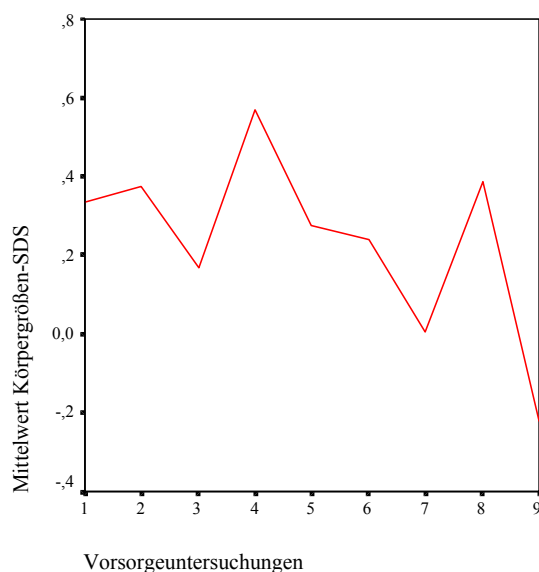
In Anlehnung an Kromeyer-Hauschild et al., 2001.

**Abb. 26:** Streudiagramm für die Verteilung der Körpergrößen und -gewichte der weiblichen NF1-Patienten während der ersten fünf Lebensjahre.

### SDS-Werte:

Wir berechneten die SDS-Werte für die Körpergrößen, die Körpergewichte und den BMI der NF1-Patienten nach den Referenzwerten von Kromeyer-Hauschild (Kromeyer-Hauschild et al. 2001, s. Kapitel 4.2.1). Mithilfe von SDS-Werten kann bestimmt werden, um ein Wievielfaches einer Standardabweichung ein individueller Wert bei gegebenem Alter und Geschlecht ober- oder unterhalb des Mittelwertes (Median) liegt. Die Abbildungen 27 bis 32 geben die mittleren SDS-Werte für die Körpergröße, das Körpergewicht und den BMI während der ersten fünf Lebensjahre wieder.

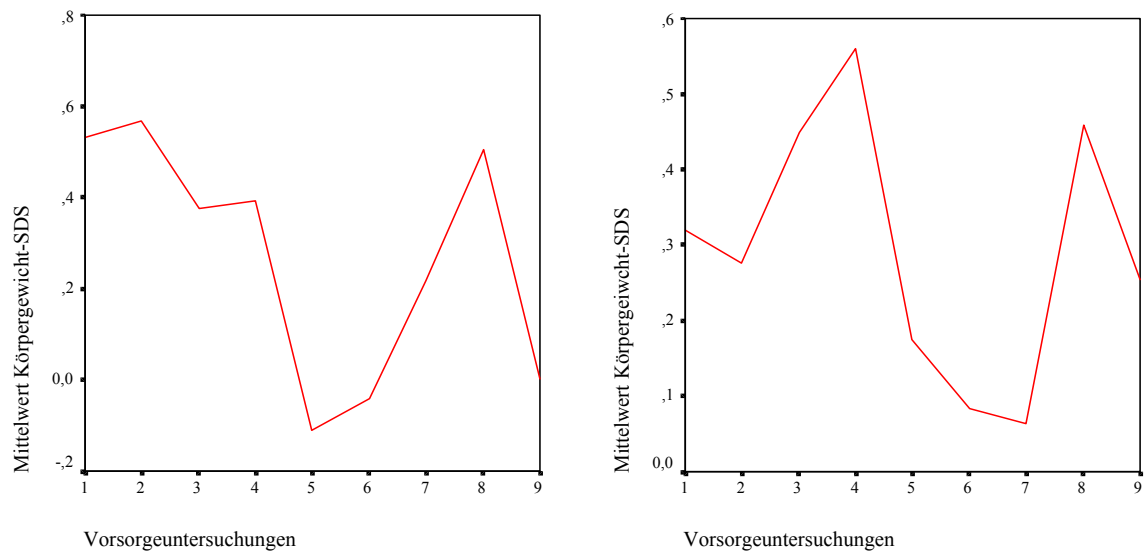
Die SDS-Werte für die Körpergröße der Jungen lagen von der U1 bis zur U8 stets zwischen 0 und +0,6 und somit zwischen der 50. und der 70. Perzentile. Die höchsten Werte wurden zur U4 und U8, die niedrigsten zur U3 und U7 erreicht. Zur U9 sank der SDS-Wert für die Körpergröße der Jungen auf -0,2. Bei den Mädchen wurden negative SDS-Werte für die Körpergröße nur zur U1 registriert (-0,1). Die SDS-Werte stiegen von der U1 bis zur U4 bis auf einen Maximalwert von +0,8 an und fielen zur U9 wieder auf 0 ab. Die Körpergröße der weiblichen Patienten war somit zur U1 am niedrigsten im alters- und geschlechtsbezogenen Vergleich. Während der neun Untersuchungen lag sie zwischen der 40. und der 80. Perzentile.



**Abb. 27: Körpergrößen-SDS der NF1-Jungen.**    **Abb. 28: Körpergrößen-SDS der NF1-Mädchen.**

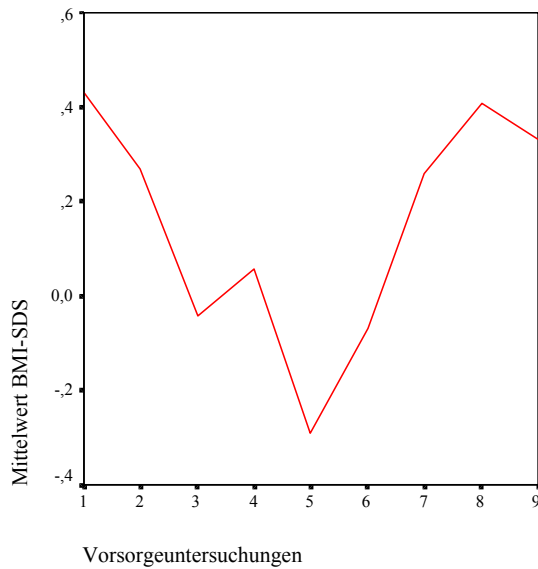
Die SDS-Werte für das Körpergewicht der Jungen schwankten während der ersten fünf Lebensjahre meist im positiven Bereich (zwischen 0 und +0,6), zur U5 sanken sie auf -0,1. Das Körpergewicht der Jungen lag zwischen der 40. und der 70. Perzentile im Verlauf der neun Untersuchungen. Die höchsten Werte wurden zur U1, U2 und U8, die niedrigsten zur U5 und U9 erreicht. Bei den Mädchen lagen die SDS-Werte von der U1 bis zur U9 zwischen 0 und +0,55, dabei wurden die niedrigeren Werte zur U1, U2 und von der U5 bis zur U7, die

höchsten zur U4 und U8 ermittelt. Insgesamt hatten die Mädchen während der ersten fünf Lebensjahre Körpergewichte, die sich zwischen der 50. und der 70. Perzentile befanden.

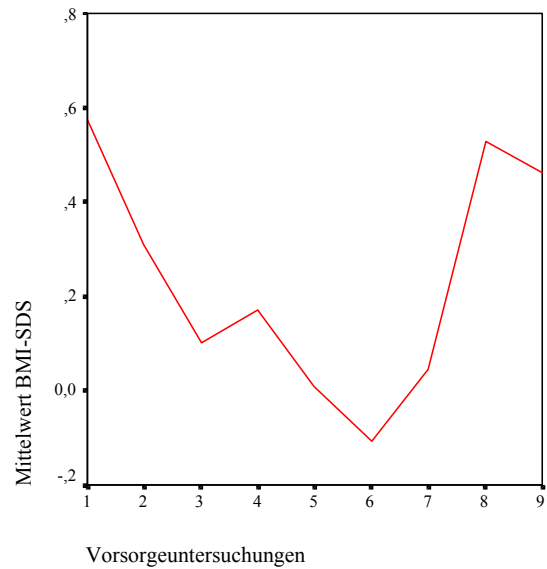


**Abb. 29: Körpergewicht-SDS der NF1-Jungen. Abb. 30: Körpergewicht-SDS der NF1-Mädchen.**

Die SDS-Werte für den BMI spiegeln den Anstieg bzw. den Abfall der Körpergröße und des Körpergewichtes wider, weil sich der BMI aus dem Quotienten des Körpergewichtes und dem Quadrat der Körpergröße errechnet. Einen Anstieg der SDS-Werte für den BMI erhielten wir z.B. zur U8 bei den Jungen und Mädchen, denn das Körpergewicht hatte stärker zugenommen als die Körpergröße im Vergleich zu den Werten der letzten Untersuchungen. Ein starker Abfall der SDS-Werte für den BMI zeigte sich bei den Jungen zur U5 und bei den Mädchen zur U6. Das Körpergewicht war stärker gesunken als die Körpergröße seit der letzten Untersuchung. Die Jungen wiesen zur U1, U2, U4 und von der U7 bis zur U9 positive SDS-Werte für den BMI auf (zwischen +0,05 und +0,4), die entsprechend zwischen der 50. und der 70. Perzentile lagen. Zu den anderen Untersuchungen lagen die SDS-Werte für den BMI zwischen -0,05 und -0,3 (Bereich der 40. bis 50. Perzentile). Die SDS-Werte für den BMI der Mädchen waren nur zur U6 negativ (-0,1), zu den anderen Untersuchungen schwankten sie zwischen 0 und +0,6. Der BMI der Mädchen lag somit während der ersten fünf Lebensjahre zwischen der 40. und der 70. Perzentile. Entsprechend der Definition von Übergewicht und Adipositas anhand der 90. und 97. Perzentile liegen die NF1-Patienten im Mittel nicht in diesem Bereich.



**Abb. 31: BMI-SDS der NF1-Jungen.**

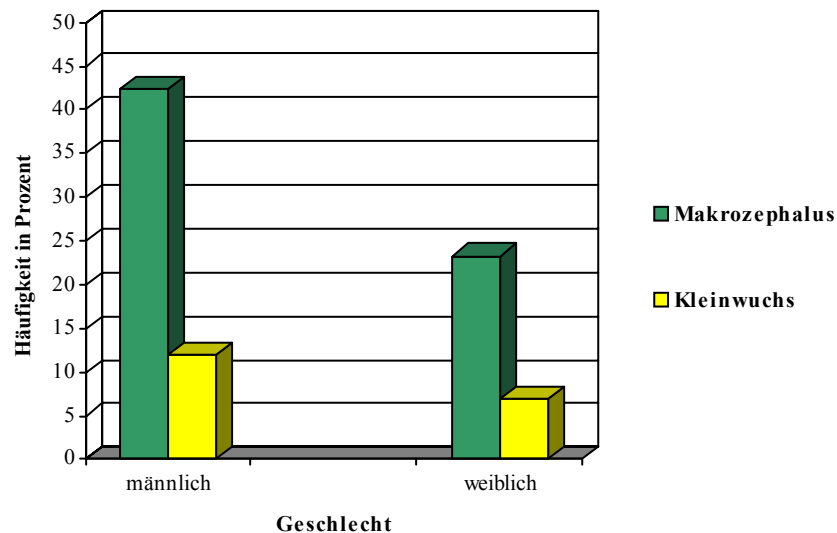


**Abb. 32: BMI-SDS der NF1-Mädchen.**

### 5.2.1.2 Häufigkeit eines Makrozephalus und eines Kleinwuchses

Ein Kopfumfang über der 97. Perzentile und eine Körpergröße unter der 3. Perzentile führten zur Diagnose Makrozephalus bzw. Kleinwuchs (Abb. 33). Ein Kind wurde der Gruppe Makrozephalus bzw. Kleinwuchs nur zugeordnet, wenn der Kopfumfang bei mindestens zwei der letzten Untersuchungen über der 97. Perzentile lag bzw. die Körpergröße unter der 3. Perzentile (Referenzwerte s. Kapitel 4.2.1). Insgesamt konnte bei 42,4% der Jungen und 23,3% der Mädchen ein Makrozephalus diagnostiziert werden. Bei den Jungen war auch ein Kleinwuchs häufiger als bei den Mädchen (11,9% versus 7,0%).

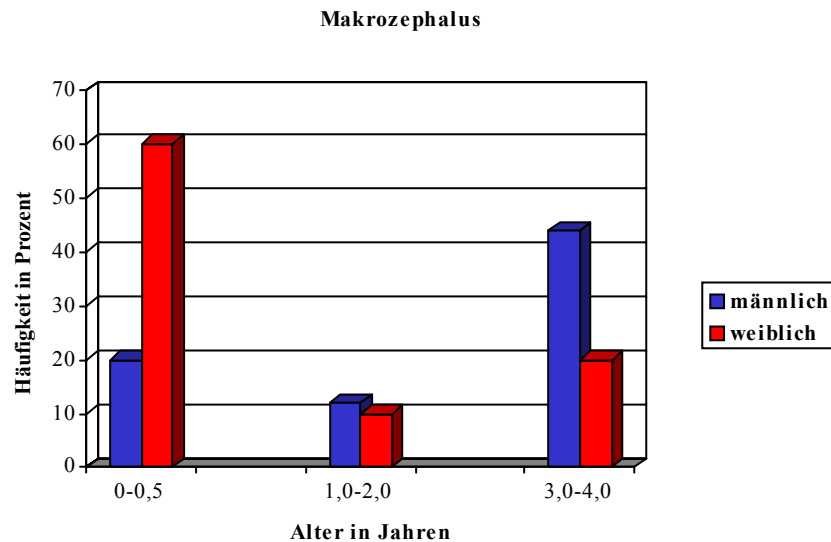




*Abb. 33: Verteilung der anthropometrischen Merkmale.*

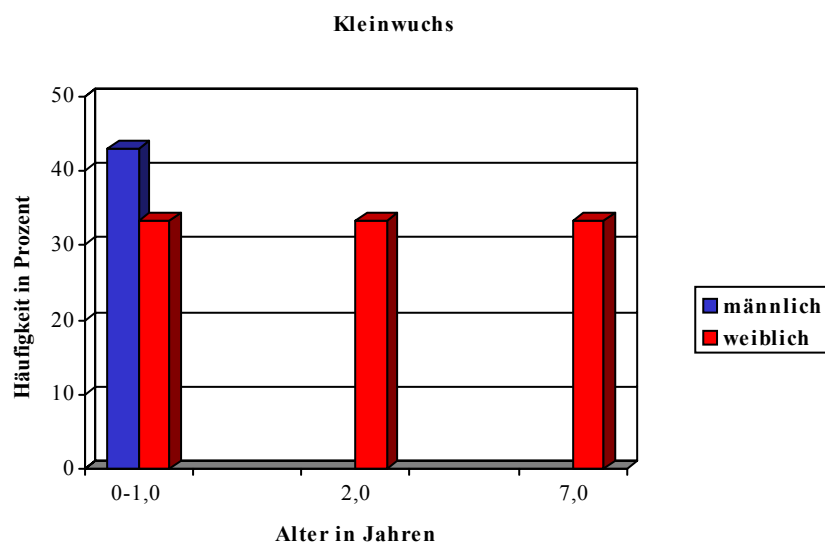
### 5.2.1.3 Das Erstauftreten eines Makrozephalus und eines Kleinwuchses

Bis zum vollendetem 4. Lebensjahr hatten 28 (27,5%) NF1-Patienten einen Kopfumfang, der die Kriterien eines Makrozephalus erfüllte (Abb. 34). Innerhalb des ersten halben Jahres wurden bei fünf Jungen (20%) und sechs Mädchen (60%) erstmals Kopfumfänge über der 97. Perzentile gemessen. Bei weiteren drei Jungen (12%) und einem Mädchen (10%) konnte zwischen dem 1. und dem 2. Lebensjahr ein Makrozephalus neu erfasst werden. Zwischen dem 3. und dem 4. Lebensjahr konnte bei elf Jungen (44%) und zwei Mädchen erstmalig (20%) ein Makrozephalus diagnostiziert werden.



**Abb. 34:** Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstauftretens eines Makrozephalus.

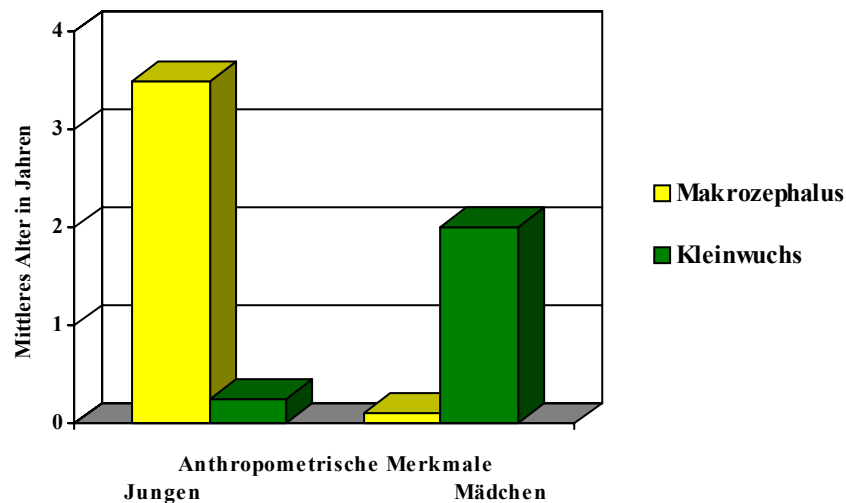
Insgesamt konnte bei sechs (5,9%) Kindern bis zum vollendeten 7. Lebensjahr ein Kleinwuchs diagnostiziert werden (Abb. 35). Mit Vollendung des ersten Lebensjahres hatten drei Jungen (42,9%) und ein Mädchen (33,3%) erstmals eine Körperlänge unter der 3. Perzentile. Je ein Mädchen (je 33,3%) begann mit zwei bzw. sieben Jahren die Kriterien eines Kleinwuchses zu erfüllen.



**Abb. 35:** Verteilung der NF1-Patienten auf die Altersgruppen des Erstauftretens eines Kleinwuchses.

Die Abbildung 36 gibt das Alter der NF1-Patienten beim Auftreten eines Makrozephalus bzw. eines Kleinwuchses wieder. Bei den Jungen trat ein Kleinwuchs im Mittel bereits mit 0,23 Jahren auf. Ein Makrozephalus konnte bei den männlichen Patienten mit 3,5 Jahren festgestellt werden. Die Mädchen zeigten im Durchschnitt früher einen Makrozephalus und

später einen Kleinwuchs als die Jungen (Median=0,1 Jahre bzw. Median=2 Jahre). Außerdem konnte bei den Mädchen ein Makrozephalus vor einem Kleinwuchs diagnostiziert werden.



*Abb. 36: Mittleres Alter der NF1-Patienten beim Auftreten der anthropometrischen Merkmale.*

### **Zusammenfassung:**

Zur Geburt lag das durchschnittliche Körpergewicht der männlichen Patienten mit einem SDS-Wert von 0,55 ca. auf der 69. Perzentile. Ein Körpergewicht unter der 3. Perzentile hatten 1,8%, über der 97. 19,6%. Die Körperlänge der Jungen zur U1 befand sich im Mittel auf der 62. Perzentile. 7,1% von ihnen hatten eine Körperlänge unter der 3. und 14,3% über der 97. Perzentile. Der Kopfumfang entsprach bei jeweils 5,9% der männlichen Patienten dem Bereich unter der 3. bzw. über der 97. Perzentile. Im Verlauf der ersten fünf Lebensjahre neigten die Jungen eher zu einem höheren als zu einem niedrigeren Körpergewicht, ohne dabei im Durchschnitt übergewichtig oder adipös zu sein. 11,9% der Jungen entwickelten einen Kleinwuchs. Er trat im Durchschnitt erstmals in den ersten drei Lebensmonaten auf. Bei 42,2% der männlichen Patienten konnte ein Makrozephalus diagnostiziert werden, im Mittel mit 3,5 Jahren.

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Mädchen lag auf der 60. Perzentile. Unter der 3. Perzentile befanden sich 4,7% und über der 97. 11,6%. Zur U1 entsprach die Körperlänge der Patientinnen im Mittel der 47. Perzentile. Eine Körperlänge unter der 3. bzw. über der 97. Perzentile hatten 2,4% von ihnen. Am ersten Lebenstag verteilten sich die Kopfumfänge der Mädchen auf den Bereich zwischen der 3. und der 97. Perzentile. Auch die Mädchen hatten in ihrer weiteren Entwicklung eine Neigung zu einem höheren Körpergewicht. Durchschnittlich waren sie jedoch nicht übergewichtig oder adipös. Ein Kleinwuchs wurde bei 7% der

weiblichen Patienten festgestellt, im Mittel mit zwei Jahren. Ab der U5 nahm der Anteil der Mädchen mit einem Kopfumfang über der 97. Perzentile zu. Bei 23,3% von ihnen wurde ein Makrozephalus diagnostiziert. Dieser trat im Durchschnitt innerhalb der ersten zwei Monate auf, somit früher als bei den Jungen.

#### 5.2.1.4 Die Dentition

Der normale Durchbruch des ersten Milchzahnes erfolgt im Alter zwischen fünf und acht Monaten (KOLETZKO 2000). Kommt es zur Dentition vor dem vollendeten 5. Lebensmonat, ist das Kind ein sog. Frühzahner. Kinder, die erst nach dem vollendeten 8. Lebensmonat zahnend werden definitionsgemäß als Spätzahner bezeichnet. Die Tabelle 10 gibt das Dentitionsalter der NF1-Patienten wieder. Bei 15 Kindern lagen keine Angaben vor, darunter waren 13 Jungen und zwei Mädchen. Insgesamt konnten 31% der NF1-Patienten als Frühzahner erfasst werden. Zu einer Dentition im Normbereich zwischen dem 5. und dem 8. Monat kam es bei 58,7%. Unter den männlichen Frühzählern (29% der Jungen) bekamen 8,7% den ersten Milchzahn mit drei Monaten, 10,9% mit vier und 8,7% mit viereinhalb Monaten. Von den Mädchen zahnend 34% vor dem vollendetem 5. Monat. Jeweils 2,4% hatten ein Dentitionsalter von drei bzw. dreieinhalb Monaten, 22,0% von vier und 7,3% von viereinhalb Monaten.

**Tab. 10: Alter der NF1-Patienten beim Durchbruch des ersten Milchzahnes**

Dentitionsalter in Monaten	Jungen		Mädchen	
	n	%	n	%
3,0	4	8,7	1	2,4
3,5			1	2,4
4,0	5	10,9	9	22,0
4,5	4	8,7	3	7,3
5,0	9	19,6	6	14,6
5,5	1	2,2	4	9,8
6,0	8	17,4	7	17,1
7,0	5	10,9	2	4,9
8,0	5	10,9	4	9,8
8,5	1	2,2	2	4,9
9,0	1	2,2	1	2,4
9,5			1	2,4
10,0	2	4,3		
11,0	1	2,2		

## 5.2.2 Die Körpergrößen der Eltern der NF1-Patienten

In der Tab. 11 sind die Körpergrößen der Väter und Mütter nach Körperhöhenklassen aufgelistet. Bei acht Vätern und sieben Müttern fehlten die Angaben zur Körpergröße. Fast ein Drittel der Väter war zwischen 176 und 180 cm groß. Ungefähr 70% der Väter hatten eine Körpergröße zwischen 171 und 185 cm. Annähernd 50% der Mütter waren zwischen 161 und 170 cm groß. Im Mittel hatten die Väter der NF1-Patienten eine Körpergröße von 179,6 cm (Standardabweichung 7,59) und die Mütter von 165,8 cm (Standardabweichung 6,77). Zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen lagen für die Körpergrößen Erwachsener noch keine Referenzwerte vor. Deshalb verglichen wir die Körpergrößen der Eltern mit denen 18-jähriger Kinder auf der Basis der Erhebungen von Kromeyer-Hauschild (KROMEYER-HAUSCHILD et al. 2001). Der Mittelwert der Körpergröße der Väter lag auf der 44. Perzentile. Die mittlere Körpergröße der Mütter entsprach der 36. Perzentile. Väter und Mütter der NF1-Patienten waren beide kleiner als die Referenzpopulation. Bei den Müttern war die Abweichung größer als bei den Vätern. Die Standardabweichungen der Körpergrößen der Väter und auch der Mütter lagen im Bereich zwischen der 3. und der 10. Perzentile und gaben keinen Hinweis auf ein Überwiegen eines Klein- oder Hochwuchses unter den Eltern der NF1-Patienten.

**Tab. 11: Körperhöhenklassen der Väter und Mütter**

Körperhöhenklassen in cm	Väter		Mütter	
	n	%	n	%
150-155			6	6,4
156-160			17	17,9
161-165	3	3,3	24	25,3
166-170	9	9,6	23	24,3
171-175	16	17,1	18	19,0
176-180	29	30,8	7	7,4
181-185	19	20,2		
186-190	10	10,7		
191-195	4	4,2		
196-200	4	4,3		

## **5.3 Zusammenhang zwischen morphologischen und anthropometrischen Merkmalen der NF1-Patienten**

Die folgenden Darstellungen in Form von Kreuztabellen, Korrelations-, Regressions- und Varianzanalysen führten wir durch, um Zusammenhänge zwischen den morphologischen und den anthropometrischen Merkmalen mit dem Geschlecht, dem Erbgang, dem Geburtsjahr, den Körperhöhen der Eltern und den Zeitpunkten des Erstauftretens der Merkmale aufzudecken. Weiterhin interessierte uns, ob Wechselwirkungen zwischen diesen Faktoren bestehen und ob z.B. das Geschlecht oder das Vorhandensein eines Merkmals das Risiko für das Auftreten eines anderen erhöhte.

### **5.3.1. Morphologische Merkmale**

#### **5.3.1.1 Vergleich der Häufigkeiten morphologischer Merkmale**

##### **Einfluss von Geschlecht, Erbgang und Dentition auf die morphologischen Merkmale (Tab. 12 bis 15):**

Bei männlichen NF1-Patienten waren kutane/subkutane Neurofibrome, Veränderungen der Wirbelsäule und der peripheren Knochen häufiger ausgeprägt als bei Mädchen.

Es bestand eine Abhängigkeit zwischen dem Erbgang und dem Schweregrad der NF1. Eine Spontanmutation lag häufiger bei einem Schweregrad drei und vier der Erkrankung vor. Ein von NF1 betroffenes Familienmitglied war bei den Graden eins und zwei vermehrt zu finden. Bei NF1-Patienten, die ein Freckling manifestiert hatten bzw. unter den sog. anderen Verhaltensauffälligkeiten litten, lag häufiger eine Spontanmutation vor.

Kinder mit Irisknötchen oder plexiformen Neurofibromen gehörten häufiger zur Gruppe der Frühzahner.

Für die weiteren untersuchten Faktoren ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

**Tab. 12: Vergleich der Häufigkeiten morphologischer Merkmale zwischen den Geschlechtern**

Geschlecht	Kutane/subkutane Neurofibrome		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
männlich	32 (32,2%)	25 (25,3%)	57 (57,6%)
weiblich	15 (15,2%)	27 (27,3%)	42 (42,4%)
<b>Gesamt</b>	47 (47,5%)	52 (52,5%)	99

Chi-Quadrat-Wert=4,046, 2-seitige Signifikanz=0,044

Geschlecht	Wirbelsäulenveränderungen		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
männlich	36 (36,4%)	23 (23,2%)	59 (59,6%)
weiblich	14 (14,1%)	26 (26,3%)	40 (40,4%)
<b>Gesamt</b>	50 (50,5%)	49 (49,5%)	99

Chi-Quadrat-Wert=6,455, 2-seitige Signifikanz=0,011

Geschlecht	Periphere Knochenveränderungen		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
männlich	17 (17,5%)	40 (41,2%)	57 (58,8%)
weiblich	3 (3,1%)	37 (38,1%)	40 (41,2%)
<b>Gesamt</b>	20 (20,6%)	77 (79,4%)	97

Chi-Quadrat-Wert=7,157, 2-seitige Signifikanz=0,007

**Tab. 13: Vergleich der Häufigkeiten des Schweregrades zwischen den Erbgängen**

Erbgang	Schweregrad				Gesamt
	1	2	3	4	
spontan	0	34 (33,3%)	10 (9,8%)	16 (15,7%)	60 (58,8%)
familiär	4 (3,9%)	28 (27,5%)	1 (1,0%)	9 (8,8%)	42 (41,2%)
<b>Gesamt</b>	4 (3,9%)	62 (60,8%)	11 (10,8%)	25 (24,5%)	99

Chi-Quadrat-Wert=11,073, 2-seitige Signifikanz=0,011

**Tab. 14: Vergleich der Häufigkeiten morphologischer Merkmale zwischen den Erbgängen**

Erbgang	Freckling		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
spontan	42 (42,4%)	16 (16,2%)	58 (58,6%)
familiär	21 (21,2%)	20 (20,2%)	41 (41,2%)
<b>Gesamt</b>	63 (63,6%)	36 (36,4%)	99

Chi-Quadrat-Wert=4,663, 2-seitige Signifikanz=0,031

Erbgang	Andere Verhaltensauffälligkeiten		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
spontan	13 (21,3%)	24 (39,3%)	37 (60,7%)
familiär	2 (3,3%)	22 (36,1%)	24 (39,3%)
<b>Gesamt</b>	15 (24,6%)	46 (75,4%)	61

Chi-Quadrat-Wert=5,639, 2-seitige Signifikanz=0,018

**Tab. 15: Vergleich der Häufigkeiten morphologischer Merkmale zwischen dem Dentitionsalter**

	Irisknötchen		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
<b>Frühzahner</b>	16 (19,0%)	9 (10,7%)	25 (29,8%)
<b>kein Frühzahner</b>	19 (22,6%)	40 (47,6%)	59 (70,2%)
<b>Gesamt</b>	35 (41,7%)	49 (58,3%)	84

Chi-Quadrat-Wert=7,304, 2-seitige Signifikanz=0,007

	Plexiforme Neurofibrome		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
<b>Frühzahner</b>	13 (15,3%)	11 (12,9%)	24 (28,2%)
<b>kein Frühzahner</b>	18 (21,2%)	43 (50,6%)	61 (71,8%)
<b>Gesamt</b>	31 (36,5%)	54 (63,5%)	85

Chi-Quadrat-Wert=4,520, 2-seitige Signifikanz=0,034

**Gegenseitiger Einfluss der morphologischen Merkmale (Tab. 16 bis 25):**

In den Tabellen 16 bis 19 sind die signifikanten Ergebnisse für die NF1-Hauptmerkmale, in den Tabellen 20 bis 25 für die NF1-Nebenmerkmale dargestellt.

Irisknötchen und Gliome der Sehbahn traten häufig zusammen mit einem sog. Freckling auf.

Kutane/subkutane Neurofibrome waren im Zusammenhang mit Irisknötchen und plexiformen Neurofibromen häufiger zu finden.

Wirbelsäulenveränderungen waren häufiger mit kutanen/subkutanen Neurofibromen vergesellschaftet.

NF1-Patienten mit plexiformen Neurofibromen und Gliomen der Sehbahn hatten häufiger Irisknötchen manifestiert.

Wirbelsäulenveränderungen waren häufig bei NF1-Patienten mit kutanen/subkutanen Neurofibromen, Irisknötchen und Wirbelsäulenveränderungen ausgeprägt.

**Tab. 16: Vergleich der Häufigkeiten zwischen den NF1-Hauptmerkmalen I**

Freckling	Irisknötchen		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
<b>vorhanden</b>	28 (31,8%)	29 (33,0%)	57 (64,8%)
<b>nicht vorhanden</b>	8 (9,1%)	23 (26,1%)	31 (35,2%)
<b>Gesamt</b>	36 (40,9%)	52 (59,1%)	88

Chi-Quadrat-Wert=4,516, 2-seitige Signifikanz=0,034

Freckling	Sehbahnbeteiligung		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
<b>vorhanden</b>	22 (22,7%)	39 (40,2%)	61 (62,9%)
<b>nicht vorhanden</b>	6 (6,2%)	30 (30,9%)	36 (37,1%)
<b>Gesamt</b>	28 (28,9%)	69 (71,1%)	97

Chi-Quadrat-Wert=4,149, 2-seitige Signifikanz=0,042



**Tab. 17: Vergleich der Häufigkeiten zwischen den NF1-Hauptmerkmalen II**

<b>Kutane/subkutane Neurofibrome</b>	<b>Irisknötchen</b>		<b>Gesamt</b>
	<b>vorhanden</b>	<b>nicht vorhanden</b>	
<b>vorhanden</b>	22 (25,3%)	20 (23,0%)	42 (48,3%)
<b>nicht vorhanden</b>	14 (16,1%)	31 (35,6%)	45 (51,7%)
<b>Gesamt</b>	36 (41,4%)	51 (58,6%)	87

Chi-Quadrat-Wert=4,052, 2-seitige Signifikanz=0,044

<b>Kutane/subkutane Neurofibrome</b>	<b>Plexiforme Neurofibrome</b>		<b>Gesamt</b>
	<b>vorhanden</b>	<b>nicht vorhanden</b>	
<b>vorhanden</b>	21 (23,9%)	19 (21,6%)	40 (45,5%)
<b>nicht vorhanden</b>	10 (11,4%)	38 (43,2%)	48 (54,5%)
<b>Gesamt</b>	31 (35,2%)	57 (64,8%)	88

Chi-Quadrat-Wert=9,589, 2-seitige Signifikanz=0,002

**Tab. 18: Vergleich der Häufigkeiten zwischen den NF1-Hauptmerkmalen III**

<b>Irisknötchen</b>	<b>Plexiforme Neurofibrome</b>		<b>Gesamt</b>
	<b>vorhanden</b>	<b>nicht vorhanden</b>	
<b>vorhanden</b>	18 (22,0%)	14 (17,1%)	32 (39,0%)
<b>nicht vorhanden</b>	10 (12,2%)	40 (48,8%)	50 (61,0%)
<b>Gesamt</b>	28 (34,1%)	54 (65,9%)	82

Chi-Quadrat-Wert=11,402, 2-seitige Signifikanz=0,001

<b>Irisknötchen</b>	<b>Sehbahnbeteiligung</b>		<b>Gesamt</b>
	<b>vorhanden</b>	<b>nicht vorhanden</b>	
<b>vorhanden</b>	20 (22,5%)	17 (19,1%)	37 (41,6%)
<b>nicht vorhanden</b>	6 (6,7%)	46 (51,7%)	52 (58,4%)
<b>Gesamt</b>	26 (29,2%)	63 (70,8%)	89

Chi-Quadrat-Wert=18,896, 2-seitige Signifikanz=0,000

**Tab. 19: Vergleich der Häufigkeiten zwischen den NF1-Hauptmerkmalen IV**

<b>Wirbelsäulen- veränderungen</b>	<b>Kutane/subkutane Neurofibrome</b>		<b>Gesamt</b>
	<b>vorhanden</b>	<b>nicht vorhanden</b>	
<b>vorhanden</b>	30 (30,9%)	20 (20,6%)	50 (51,5%)
<b>nicht vorhanden</b>	17 (17,5%)	30 (30,6%)	47 (48,5%)
<b>Gesamt</b>	47 (48,5%)	50 (51,5%)	97

Chi-Quadrat-Wert=5,508, 2-seitige Signifikanz=0,019

<b>Wirbelsäulen- veränderungen</b>	<b>Irisknötchen</b>		<b>Gesamt</b>
	<b>vorhanden</b>	<b>nicht vorhanden</b>	
<b>vorhanden</b>	23 (26,1%)	21 (23,9%)	44 (50,0%)
<b>nicht vorhanden</b>	13 (14,8%)	31 (35,2%)	44 (50,0%)
<b>Gesamt</b>	36 (40,9%)	52 (59,1%)	88

Chi-Quadrat-Wert=4,701, 2-seitige Signifikanz=0,030

<b>Wirbelsäulen- veränderungen</b>	<b>Periphere Knochenveränderungen</b>		<b>Gesamt</b>
	<b>vorhanden</b>	<b>nicht vorhanden</b>	
<b>vorhanden</b>	16 (16,5%)	33 (34,0%)	49 (50,5%)
<b>nicht vorhanden</b>	4 (4,1%)	44 (45,4%)	48 (49,5%)
<b>Gesamt</b>	20 (20,6%)	77 (79,4%)	97

Chi-Quadrat-Wert=8,762, 2-seitige Signifikanz=0,003

Im folgenden wird auf die Zusammenhänge in der Entwicklung der Motorik, der Sprache, der Konzentrationsfähigkeit und der Ausprägung von Verhaltensauffälligkeiten eingegangen.

Störungen der Feinmotorik traten häufiger bei bestehenden Störungen der Grobmotorik, Lernschwierigkeiten, einer verzögerten Sprachentwicklung, Impulsivität, Unaufmerksamkeit und anderen Verhaltensauffälligkeiten auf.

NF1-Patienten mit Störungen der Grobmotorik, einer verzögerten Sprachentwicklung, Hyperaktivität, Ablenkbarkeit, Impulsivität, Unaufmerksamkeit oder anderen Verhaltensauffälligkeiten zeigten häufiger auch Lernschwierigkeiten.

Grobmotorische Störungen oder Impulsivität gingen häufiger der Sprachentwicklungsverzögerung voraus.

NF1-Patienten litten häufiger unter Ablenkbarkeit, wenn bereits Hyperaktivität, Impulsivität, Unaufmerksamkeit oder andere Verhaltensauffälligkeiten ausgeprägt waren.

Hyperaktivität oder andere Verhaltensauffälligkeiten waren häufiger beim Auftreten von Impulsivität vorhanden.

Unaufmerksamkeit trat häufiger auf, wenn die NF1-Patienten bereits über eine verzögerte Sprachentwicklung, Hyperaktivität, Impulsivität oder andere Verhaltensauffälligkeiten klagten.

**Tab. 20: Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Teilleistungsstörungen I**

Störung Feinmotorik	Störung Grobmotorik		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	49 (51,6%)	21 (22,1%)	70 (73,7%)
nicht vorhanden	3 (3,2%)	22 (23,2%)	25 (26,3%)
<b>Gesamt</b>	52 (54,7%)	43 (45,3%)	95

Chi-Quadrat-Wert=25,012, 2-seitige Signifikanz=0,000

Störung Feinmotorik	Lernschwierigkeiten		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	50 (58,1%)	13 (15,1%)	63 (73,3%)
nicht vorhanden	10 (11,6%)	13 (15,1%)	23 (26,7%)
<b>Gesamt</b>	60 (69,8%)	26 (30,2%)	86

Chi-Quadrat-Wert=10,288, 2-seitige Signifikanz=0,001

Störung Feinmotorik	Verzögerte Sprachentwicklung		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	50 (52,6%)	21 (22,1%)	71 (74,7%)
nicht vorhanden	9 (9,5%)	15 (15,8%)	24 (25,3%)
<b>Gesamt</b>	59 (62,1%)	36 (37,9%)	95

Chi-Quadrat-Wert=8,261, 2-seitige Signifikanz=0,004

Störung Feinmotorik	Impulsivität		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	38 (41,8%)	29 (31,9%)	67 (73,6%)
nicht vorhanden	7 (7,7%)	17 (18,7%)	24 (26,3%)
<b>Gesamt</b>	45 (49,5%)	46 (50,5%)	91

Chi-Quadrat-Wert=5,365, 2-seitige Signifikanz=0,021

Störung Feinmotorik	Unaufmerksamkeit		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	48 (51,6%)	21 (22,6%)	69 (74,2%)
nicht vorhanden	11 (11,8%)	13 (14,0%)	24 (25,8%)
<b>Gesamt</b>	59 (63,4%)	34 (36,6%)	93

Chi-Quadrat-Wert=4,324, 2-seitige Signifikanz=0,038

Störung Feinmotorik	Andere Verhaltensauffälligkeiten		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	14 (23,0%)	31 (50,8%)	45 (73,8%)
nicht vorhanden	1 (1,6%)	15 (24,6%)	16 (26,2%)
<b>Gesamt</b>	15 (24,6%)	46 (75,4%)	61

Chi-Quadrat-Wert=3,934, 2-seitige Signifikanz=0,047

**Tab. 21: Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Teilleistungsstörungen II**

Lernschwierigkeiten	Störung Grobmotorik		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	36 (42,4%)	23 (27,1%)	59 (69,4%)
nicht vorhanden	8 (9,4%)	18 (21,2%)	26 (30,6%)
<b>Gesamt</b>	44 (51,8%)	41 (48,2%)	85

Chi-Quadrat-Wert=6,613, 2-seitige Signifikanz=0,010

Lernschwierigkeiten	Verzögerte Sprachentwicklung		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	41 (47,1%)	20 (23,0%)	61 (70,1%)
nicht vorhanden	10 (11,5%)	16 (18,4%)	26 (29,9%)
<b>Gesamt</b>	51 (58,6%)	36 (41,4%)	87

Chi-Quadrat-Wert=6,213, 2-seitige Signifikanz=0,013

Lernschwierigkeiten	Hyperaktivität		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	17 (21,3%)	37 (46,3%)	54 (67,5%)
nicht vorhanden	0	26 (32,5%)	26 (32,5%)
<b>Gesamt</b>	17 (21,3%)	63 (78,8%)	80

Chi-Quadrat-Wert=10,394, 2-seitige Signifikanz=0,001

Lernschwierigkeiten	Ablenkbarkeit		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	47 (55,3%)	12 (14,1%)	59 (69,4%)
nicht vorhanden	10 (11,8%)	16 (18,8%)	26 (30,6%)
<b>Gesamt</b>	57 (67,1%)	28 (32,9%)	85

Chi-Quadrat-Wert=13,867, 2-seitige Signifikanz=0,000

Lernschwierigkeiten	Impulsivität		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	33 (40,2%)	23 (28,0%)	56 (68,3%)
nicht vorhanden	6 (7,3%)	20 (24,4%)	26 (31,7%)
<b>Gesamt</b>	39 (47,6%)	43 (52,4%)	82

Chi-Quadrat-Wert=9,151, 2-seitige Signifikanz=0,002

Lernschwierigkeiten	Unaufmerksamkeit		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	46 (54,1%)	13 (15,3%)	59 (69,4%)
nicht vorhanden	9 (10,6%)	17 (20,0%)	26 (30,6%)
<b>Gesamt</b>	55 (64,7%)	30 (35,3%)	85

Chi-Quadrat-Wert=14,851, 2-seitige Signifikanz=0,000

**Tab. 21 Fortsetzung: Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Teilleistungsstörungen II**

Lernschwierigkeiten	Andere Verhaltensauffälligkeiten		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	14 (25,0%)	23 (41,1%)	37 (66,1%)
nicht vorhanden	1 (1,8%)	18 (32,1%)	19 (33,9%)
<b>Gesamt</b>	15 (26,8%)	41 (73,2%)	56

Chi-Quadrat-Wert=6,792, 2-seitige Signifikanz=0,009

**Tab. 22: Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Teilleistungsstörungen III**

Verzögerte Sprachentwicklung	Störung Grobmotorik		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	42 (44,7%)	16 (17,0%)	58 (61,7%)
nicht vorhanden	10 (10,6%)	26 (27,7%)	36 (38,3%)
<b>Gesamt</b>	52 (55,3%)	42 (44,7%)	94

Chi-Quadrat-Wert=17,905, 2-seitige Signifikanz=0,000

Verzögerte Sprachentwicklung	Impulsivität		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	33 (36,3%)	22 (24,2%)	55 (60,4%)
nicht vorhanden	12 (13,2%)	24 (26,4%)	36 (39,6%)
<b>Gesamt</b>	45 (49,5%)	46 (50,5%)	91

Chi-Quadrat-Wert=6,190, 2-seitige Signifikanz=0,013

**Tab. 23: Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Teilleistungsstörungen IV**

Ablenkbarekeit	Hyperaktivität		Gesamt
	Vorhanden	nicht vorhanden	
<b>vorhanden</b>	16 (17,8%)	44 (48,9%)	60 (66,7%)
<b>nicht vorhanden</b>	2 (2,2%)	28 (31,1%)	30 (33,3%)
<b>Gesamt</b>	18 (20,0%)	72 (80,0%)	90

Chi-Quadrat-Wert=5,000, 2-seitige Signifikanz=0,025

Ablenkbarekeit	Impulsivität		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
<b>vorhanden</b>	40 (44,0%)	21 (23,1%)	61 (67,0%)
<b>nicht vorhanden</b>	5 (5,5%)	25 (27,5%)	30 (33,0%)
<b>Gesamt</b>	45 (49,5%)	46 (50,5%)	91

Chi-Quadrat-Wert=19,243, 2-seitige Signifikanz=0,000

Ablenkbarekeit	Unaufmerksamkeit		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
<b>vorhanden</b>	53 (57,6%)	9 (9,8%)	62 (67,4%)
<b>nicht vorhanden</b>	5 (5,4%)	25 (27,2%)	30 (32,6%)
<b>Gesamt</b>	58 (63,0%)	34 (37,0%)	92

Chi-Quadrat-Wert=41,095, 2-seitige Signifikanz=0,000

Ablenkbarekeit	Andere Verhaltensauffälligkeiten		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
<b>vorhanden</b>	14 (23,0%)	24 (39,3%)	38 (62,3%)
<b>nicht vorhanden</b>	1 (1,6%)	22 (36,1%)	23 (37,7%)
<b>Gesamt</b>	15 (24,6%)	46 (75,4%)	61

Chi-Quadrat-Wert=8,158, 2-seitige Signifikanz=0,004

**Tab. 24: Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Teilleistungsstörungen V**

Impulsivität	Hyperaktivität		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
<b>vorhanden</b>	14 (15,9%)	28 (31,8%)	42 (47,7%)
<b>nicht vorhanden</b>	3 (3,4%)	43 (48,9%)	46 (52,3%)
<b>Gesamt</b>	17 (19,3%)	71 (80,7%)	88

Chi-Quadrat-Wert=10,126, 2-seitige Signifikanz=0,001

Impulsivität	Andere Verhaltensauffälligkeiten		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
<b>vorhanden</b>	11 (18,3%)	15 (25,0%)	26 (43,3%)
<b>nicht vorhanden</b>	3 (5,0%)	31 (51,7%)	34 (56,7%)
<b>Gesamt</b>	14 (23,3%)	46 (76,7%)	60

Chi-Quadrat-Wert=10,126, 2-seitige Signifikanz=0,001

**Tab. 25 Vergleich der Häufigkeiten zwischen den Teilleistungsstörungen VI**

Unaufmerksamkeit	Verzögerte Sprachentwicklung		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	41 (43,6%)	19 (20,2%)	60 (63,8%)
nicht vorhanden	16 (17,0%)	18 (19,1%)	34 (36,2%)
<b>Gesamt</b>	57 (60,6%)	37 (39,4%)	94

Chi-Quadrat-Wert=4,115, 2-seitige Signifikanz=0,042

Unaufmerksamkeit	Hyperaktivität		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	15 (16,9%)	40 (44,9%)	55 (61,8%)
nicht vorhanden	2 (2,2%)	32 (36,0%)	34 (38,2%)
<b>Gesamt</b>	17 (19,1%)	72 (80,9%)	89

Chi-Quadrat-Wert=6,221, 2-seitige Signifikanz=0,013

Unaufmerksamkeit	Impulsivität		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	38 (41,8%)	19 (20,9%)	57 (62,6%)
nicht vorhanden	7 (7,7%)	27 (29,7%)	34 (37,4%)
<b>Gesamt</b>	45 (49,5%)	46 (50,5%)	91

Chi-Quadrat-Wert=18,089, 2-seitige Signifikanz=0,000

Unaufmerksamkeit	Andere Verhaltensauffälligkeiten		Gesamt
	vorhanden	nicht vorhanden	
vorhanden	14 (23,0%)	21 (34,4%)	35 (57,4%)
nicht vorhanden	1 (1,6%)	25 (41,0%)	26 (42,6%)
<b>Gesamt</b>	15 (24,6%)	46 (75,4%)	61

Chi-Quadrat-Wert=10,516, 2-seitige Signifikanz=0,001

### **Einfluss des Geschlechts auf das Erstauftreten der morphologischen Merkmale (Tab. 26 und 27, s. auch Kapitel 5.1.2):**

Wir untersuchten, ob das Geschlechts einen Einfluss auf den Zeitpunkt der Manifestation der NF1-Merkmale hatte und ob ein Zusammenhang zwischen dem Erstauftreten der verschiedenen Symptome bestand. Im männlichen Geschlecht traten die kutanen/subkutanen Neurofibrome häufiger erstmals zu einem späteren Zeitpunkt auf, wobei 77,7% der Jungen dieses Merkmal zwischen dem 10. und dem 16. Lebensjahr ausprägten.

Traten periphere Knochenfehlbildungen frühzeitig auf, so waren Jungen häufiger davon betroffen. 80% der Jungen manifestierten diese Veränderungen bereits in den ersten vier Lebensmonaten, weitere 20% zwischen dem 17. Monat und dem 12. Lebensjahr. Bei einem Mädchen, das Angaben zum Zeitpunkt des Auftretens der Knochenveränderungen machte, traten diese im Alter von elf Monaten auf.

Die Zeitpunkte des Erstauftretens der Café-au-lait-Flecken und der Veränderungen der Wirbelsäule zeigten Abhängigkeiten voneinander. Bei 43,9% der Patienten waren Café-au-

lait-Flecken bereits zur Geburt sichtbar. Jeder dieser Patienten zeigte auch ein frühzeitiges Auftreten der Wirbelsäulenveränderungen (zwischen dem ersten und dem siebten Lebensjahr). Bei den anderen 56,1% der Patienten wurden Veränderungen der Wirbelsäule erstmals zwischen dem 9. und dem 13. Lebensjahr beobachtet.

**Tab. 26: Vergleich der Häufigkeiten des Erstauftretens der NF1-Merkmale zwischen den Geschlechtern**

Erstaufreten kutaner/subkutaner Neurofibrome in Wochen	Geschlecht		Gesamt
	männlich	weiblich	
52	0	1	1
78	1	0	1
156	1	1	2
208	3	0	3
260	0	1	1
312	0	2	2
364	1	1	2
468	0	1	1
520	5	0	5
572	1	0	1
624	1	4	5
676	1	1	2
728	11	1	12
832	2	0	2
<b>Gesamt</b>	<b>27</b>	<b>13</b>	<b>40</b>

Chi-Quadrat-Wert=25,337, 2-seitige Signifikanz=0,021

Erstaufreten peripherer Knochen- veränderungen in Wochen	Geschlecht		Gesamt
	männlich	weiblich	
0	7	0	7
16	1	0	1
48	0	1	1
72	1	0	1
624	1	0	1
<b>Gesamt</b>	<b>10</b>	<b>1</b>	<b>11</b>

Chi-Quadrat-Wert=11,000, 2-seitige Signifikanz=0,027



**Tab. 27: Vergleich der Häufigkeiten des Erstauftretens der Café-au-lait-Flecken und der Wirbelsäulenveränderungen**

Erstauftreten Café-au-lait- Flecken in Wochen	Erstauftreten Wirbelsäulenveränderungen in Wochen													Gesamt
	52	78	104	156	182	208	260	312	364	468	520	572	676	
0	3	1	2	0	2	1	6	2	1	0	0	0	0	18
1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
8	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2
9	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
12	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
14	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
24	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
52	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
104	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
156	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
208	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
312	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
<b>Gesamt</b>	4	5	5	2	3	4	7	5	2	1	1	1		41

### 5.3.1.2 Zusammenhänge zwischen den morphologischen Merkmalen

Um den Zusammenhang zwischen den dichotomen Merkmalen (Symptom vorhanden/nicht vorhanden) und ihren Einflussfaktoren zu bestimmen, führten wir eine logistische Regressionsanalyse aus. Wurde mehr als ein unabhängiger Faktor aufgenommen, so wählten wir im SPSS-Programm die Methode „schrittweise rückwärts“, sonst „Einschluss“. Für die logistischen Regressionsanalysen erfolgt die Darstellung der Ergebnisse in den Tabellen 28 bis 30 mit Angabe der Odds ratio und des 95 % Konfidenzintervalls sowie des Signifikanzniveaus.

#### **Zusammenhang zwischen Geschlecht, Erbgang und Dentition sowie den morphologischen Merkmalen (Tab. 28):**

Es wurde geprüft, ob das Geschlecht einen Einfluss auf das Auftreten der kutanen/subkutanen Neurofibrome, der Veränderungen der Wirbelsäule und der peripheren Knochen hat.

Männliche NF1-Patienten unserer Stichprobe hatten ein signifikant höheres Risiko, kutane/subkutane Neurofibrome auszubilden und Veränderungen der Wirbelsäule bzw. Fehlbildungen der peripheren Knochen zu entwickeln.

Bei den Merkmalen Freckling und den nicht näher unterteilten Verhaltensauffälligkeiten ging der Erbmodus als Faktor ein. Kinder unserer Untersuchung, die an NF1 aufgrund einer Spontanmutation erkrankt waren, prägten häufiger ein Freckling aus und zeigten diese Verhaltensauffälligkeiten. Gab es bereits von der NF1 betroffene Familienmitglieder, so wurde meist nur der Schweregrad eins oder zwei erreicht.

Weiterhin untersuchten wir den Einfluss des Dentitionsalters auf die Ausprägung der Irisknötchen und der plexiformen Neurofibrome. Gehörten die Kinder zur Gruppe der Frühzahner, so hatten sie ein signifikant höheres Risiko, Irisknötchen oder plexiforme Neurofibrome zu manifestieren.

**Tab. 28: Odds ratios mit 95 % Konfidenzintervall für den Einfluss des Geschlechts, des Erbgangs und der Dentition auf die Ausprägung der morphologischen Merkmale**

<b>Merkmal</b>	<b>Signifikante Einflussfaktoren</b>	<b>Odds ratios (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
Kutane/subkutane Neurofibrome	Geschlecht	2,304 (1,015-5,230)	0,046
Wirbelsäulenveränderungen	Geschlecht	2,907 (1,262-6,694)	0,012
Periphere Knochenfehlbildungen	Geschlecht	5,241 (1,420-19,351)	0,013
Freckling	Erbgang	2,500 (1,079-5,794)	0,033
Andere Verhaltensauffälligkeiten	Erbgang	5,958 (1,206-29,426)	0,029
Irisknötchen	Frühzahner	3,743 (1,401-9,996)	0,008
Plexiforme Neurofibrome	Frühzahner	2,823 (1,067-7,473)	0,037

### **Zusammenhang zwischen den NF1-Hauptmerkmalen (Tab. 29):**

Wir prüften, ob die Merkmale Irisknötchen und Gliome der Sehbahn einen Einfluss auf die Manifestation eines Freckling haben. Patienten, die eine Beteiligung der Sehbahn aufwiesen, zeigten häufiger ein Freckling.

Beim Merkmal kutane/subkutane Neurofibrome gingen das Vorhandensein der Irisknötchen, der plexiformen Neurofibrome und der Wirbelsäulenveränderungen als Faktoren ein. Das Vorhandensein von plexiformen Neurofibromen war ein Risikofaktor für das Auftreten von kutanen/subkutanen Neurofibromen.

Als zu untersuchende Einflussfaktoren auf die Ausbildung von Irisknötchen wählten wir plexiforme Neurofibrome, Gliome der Sehbahn und Veränderungen der Wirbelsäule. Sowohl die Manifestation von plexiformen Neurofibromen, als auch eine Sehbahnbeteiligung hatten einen signifikanten Einfluss auf die Ausprägung von Irisknötchen.

Außerdem untersuchten wir den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Veränderungen der Wirbelsäule und der peripheren Knochen. Kinder, die Veränderungen an peripheren Knochen zeigten, entwickelten eher Auffälligkeiten der Wirbelsäule.

**Tab. 29: Odds ratios mit 95 % Konfidenzintervall für den gegenseitigen Einfluss der NF1-Hauptmerkmale**

<b>Merkmal</b>	<b>Signifikante Einflussfaktoren</b>	<b>Odds ratios (95% Konfidenzintervall)</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
Freckling	Sehbahnbeteiligung	3,937 (1,210-12,810)	0,023
Kutane/subkutane Neurofibrome	Plexiforme Neurofibrome	4,228 (1,532-11,670)	0,005
Irisknötchen	Plexiforme Neurofibrome	6,323 (2,000-19,986)	0,002
Irisknötchen	Sehbahnbeteiligung	7,792 (2,237-27,143)	0,001
Wirbelsäulenveränderungen	Periphere Knochenfehlbildungen	5,333 (1,631-17,443)	0,006

### **Zusammenhang zwischen den Teilleistungsstörungen (Tab. 30):**

Es wurde geprüft, ob feinmotorische Störungen, Lernschwierigkeiten und eine verzögerte Sprachentwicklung einen Einfluss auf das Auftreten grobmotorischer Störungen haben. Ein Kind litt häufiger unter Störungen der Grobmotorik, wenn es auch im Bereich der Feinmotorik Defizite aufwies und die Entwicklung der Sprache verzögert eingesetzt hatte.

Als Faktoren in die Analyse der Ausprägung von feinmotorischen Störungen gingen Lernschwierigkeiten, eine verzögerte Sprachentwicklung, Impulsivität, Unaufmerksamkeit und andere Verhaltensauffälligkeiten ein. Das Auftreten der feinmotorischen Störungen war seltener bei Kindern zu finden, die eine verzögerte Sprachentwicklung aufwiesen oder unter Unaufmerksamkeit litten.

Wir untersuchten den Einfluss einer verzögerten Sprachentwicklung, Hyperaktivität, Ablenkbarkeit, Impulsivität, Unaufmerksamkeit sowie anderen Verhaltensauffälligkeiten auf die Manifestation der Lernschwierigkeiten. Eine verstärkte Unaufmerksamkeit der Patienten führte bei ihnen zu einem eniedrigeren Risiko für das Auftreten von Lernschwierigkeiten.

In die Analyse einer verzögerten Sprachentwicklung gingen Impulsivität und Unaufmerksamkeit ein, in die der Hyperaktivität zusätzlich die Ablenkbarkeit. Besonders

impulsive Kinder fingen seltener verspätet an zu sprechen und waren weniger von Hyperaktivität betroffen.

Der Einfluss von Impulsivität, Unaufmerksamkeit und anderen Verhaltensauffälligkeiten auf das Merkmal Ablenkbarkeit wurde analysiert. Über eine erhöhte Ablenkbarkeit ihres Kindes klagten Eltern seltener, wenn das Kind bereits durch Impulsivität oder Unaufmerksamkeit auffiel.

Die Merkmale Unaufmerksamkeit und andere Verhaltensauffälligkeiten wurden auf einen Zusammenhang mit Impulsivität geprüft. Unaufmerksame Patienten litten seltener unter Impulsivität.

Als Faktor in die Analyse der Unaufmerksamkeit gingen die nicht näher bezeichneten Verhaltensauffälligkeiten ein. Wurden bei den Kindern weitere nicht näher bezeichnete Verhaltensauffälligkeiten beobachtet, so waren die Kinder seltener unaufmerksam.

**Tab. 30: Odds ratios mit 95 % Konfidenzintervall für den gegenseitigen Einfluss der Teilleistungsstörungen**

Abhängiges Merkmal	Einflussfaktoren	Odds ratios (95% Konfidenzintervall)	Signifikanzniveau
Grobmotorik	Feinmotorik	10,339 (2,584-41,362)	0,001
Grobmotorik	Verzögerte Sprachentwicklung	5,353 (1,857-15,435)	0,002
Feinmotorik	Verzögerte Sprachentwicklung	0,238 (0,057-0,996)	0,049
Feinmotorik	Unaufmerksamkeit	0,123 (0,028-0,545)	0,006
Lernschwierigkeiten	Unaufmerksamkeit	0,117 (0,028-0,481)	0,003
Verzögerte Sprachentwicklung	Impulsivität	0,333 (0,139-,802)	0,014
Hyperaktivität	Impulsivität	0,140 (0,037-0,530)	0,004
Ablenkbarkeit	Impulsivität	0,069 (0,007-0,686)	0,022
Ablenkbarkeit	Unaufmerksamkeit	0,075 (0,015-0,383)	0,002
Impulsivität	Unaufmerksamkeit	0,035 (0,007-0,175)	0,000
Unaufmerksamkeit	Andere Verhaltensauffälligkeiten	0,060 (0,007-0,495)	0,009

### 5.3.2 Anthropometrische Merkmale

Wir untersuchten mit Hilfe der univariaten Varianzanalyse einerseits den Einfluss des Geschlechts, des Alters und des Geburtsjahres der NF1-Patienten auf das Körpergewicht, die Körpergröße und den Kopfumfang während der ersten fünf Lebensjahre. Andererseits überprüften wir, ob die Körperhöhe der Eltern, der Durchbruch des ersten Milchzahnes oder der Schweregrad der NF1 und bestimmte Merkmale (Veränderungen der Wirbelsäule, der peripheren Knochen, ein Makrozephalus oder ein Kleinwuchs) sowie die Zeitpunkte deren Erstauftretens die körperliche Entwicklung der NF1-Patienten beeinflussten.

Die Tabelle 31 zeigt die typische Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der anthropometrischen Merkmale. Das Geburtsjahr der NF1-Patienten hatte keinen Einfluss auf das Körpergewicht, die Körpergröße oder den Kopfumfang.

**Tab. 31: Einfluss von Geschlecht und Alter der NF1-Patienten auf Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang**

Merkmale	R <sup>2</sup>	Faktoren	
		Geschlecht	Alter
Körpergewicht	0,956	**	***
Körpergröße	0,971	**	***
Kopfumfang	0,966	***	***

Signifikanzniveaus: \*\*= 0,01; \*\*\*= 0,00

Von den untersuchten anthropometrischen Merkmalen (Tab. 32) hatte die Körperhöhe der Mutter den größten Einfluss auf die körperliche Entwicklung der NF1-Patienten in den ersten fünf Lebensjahren (v.a. auf die Körpergröße und das Körpergewicht). Die Körperhöhe des Vaters und die Dentition des ersten Milchzahnes erklärten die Varianz der Körpermaße nur zu wenigen Zeitpunkten.

Je größer der Vater der NF1-Patienten war, desto höher war das Körpergewicht der Kinder zur U3. Unsere Patienten hatten zur U1 und von der U4 bis zur U6 ein umso höheres Körpergewicht, von der U1 bis zur U6 und zur U8 eine höhere Körpergröße und zur U3 einen größeren Kopfumfang, je größer die Körperhöhe der Mutter war. NF1-Patienten, die vor dem vollendeten 5. Monat zahnnten, hatten zur U3 eine höhere und zur U7 eine geringere Körpergröße als unsere NF-Patienten, die erst nach dem 5. Monat den ersten Zahn bekamen.

**Tab. 32: Einfluss der Körperhöhen der Eltern und der ersten Dentition auf Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang**

Merkmale	R <sup>2</sup>	Faktoren		
		Körperhöhe Vater	Körperhöhe Mutter	Dentition
Körpergewicht U1	0,404	ns	*	ns
Körpergewicht U3	0,423	**	ns	ns
Körpergewicht U4	0,350	ns	**	ns
Körpergewicht U5	0,470	ns	**	ns
Körpergewicht U6	0,483	ns	*	ns
Körpergröße U1	0,416	ns	*	ns
Körpergröße U2	0,482	ns	*	ns
Körpergröße U3	0,532	ns	**	*
Körpergröße U4	0,367	ns	**	ns
Körpergröße U5	0,491	ns	**	ns
Körpergröße U6	0,482	ns	**	ns
Körpergröße U7	0,419	ns	ns	*
Körpergröße U8	0,361	ns	**	ns
Kopfumfang U3	0,352	ns	*	ns

Signifikanzniveaus: ns= nicht signifikant; \*= 0,05; \*\*= 0,01; \*\*\*= 0,00

Die NF1-Merkmale Wirbelsäulenveränderungen, Veränderungen der peripheren Knochen, Makrozephalus und Kleinwuchs hatten einen Einfluss auf die körperliche Entwicklung der Patienten (Tab. 33). Ein Makrozephalus und ein Kleinwuchs konnten als Erklärung für einen geringeren Teil der Varianz des Körpergewichtes herangezogen werden als die Körpermaße der Eltern (s. Tab. 32). Der Anteil der Körpergröße der NF1-Patienten von der U6 bis zur U8, der durch die Veränderungen der peripheren Knochen und des Kleinwuchses bestimmt wurde, war mit dem der Körperhöhen der Eltern und der Dentition vergleichbar (s. Tab. 32). Zur U3 war die durch einen Makrozephalus erklärte Varianz des Kopfumfanges geringer als die durch die Körperhöhe der Mutter (s. Tab. 32).

NF1-Patienten mit Veränderungen der Wirbelsäule hatten zur U9 eine geringere Körpergröße und zur U1 und U8 einen kleineren Kopfumfang als Patienten ohne diese Veränderungen.

Zeigten Patienten Veränderungen der peripheren Knochen, so waren sie zur U5 und U6 kleiner und zur U7 größer als nicht betroffene Patienten.

Das Körpergewicht zur U1 und U2 war bei NF1-Patienten mit einem Makrozephalus höher und sie hatten von der U1 bis zur U8 einen größeren Kopfumfang als Patienten mit einem normal großen Kopfumfang.

Kleinwüchsige NF1-Patienten waren zur U9 leichter und von der U4 bis U6 und zur U8 und U9 kleiner als normal große Patienten.

Die Zeitpunkte des Erstauftretens der Veränderungen der Wirbelsäule, der peripheren Knochen, eines Makrozephalus und eines Kleinwuchses beeinflussten die anthropometrischen

Maße nicht signifikant. Auch der Schweregrad der Erkrankung hatte keinen statistisch gesicherten Einfluss auf die körperliche Entwicklung der NF1-Patienten.

**Tab. 33: Einfluss der Veränderungen der Wirbelsäule und der peripheren Knochen, eines Makrozephalus und eines Kleinwuchses auf Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang**

Merkmale	R <sup>2</sup>	Faktoren			
		Veränderungen der Wirbelsäule	Veränderungen der peripheren Knochen	Makrozephalus	Kleinwuchs
Körpergewicht U1	0,171	ns	ns	*	ns
Körpergewicht U2	0,200	ns	ns	*	ns
Körpergewicht U9	0,314	ns	ns	ns	*
Körpergröße U4	0,222	ns	ns	ns	*
Körpergröße U5	0,291	ns	**	ns	**
Körpergröße U6	0,419	ns	***	ns	***
Körpergröße U7	0,433	ns	**	ns	ns
Körpergröße U8	0,396	ns	ns	ns	***
Körpergröße U9	0,583	**	ns	ns	***
Kopfumfang U1	0,519	*	ns	*	ns
Kopfumfang U3	0,154	ns	ns	*	ns
Kopfumfang U4	0,209	ns	ns	*	ns
Kopfumfang U5	0,350	ns	ns	**	ns
Kopfumfang U6	0,407	ns	ns	***	ns
Kopfumfang U7	0,444	ns	ns	***	ns
Kopfumfang U8	0,659	*	ns	***	ns

Signifikanzniveaus: ns= nicht signifikant; \*= 0,05; \*\*= 0,01; \*\*\*= 0,00

Das Körpergewicht und die Körpergröße der NF1-Patienten in den ersten fünf Lebensjahren war am stärksten durch die Körperhöhe der Mutter bestimmt. Ab der U6 wirkten sich einerseits ein Kleinwuchs, Veränderungen der peripheren Knochen und der Wirbelsäule zunehmend auf die Körpergröße und andererseits ein Makrozephalus auf den Kopfumfang aus. Insgesamt zeigte die körperliche Entwicklung vor allem zu den ersten Untersuchungen eine Abhängigkeit von genetisch bedingten Faktoren. Im weiteren Verlauf wurde sie mit wachsendem Anteil von den NF1-Merkmalen Veränderungen der Wirbelsäule, der peripheren Knochen, Makrozephalus und Kleinwuchs beeinflusst.

### Zusammenfassung:

Die untersuchten morphologischen und anthropometrischen Merkmale zeigen einen Zusammenhang mit z.T. multiplen Faktoren (z.B. Geschlecht, Erbgang, Dentition und dem gleichzeitigem Vorhandensein mehrerer morphologischer Merkmale).

Männliche NF1-Patienten unserer Studie hatten ein höheres Risiko, kutane/subkutane Neurofibrome, Veränderungen der Wirbelsäule und der peripheren Knochen auszuprägen als Mädchen. Bei den Jungen wurden außerdem die kutanen/subkutanen Neurofibrome später und die Veränderungen der peripheren Knochen früher manifest als bei den weiblichen Patienten.

Erkrankten unsere Patienten an der NF1 aufgrund einer Spontanmutation, so erhöhte sich ihr Risiko, ein sog. Freckling auszuprägen und nicht näher unterteilte Verhaltensauffälligkeiten, wie Interesselosigkeit, Müdigkeit, Ängstlichkeit oder Zurückgezogenheit aufzuweisen.

Für unsere NF1-Kinder, die den ersten Milchzahn vor dem 5. Lebensmonat bekamen, erhöhte sich das Risiko, Irisknötchen und plexiforme Neurofibrome auszubilden.

Zwischen den verschiedenen morphologischen Merkmalen gab es multiple Korrelationen. Besonders im Bereich der Teilleistungsstörungen (Lernschwierigkeiten, verzögerte Sprachentwicklung, motorische Störungen und Verhaltensauffälligkeiten) fanden wir häufig ein gemeinsames Auftreten.

Unter den NF1-Hauptmerkmalen war eine Beteiligung der Sehbahn durch Gliome ein Risikofaktor für die Ausprägung eines sog. Frecklings oder von Irisknötchen. NF1-Patienten, die plexiforme Neurofibrome aufwiesen, zeigten häufiger kutane/subkutane Neurofibrome oder Irisknötchen. Beim Auftreten von Veränderungen der peripheren Knochen war meist auch die Wirbelsäule involviert.

Bezüglich des Zeitpunktes des Erstauftretens der morphologischen Merkmale bestand ein Zusammenhang zwischen dem frühzeitigen Auftreten der Café-au-lait-Flecken und der Wirbelsäulenveränderungen.

Die anthropometrischen Merkmale (Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang) zeigten die typische Alters- und Geschlechtsabhängigkeit.

Die Varianz der Körpermaße war in den ersten Lebensjahren vor allem durch die Körperhöhe der Mutter und somit genetisch bedingt. Mit zunehmendem Alter der Patienten (ab der U6) spielte der Einfluss der NF1-Merkmale (Veränderungen der Wirbelsäule, der peripheren Knochen, Makrozephalus und Kleinwuchs) eine Rolle. Makrozephalus und Kleinwuchs traten bei den NF1-Patienten häufiger auf als Veränderungen der Wirbelsäule und der peripheren Knochen.



## **6. Diskussion**

Entsprechend den Zielsetzungen (siehe Kapitel 3) der vorliegenden Arbeit sollen im folgenden die Besonderheiten der NF1 im Kindes- und Jugendalter diskutiert werden. Dabei wird besonderes Augenmerk auf die körperliche Entwicklung der NF1-Patienten gelegt.

Zunächst wird ein Überblick über die manifestierten Merkmale der Patienten unserer Studie gegeben werden. Anschließend werden besondere Gesichtspunkte der Entwicklung der NF1-Patienten im Kindesalter unter bezug auf die aktuelle Literatur dargestellt.

Abschließend soll geklärt werden, ob es zusätzliche relevante, nicht in den NIH-Diagnosekriterien enthaltene Merkmale der NF1 gibt, die eine frühzeitigere und sicherere Diagnosestellung im Kindesalter ermöglichen könnten.

### **6.1 Manifestation der morphologischen und anthropometrischen Merkmale**

#### **6.1.1 Café-au-lait-Flecken**

Café-au-lait-Flecken sind im Kindesalter häufig die ersten klinisch fassbaren Merkmale der NF1. Unter gesunden Individuen sind ein bis drei solcher milchkaffee-farbener Hyperpigmentierungen der Haut ein relativ häufiger Befund. Eine Mindestzahl von sechs Café-au-lait-Flecken weist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die NF1 hin. Diese Hautbefunde können bereits zur Geburt vorhanden sein. Ihre Anzahl und Größe kann während der Kindheit noch zunehmen. Bei Erwachsenen findet kein Wachstum dieser Flecken mehr statt, vielmehr kann es sogar zu einer Rückbildung kommen. Die Größe der Café-au-lait-Flecken variiert zwischen 0,5 bis 50 cm, liegt aber im Regelfall unter 10 cm (RICCARDI 1992, HUSON und HUGHES 1994).

Café-au-lait-Flecken können differentialdiagnostisch auch mit anderen Erkrankungen assoziiert sein, z.B. der Neurofibromatose Typ 2, dem McCune-Albright-Watson- und dem Silver-Russell-Syndrom (RICCARDI 1991, KORF 1992, GOLDBERG et al. 1996). Zusätzlich müssen die „Familiären multiplen Café-au-lait-Flecken“ als eine weitere autosomal-dominante Erkrankung mit entsprechenden Hautveränderungen in Betracht gezogen werden (WHITEHOUSE 1966, ARNSMEIER et al. 1994).

Alle NF1-Patienten unserer Untersuchung hatten Café-au-lait-Flecken ausgeprägt. In der Literatur reichen die Angaben von 77% bis zu 100% (RICCARDI 1981, CRAWFORD 1986, HUSON et al. 1988, CNOSSEN et al. 1997, DE BELLA et al. 2000b). Die Unterschiede beruhen u.a. darauf, auf welche Altersgruppe sich die Untersucher bezogen. Es ergaben sich Übereinstimmungen bezüglich der Häufigkeit der Café-au-lait-Flecken mit den Studien an NF1-Kindern von Obringer (97%), Köhler (98,6%), Eichhorn (96%) und Krölls (100%) (OBRINGER et al. 1989, KÖHLER 1990, EICHHORN 2001, KRÖLLS 2001).

### **6.1.2 Freckling**

Eine sommersprossenartige Hyperpigmentierung der Haut mit einem Durchmesser zwischen 1-3 mm (sog. Freckling) ist ein weiterer typischer Befund der NF1. Diese Veränderungen finden sich insbesondere subaxillär, inguinal, submammär und bei adipösen Patienten auch intertriginös. Sie können jedoch auch eine diffuse Verteilung über den gesamten Stamm und die proximalen Extremitäten aufweisen. Ein Freckling entwickelt sich vorwiegend nach dem Auftreten der Café-au-lait-Flecken (RICCARDI 1992, HUSON und HUGHES 1994).

61,8% unserer Patienten hatten ein Freckling ausgeprägt, wobei wir nicht nach Lokalisation unterschieden. Ein axilläres Freckling wurde bei 67%, ein inguinales bei 44% und ein submammäres bei 29% (der Frauen) der Patienten in Husons Arbeitsgruppe gefunden (HUSON et al. 1988). McGaughrans Patientengruppe zeigte in 83,8% ein axilläres und in 42,3% ein inguinales Freckling (McGAUGHRAN et al. 1999). In einer Publikation von Obringer wird die Häufigkeit eines Frecklings mit 81% angegeben (OBRINGER et al. 1989). Im Vergleich dazu gibt Eichhorn mit 93% ein häufigeres Auftreten dieser Hautveränderungen an (EICHHORN 2001). Demgegenüber finden sowohl Krölls als auch Köhler geringere Prävalenzraten (47,1% bzw. 29,16%) in ihren Patientengruppen (KÖHLER 1990, KRÖLLS 2001).

### **6.1.3 Neurofibrome**

Neurofibrome sind gutartige Tumoren des perineuralen Gewebes. Die Prävalenz für Neurofibrome wurde bei Kindern unter sechs Jahren mit 15% angegeben (OBRINGER et al. 1989). Es werden dermale (kutane und subkutane) von plexiformen Neurofibromen unterschieden. Dermale Neurofibrome liegen in der Dermis und Epidermis, plexiforme Neurofibrome sind mit größeren subkutanen bzw. viszeralen Nervenstämmen assoziiert. Die

dermalen Neurofibrome entwickeln sich nach den Café-au-lait-Flecken, meist erst in der späten Kindheit oder während der Pubertät, so dass sie bei fast allen Patienten, die das 20. Lebensjahr überschritten haben, zu finden sind. Kutane Neurofibrome waren bei 59,4% und subkutane bei 45,5% der Probanden der Northwest England Studie von McGaughran zu finden (McGAUGHRAN et al. 1999). Plexiforme Neurofibrome treten häufig kongenital auf und kommen je nach Altersklasse bei 9% bis 44% der Patienten vor. Sie besitzen im Gegensatz zu den dermalen Neurofibromen ein erhöhtes Risiko maligne zu entarten und sich zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren zu entwickeln. Das Risiko wird in der Literatur mit 3% bis 5% angegeben. Die Schwannzellen in plexiformen Neurofibromen mutieren und zeigen zytogenetische Anomalitäten (RICCARDI 1981, CRAWFORD 1986, RICCARDI 1992, HUSON und HUGHES 1994, WAGGONER et al. 2000, WALLACE et al. 2000).

Die Häufigkeit der kutanen/subkutanen Neurofibromen ist mit 46,1% unter den Kindern unserer Untersuchung höher als die von Köhler ermittelte (27,7%) (KÖHLER 1990). Im Vergleich dazu gibt Eichhorn in ihrer Dissertation eine höhere Prävalenzrate (86%) für die kutanen/subkutanen Neurofibromen an als wir in unserer Patientengruppe fanden (EICHHORN 2001). Unsere Ergebnisse zur Häufigkeit der plexiformen Neurofibromen (31,4%) übersteigen sowohl diejenigen von Eichhorn (7%) als auch die von Köhler (9,7%) (KÖHLER 1990, EICHHORN 2001).

#### **6.1.4 Optikusgliome**

Optikusgliome werden als häufigste ZNS-Tumoren bei NF1-Patienten genannt (RICCARDI 1992). In einer Studie um Shuper waren 62% der Kinder mit Gliomen der Sehbahn an einer NF1 erkrankt (SHUPER et al. 1997). Andere Autoren geben 50% an (SINGHAL et al. 2002). Zwischen Optikusgliomen bei NF1-Patienten und Optikusgliomen bei sonst gesunden Kindern wurden Unterschiede in den initialen Zeichen des Tumors, der Lokalisation und dem Wachstum gefunden. NF1-Patienten zeigen seltener ein Wachstum von Gliomen der Sehbahn während der weiteren Betreuung als nicht von NF1 betroffene Kinder (LISTERNICK et al. 1995).

Histologisch stellen Optikusgliome bei NF1-Patienten im Kindesalter meist geringgradige pilozytische Astrozytome dar. Bei Patienten, die das 20. Lebensjahr überschritten haben, wurden höhergradige Astrozytome gefunden (SHUPER et al. 1997, GUTMANN et al. 2002). Die Gliome können den Sehnerv, das Chiasma opticum oder diffus die Sehbahn infiltrieren (SHUPER et al. 1997).

Bei einer MRT-Untersuchung betrug die Prävalenz eines Glioms der Sehbahn zwischen 4,8% und 51% je nach Alter und Auswahlkriterien der NF1-Patienten (SEVICK et al. 1992, BALESTRI et al. 1993, LISTERNICK et al. 1994, VAN ES et al. 1996, MENOR et al. 1998, KRÖLLS 2001, RAININKO et al. 2001). Riccardi geht von einer Prävalenz von 15% aus, wobei nur ein Drittel aller Patienten symptomatisch wird und eine Behandlung benötigt (RICCARDI 1992). In einer Studie wurde gefunden, dass Kinder mit Komplikationen durch die Gliome (Exophthalmus, Visusreduktion, Glaukom) in einem jüngeren Lebensalter (1,9 Jahre) erfasst werden als Kinder ohne Komplikationen (5,3 Jahre). Das größte Risiko für die Entwicklung eines symptomatischen Glioms der Sehbahn bestünde in den ersten sechs Lebensjahren. Ist das Chiasma opticum betroffen, so verschlechtert sich die Prognose (LISTERNICK et al. 1994). Auch kommt es, wie in mehreren Untersuchungen gezeigt wurde bei Patienten mit Optikusgliom und NF1 häufiger zu Zweittumoren des zentralen Nervensystems (VAN ES et al. 1996, McGAUGHRAN et al. 1999, SINGHAL et al. 2002). Verschiedene Studien berichten von einer spontanen Regressionen bei Optikusgliomen (BRZOWSKI et al. 1992, GOTTSCHALK et al. 1999, PERILONGO et al. 1999, ROSSI et al. 1999).

In einer Veröffentlichung um Viridis wird für Optikusgliome über eine Häufigkeit von 7,5% und für eine Pubertas praecox (Mädchen vor dem 8. und Jungen vor dem 9. Lebensjahr) von 2,4% berichtet. Unter den zehn Patienten mit einer Pubertas praecox waren sieben mit einem Optikusgliom. Die Pubertas praecox wird als häufige Komplikation bei der NF1 genannt und tritt meist im Zusammenhang mit einem Optikusgliom auf. (VIRDIS et al. 2000, VIRDIS et al. 2003). Wir fanden unter unseren Patienten kein Kind mit einem verfrühten Einsetzen der Pubertät.

Nach der derzeitigen Auffassung neigt die Mehrzahl der Autoren bei NF1-Patienten mit Optikusgliom eher zu einem konservativen Vorgehen (RICCARDI 1992, SHUPER et al. 1997, LISTERNICK et al. 1994). Bei beschwerdefreien NF1-Kindern sollten bis zu einem Alter von ca. sechs Jahren sollten regelmäßig MRT-Untersuchungen durchgeführt werden. In verschiedenen Publikationen wird davon ausgegangen, dass bei NF1-Patienten mit einem negativen MRT-Befund auch die spätere Entwicklung eines Optikusglioms nicht ausgeschlossen werden kann (MASSRY et al. 1997, THIAGALINGAM et al. 2004). Die Empfehlung mehrerer Autoren lautet, Patienten mit einem bereits identifizierten Optikusgliom, solange sie beschwerdefrei sind, regelmäßig auch im Hinblick auf Zweittumoren nachzukontrollieren (MRT-Untersuchung, Gesichtsfeld- und Visusbestimmung) (LISTERNICK et al. 1994, WOLKENSTEIN et al. 1996, SHUPER et al.

1997, SIGNORINI et al. 2000, SINGHAL et al. 2002). Insgesamt sollten sowohl asymptomatische als auch symptomatische NF1-Patienten auf ophthalmologische, endokrinologische und neurologische Komplikationen hin untersucht werden. Symptomatische oder progrediente Tumoren sollten therapiert werden. Initial wird geraten, die Chemotherapie aufgrund der geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zur Strahlentherapie (kognitive Verschlechterung, endokrinologische Störungen) zu bevorzugen. U.a. wird bei NF1-Patienten mit einem progressiven Optikusgliom eine kombinierte intraarterielle und auf Carboplatin basierende Chemotherapie aus vier Substanzen empfohlen (PACKER et al. 1988, OSZTIE et al. 2001). Bereits in früheren Untersuchungen wurden Regressionen eines Optikusglioms unter der Therapie mit Carboplatin beobachtet (CHARROW et al. 1993). Bei fehlendem Erfolg werden auch Strahlentherapie und Operation als Therapieoptionen ausgewiesen (SHUPER et al. 1997). Der Vorteil der Strahlentherapie scheint in einer besonders günstigen Langzeitprognose und Erhaltung bzw. Verbesserung der Sehfunktion zu liegen. Jedoch ist sie bei Kindern und Patienten mit NF1 nicht als Therapie der ersten Wahl anzusehen, da bei diesen beiden Gruppen die meisten Nebenwirkungen auftreten (TAO et al. 1997, CAPPELLI et al. 1998). Wenn eine NF1 vorliegt und mit Chemo- und Strahlentherapie behandelt wurde, wird die rezidivfreie Überlebenszeit nach einem Optikusgliom umso höher eingeschätzt, je älter die Patienten sind. (CHAN et al. 1998). Für die Zukunft könnten Verfahren der Chemo-, Radio- und biologischen Therapie neue Erfolgsaussichten versprechen (KADOTA et al. 1999).

Eine Beteiligung der Sehbahn durch Optikus- oder Chiasmagliome kommt bei unseren (28,4%) und den von Krölls untersuchten Patienten (25,7%) etwa gleich häufig vor (KRÖLLS 2001). In diesem Zusammenhang beziehen wir uns jedoch nur auf die durch Befragung ermittelten Häufigkeiten unter unseren Patienten. Die Optikusgliome, die durch MRT-Untersuchungen in der Jenaer Kinderklinik aufgedeckt wurden, werden im Abschnitt MRT-Befunde erwähnt. Köhler gibt deutlich niedrigere Prävalenzraten (9,7%) an (KÖHLER 1990). Diese Untersuchung ist bereits vor 14 Jahren veröffentlicht worden und basierte auf der in diesen Fällen der Magnetresonanztomografie unterlegenen Computertomografie.

### **6.1.5 Irisknötchen**

Irisknötchen wurden erstmals 1918 von Waardenburg beschrieben. Der Zusammenhang zwischen Irisknötchen und der NF1 wurde jedoch erst im Rahmen der Publikation von Lisch 1937 akzeptiert. Deshalb werden diese Veränderungen auch Lisch-Knötchen genannt.

Histologisch handelt es sich um Iris-Hamartome aus Melanozyten, die klar abgegrenzt sowie farblos bis gelb oder braun sind und als kuppelförmige Erhebungen von der Oberfläche der Iris erscheinen. Durch eine Spaltlampen-Untersuchung können sie von Nävi der Iris unterschieden werden. Irisknötchen verursachen keine ophthalmologischen Beschwerden (LUBS et al. 1991, RICCARDI 1991, GUTMANN et al. 1997). Es wurde festgestellt, dass sich Irisknötchen im frühen Kindesalter entwickeln und die Anzahl mit den Jahren zunimmt. Bei Kindern bis zu einem Alter von sechs Jahren werden sie mit einer Häufigkeit zwischen 5% (jünger als drei Jahre) und 66% gefunden. Bis zum 10. Lebensjahr treten sie bei 52% bis 70% und schließlich bei fast allen Erwachsenen auf (RICCARDI 1981, HUSON et al. 1988, OBRINGER et al. 1989, LUBS et al. 1991, RAGGE et al. 1993, DE BELLA et al. 2000b). Unsere Angaben zur Häufigkeit der Irisknötchen (36,3%) sind niedriger als die von Eichhorn (63%) und Köhler (54,8%) (KÖHLER 1990, EICHHORN 2001). Krölls ermittelte mit 10% deutlich niedrigere Prävalenzraten (KRÖLLS 2001). Die Daten für Irisknötchen von Obringer für Kinder unter sechs Jahren kommen unseren Ergebnissen am nächsten (30%) (OBRINGER et al. 1989).

### **6.1.6 Skelettveränderungen**

Als primäre Skelettveränderungen werden kongenitale Pseudarthrosen der langen Röhrenknochen, Veränderungen der Wirbelkörper (vertebral scalloping), Skoliose und kraniofaziale Knochendysplasien (meist unilateral im Sphenoid) bezeichnet. Plexiforme Neurofibrome können zu destruktiven Knochenveränderungen führen (RAMELLI et al. 2000). Knochenveränderungen im Sinne der NIH-Diagnosekriterien wurden in einer Studie bei 14% der NF1-Patienten gefunden (DE BELLA et al. 2000b).

Die Angaben zur Häufigkeit einer kongenitalen Pseudarthrose der langen Röhrenknochen bei den NF1-Patienten liegen zwischen 0,5% und 12%. Die Pseudarthrose tritt meist einseitig auf und befällt vorwiegend die Tibia, seltener den Radius oder die anderen Röhrenknochen. Verschiedene Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass es sich um einen kongenitalen Defekt der Knochenbildung handelt. Jungen scheinen häufiger als Mädchen betroffen zu sein. 50% bis 80% der Patienten mit einer Pseudarthrose sind gleichzeitig an NF1 erkrankt (RICCARDI 1981, HUSON et al. 1988, OBRINGER et al. 1989, GOLDBERG et al. 1996, CRAWFORD und SCHORRY 1999, McGAUGHRAN et al. 1999, STEVENSON et al. 1999, RAMELLI et al. 2000). 19,6% unserer Patienten wiesen Veränderungen der peripheren Knochen einschließlich einer Pseudarthrose auf.

Die Therapie der Pseudarthrose sollte eine frühzeitige Operation beinhalten, um die Möglichkeit des Erlernen des Gehens zu geben (RAMELLI et al. 2000). Andere Autoren raten, die Operation bis zur Einschulung der Kinder durchzuführen. Dabei wird u.a. die Transplantation der Fibula der Gegenseite, die sog. Tibialisierung der Fibula, oder auch das Verfahren der perkutanen transossären Fixation nach Ilizarov angewendet (FABRY et al. 1988, BOERO et al. 1997). Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass Neugeborene mit Achsenfehlstellungen der Extremitäten hinsichtlich der Ursache genau untersucht werden sollten, wobei auch an das Vorliegen einer NF1 zu denken sei. Bereits das sog. Bowing der Tibia auch ohne Pseudarthrose könnte Ausdruck einer ossären Veränderung im Rahmen der NF1 sein (CRAWFORD 1986, RAMELLI et al. 2000, CORRELL 2002).

Eine Skoliose wurde bei 2% bis 53% der NF1-Patienten verschiedener Untersuchungen nachgewiesen. Sie wird meist zwischen dem 5. und dem 15. Lebensjahr manifest und entwickelt sich vorwiegend im unteren Zervikal- oder oberen Thorakalbereich der Wirbelsäule (RICCARDI 1981, DI SIMONE et al. 1988, HUSON et al. 1988, OBRINGER et al. 1989, GOLDBERG et al. 1996, CRAWFORD und SCHORRY 1999, McGAUGHRAN et al. 1999, STEVENSON et al. 1999, RAMELLI et al. 2000). Allerdings scheint eine Skoliose weniger häufig unter den NF1-Patienten zu sein, als in verschiedenen Publikationen angegeben wird. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Patienten bereits durch Spezialisten voruntersucht wurden oder Patienten mit einem höheren Schweregrad in den Studien überwiegen. In einer Untersuchung wird davon ausgegangen dass eine Häufigkeit von 10% der Skoliose unter den NF1-Patienten die Realität in unselektionierten Patientengruppen am ehesten widerspiegelt (AKBARNIA et al. 1992).

Verschiedene Autoren empfehlen, die Einteilung der Skoliose bei NF1 hinsichtlich der operativen Notwendigkeit vorzunehmen. Grad 1 zeigt dabei nativ radiologisch idiopathisch erscheinende Wirbelsäulenverkrümmungen. Im MRT werden jedoch die NF-typischen Veränderungen (Exkavationen der Wirbelkörper, spitze Ausziehungen der Wirbelkörperkanten) erkennbar. Die typische kurzbogige Skoliose ohne eine ausgeprägte Rotations- oder Dysplasiokyphose mit fortgeschrittenen nativröntgenologisch erkennbaren Destruktionen der betreffenden Wirbelkörpersegmente entspricht dem Grad 2. Der Grad 3 ist durch kurzbogige Skoliokyphosen mit ventralem Substanzdefekt, durch Destruktion sowie maximale Rotation und schwere Wirbelsäulenimbalance gekennzeichnet. Leichte Deformierungen können mit einem Korsett behandelt werden. Bei starker Progredienz und ausgeprägter Kyphose sollten kurzstreckige Fusionen vorgenommen werden. Höhergradige Destruktionen werden mit einer kombinierten anterioren und posterioren Arthrodesis

behandelt. Unter zunächst konservativen Maßnahmen und regelmäßigen Eigenkontrollen durch den Patienten (bzw. durch die Eltern) sollte die Ätiologie der Skoliose und der wahrscheinliche Verlauf erkannt werden, um den richtigen Operationszeitpunkt bestimmen zu können. Es wurde darauf hingewiesen, dass in der Nachsorge die erhöhte Inzidenz einer postoperativen Pseudarthrose nicht zu unterschätzen ist (CALVERT et al. 1989, KIM et al. 1997, METZ-STAVENHAGEN et al. 2000, MELLEROWICZ 2003).

Die Prävalenz der Wirbelsäulenveränderungen in unserer Studie (49%) überschneidet sich mit den Angaben der von Köhler untersuchten radiologisch sichtbaren Veränderungen (51,4%) sowie mit den Ergebnissen von Eichhorn (75%), wobei Eichhorn die Veränderungen der peripheren Knochen einbezogen hat (KÖHLER 1990, EICHHORN 2001). Krölls gibt in seiner Dissertation deutlich niedrigere Prävalenzraten (5,7%) an (KRÖLLS 2001).

### **6.1.7 Prävalenz von Teilleistungsstörungen bei NF1-Kindern und gesunden Kindern**

Von großer Bedeutung ist, dass NF1-Patienten häufiger unter Lernschwierigkeiten leiden. Dabei gehen die Angaben in der Literatur z.T. weit auseinander. Zwischen 25% und 65% der NF1-Patienten weisen dementsprechend Defizite der Lernfähigkeit auf (ELDRIDGE et al. 1989, HUSON et al. 1989 a, STINE und ADAMS 1989, RICCARDI 1992, CNOSSEN et al. 1998a, McGAUGHRAN et al. 1999, EICHHORN 2001, ROSSER und PACKER 2003). 59,8% unserer Patienten gaben, an unter Lernschwierigkeiten zu leiden.

Unter den Lernschwierigkeiten scheinen die nonverbalen Beeinträchtigungen zu überwiegen. Am häufigsten sind die visuelle Gestaltwahrnehmung und die Umsetzung komplexer und unbekannter Aufgaben betroffen (VARNHAGEN et al. 1988, KÖHLER 1990, LEGIUS et al. 1994, FERNER et al. 1996, CUTTING et al. 2002, ROSSER und PACKER 2003). Ein spezielles Muster von Stärken und Schwächen der NF1-Patienten wird zur Erklärung der Unterschiede im Vergleich zu gesunden Geschwisterkindern und zu lernbehinderten Kindern, die nicht von der NF1 betroffen sind, herangezogen (ELIASON 1986, ELIASON 1988, CUTTING et al. 2002, SCHRIMSHER et al. 2003).

Bei diesen Lernschwierigkeiten spielen nicht nur kognitive Defizite, sondern auch Störungen der Sprachentwicklung, motorische Beeinträchtigungen und Verhaltensauffälligkeiten eine Rolle.

Es wurde gefunden, dass der mittlere IQ der NF1-Patienten signifikant niedriger ist als der gesunder gleichaltriger Kinder. Insgesamt ist der Grad der IQ-Minderung jedoch nur gering



ausgeprägt (VARNHAGEN et al. 1988, ELDRIDGE et al. 1989, HUSON et al. 1989, KÖHLER 1990, LEGIUS et al. 1994, FERNER et al. 1996).

Störungen der Sprachentwicklung umfassen globale Störungen (Wortschatz und Aussprache), eine gestörte Sprechmotorik (Dyslalie, Stammeln, Pressen, Heiserkeit) und den Dysgrammatismus. In unserer Patientengruppe kam es bei 57,8% zu einer verzögerten Sprachentwicklung. Andere Studien geben je nach Definition der untersuchten Störungen Häufigkeiten zwischen 36% und 58,7% an (KÖHLER 1990, CNOSSEN et al. 1998a, EICHHORN 2001).

Beeinträchtigungen der Motorik betreffen sowohl die Fein- als auch die Grobmotorik. Die Häufigkeiten für das Vorliegen kombinierter Störungen liegen zwischen 4% (EICHHORN 2001) und 43% bzw. 49,8% (KÖHLER 1990, CNOSSEN et al. 1998a). Unter unseren NF1-Patienten waren Störungen der Feinmotorik (69,9%) häufiger ausgeprägt als Beeinträchtigungen der Grobmotorik (51%).

Bei den NF1-Patienten wurde eine höhere Prävalenz für Verhaltensstörungen gefunden. Die Kinder unserer Studie litten vermehrt unter Ablenkbarkeit (63,7%), Unaufmerksamkeit (58,8%), Impulsivität (44,1%) und Hyperaktivität (17,6%). Eichhorn fand eine verstärkte Unaufmerksamkeit bei 43% , eine erhöhte Ablenkbarkeit bei 18% und Hyperaktivität bei 11% ihrer Probanden (EICHHORN 2001). Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Aggression, Depression und ADHD (attention deficit hyperactivity disorder, Aufmerksamkeitsdefizithyperaktivitätssyndrom) werden in einer anderen Publikation mit 49,3% angegeben (CNOSSEN et al. 1998a). Die Arbeitsgruppe um Mautner fand eine Assoziation zwischen ADHD und Lernschwierigkeiten sowie sozialen Problemen bei Kindern mit NF1 und ADHD (MAUTNER et al. 2002). In einer Veröffentlichung zum Persönlichkeitsprofil von Jugendlichen mit NF1 gaben diese an, sich als weniger gewissenhaft, emotional stabil und offen für neue Erfahrungen einzuschätzen. Außerdem waren sie eher extrovertiert und reizbarer als gesunde gleichaltrige Kinder (PRINZIE et al. 2003).

Kinder und Jugendliche mit NF1 fallen bei der ärztlichen Untersuchung häufig durch eine im Vergleich zu Gleichaltrigen bestehende allgemeine Entwicklungsverzögerung auf. Dabei können frühkindliche motorische Leistungen, das Sprechen, der Gleichgewichtssinn sowie die gesamte sensomotorische Integration betroffen sein. Aufgrund einer Pseudarthrose kann es zum verzögerten Laufen kommen. Diffuse plexiforme Neurofibrome können sensorische und motorische Beeinträchtigungen auslösen. Intrakranielle und spinale Tumoren können neurologische Störungen verursachen. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen einer

Entwicklungsverzögerung in der Kindheit und Lernschwierigkeiten im späteren Leben, wird empfohlen frühzeitig zu intervenieren, um das Ausmaß sprachlicher und motorischer Störungen möglichst gering zu halten. Die NF1-Kinder sollten daher regelmäßig auf psychomotorische Veränderungen untersucht werden. Außerdem ist eine umfangreiche Information der Eltern über das erhöhte Risiko hinsichtlich des Auftretens sozialer und psychischer Probleme erforderlich (LEGIUS et al. 1994, GOLDBERG et al. 1996, CNOSSEN et al. 1998a, JOHNSON et al. 1999).

Als Ursachen der Teilleistungsstörungen, die bei der NF1 auftreten, werden einerseits die intrakraniellen Veränderungen (im MRT darstellbar) und die veränderte Neurofibromin-Expression verantwortlich gemacht (ROSSER und PACKER 2003, SCHRIMSHER et al. 2003, UTTNER et al. 2003). Als Ursachen der Entwicklungs- und Intelligenzdefizite bei der NF1 werden neben embryologisch determinierten Defiziten der Gehirnorganisation auch Veränderungen auf zellulärer Ebene postuliert. Es wird von einer Beeinflussung von Rezeptoren, Neurotransmittern oder anderen membran-assoziierten Funktionen zerebraler Neurone sowie einer Störung der Mikrozirkulation ausgegangen (RICCARDI 1992).

Im Vergleich mit gesunden Kindern (17,9% der Vorschulkinder bzw. 34,4% der männlichen und 16,7% der weiblichen Grundschüler) wiesen die NF1-Patienten unserer Studie eine wesentlich höhere Rate an Verhaltensauffälligkeiten auf. Als hyperaktiv werden 4% der gesunden Kinder eingestuft bzw. 3,3% der Mädchen und 9% bis 10,5% der Jungen. Unter unseren NF1-Patienten konnten wir eine höhere Prävalenzrate für Hyperaktivität (17,6%) feststellen. In Übereinstimmung mit den gesunden Kindern waren mehr männliche als weibliche NF1-Kinder hyperaktiv. Wir fanden bei unseren Patienten auch Störungen der Aufmerksamkeit häufiger als in der Normalpopulation, wobei wiederum das männliche Geschlecht überwog.

Sprachstörungen allgemein werden bei gesunden Kindern in 10% bis 29,9% beobachtet. 3-5% aller gesunden Kinder weisen eine verzögerte Sprachentwicklung auf.

17,2% der gesunden Kinder essen zu wenig und 9% haben Essstörungen im Kindesalter. Mehr Jungen als Mädchen lehnen die Nahrung ab (HERZFELD 1996, MYSCHKER 2002). Unter den von uns untersuchten gesunden Geschwisterkindern waren 16,7% schlechte Esser. Ungefähr doppelt so hoch war der Prozentsatz unter den NF1-Patienten (32,6%), wobei mehr Jungen als Mädchen als schlechte Esser eingestuft wurden.

### 6.1.8 Schweregradeinteilung

V.a. in der Kindheit ist es sinnvoll eine Einteilung und Gliederung der NF1-Patienten in Schweregrade vorzunehmen, weil die Dynamik der Erkrankung in diesem Alter besonders hoch ist. Mit Hilfe dieser Zuordnung können die Kinder bezüglich der Art und der Ausprägungsstärke der Symptome besser verglichen werden. Durch den Überblick der manifestierten Symptome können Diagnostik und Therapie außerdem effektiver eingesetzt werden. Sporadische und familiäre Fälle der NF1 weisen ein gleiches Krankheitsprofil auf. Allerdings ist eine definitive Prognose für den einzelnen Patienten nicht möglich. Komplikationen der unterschiedlichsten Art (kognitive Beeinträchtigungen, plexiforme Neurofibrome, orthopädische Erkrankungen, benigne viszerale und endokrine Tumoren, maligne oder ZNS-Tumoren) können im Verlauf der NF1 auftreten. Insgesamt scheinen jedoch Patienten, die in der Kindheit einen milden Krankheitsverlauf zeigen, ein geringeres Risiko für das Auftreten von Komplikationen zu haben (KÖHLER 1990, RICCARDI 1992).

Aufgrund der vorhandenen morphologischen und anthropometrischen Merkmale erfolgte eine Zuordnung unserer Patienten zu Schweregraden (s. Tab. 1 und Abb. 12 und 13) in Anlehnung an die Einteilung von Eichhorn (EICHHORN 2001). Die Mehrzahl der einbezogenen Patienten (72,1 % der Mädchen und 52,5 % der Jungen) wies die Kriterien des Grades 2 auf. Sie hatten eine leichte Ausprägung der NF1, d.h. es waren einige Merkmale aufgetreten, die kontrolliert werden sollten, aber keinen wesentlichen Einfluss auf die Gesundheit haben. Die Anzahl der Patienten, die dem Grad 4 zugeordnet wurden, stellte die zweitgrößte Gruppe dar. Bei ihnen wurde das Auftreten von schweren Komplikationen beobachtet, die schwierig zu behandeln sind und zu einer erhöhten Morbidität führen (schwere NF1). 30,5 % der Jungen gehörten dem Grad 4 und 15,3 % dem Grad 3 (ausgeprägte NF1) an. Dagegen waren insgesamt 21 % der Mädchen den Schweregraden 3 bzw. 4 zuzuordnen. Nur 4 % der Kinder hatten eine minimale NF1.

In den Untersuchungen von Eichhorn und Köhler wurden ebenfalls die meisten Kinder dem Grad 2 zugeordnet. Die zweitgrößte Gruppe der Kinder wies Merkmale eines Schweregrad 4 auf. Bei beiden Studien kam es im Verlauf zu einer Ausprägung weiterer Merkmale bzw. einer Verschlechterung der Befunde und somit zu einem höheren Schweregrad (KÖHLER 1990, EICHHORN 2001).

In einer italienischen Studie um Clementi wurden Patienten mit einem Alter über 20 Jahren häufiger den Schweregraden 2 bis 4 zugeordnet (CLEMENTI et al. 1999).

### 6.1.9 MRT-Befunde

Aufgrund der wachsenden Diskussion über ein MRT-Screening und der sich daraus ergebenden Befunde bei NF1-Patienten wird im folgenden auf die Daten der zerebralen MRTs der Patienten der Jenaer Kinderklinik eingegangen (s. Tab. 3).

Das Spektrum der Befunde der kraniellen Kernspintomografie (MRT) umfasst Dysplasien (Ventrikelerweiterungen, Hydrozephalus, Asymmetrien der Hirnstrukturen), Hamartien und Neoplasien. Erst mit zunehmender Anwendung der MRT sind die für die NF1 charakteristischen Bereiche mit erhöhtem Signalverhalten bekannt geworden. Sie werden auch als UBOs (unknown bright objects) bezeichnet, da über ihre zugrundeliegende Pathologie und deren klinische Relevanz noch keine sicheren Erkenntnisse vorliegen.

Allgemein wird ihre Häufigkeit bei MRT-Untersuchungen unter NF1-Patienten zwischen 34,2% bis 93% angegeben (DUFFNER et al. 1989, GOLDSTEIN et al. 1989, SEVICK et al. 1992, FERNER et al. 1993, ITOH et al. 1994, NORTH et al. 1994, MOORE et al. 1996, VAN ES et al. 1996, MENOR et al. 1998, GRIFFITHS et al. 1999, EICHHORN 2001, KRÖLLS 2001, RAININKO et al. 2001). Am häufigsten sind die Basalganglien, das Kleinhirn und der Hirnstamm betroffen (AOKI et al. 1989, DUFFNER et al. 1989, GOLDSTEIN et al. 1989, FERNER et al. 1993, ITOH et al. 1994, GRIFFITHS et al. 1999, RAININKO et al. 2001).

Hyperintense Veränderungen auf T2-gewichteten MRT-Aufnahmen wurden bei 82,4% der Patienten der Jenaer Kinderklinik gefunden. Ein Optikusgliom wurde bei 11,8% diagnostiziert. In einem Fall wurden ein Optikusgliom und ein Astrozytom nachgewiesen. Die unspezifischen Veränderungen umfassten Ventrikelerweiterungen, eine Foramen Monroi-Blockade und ein Empty sella-Syndrom. Insgesamt ergeben sich damit Verhältnisse korrelierend zu den Angaben in der Literatur.

UBOs sind bei Kindern unter vier Jahren seltener als im Alter zwischen vier und zehn Jahren zu finden. Bei Kindern über zehn Jahren bleiben diese Läsionen meist konstant in ihrer Größe und Anzahl oder sie verschwinden. Eine Progression wird in diesem Alter sehr selten beobachtet (SEVICK et al. 1992, MENOR et al. 1998, GRIFFITHS et al. 1999). In einer Publikation von Itoh wurden bei 93% der NF1-Patienten unter 15 Jahren, bei 57% zwischen 16 und 30 Jahren und bei 29% der über 30-jährigen hyperintense Veränderungen in T2-gewichteten MRT-Aufnahmen gefunden. Bei Kontrolluntersuchungen traten in 53,8% der Fälle eine Regression, in 15,4% keine Veränderungen zum Vorbefund, in 23,1% eine Progression und in 7,7% eine Mischung aus Zu- und Abnahme der Läsionen auf (ITOH et al. 1994). Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Sevick und Menor bei Verlaufskontrollen. Zu einer

Abnahme der Läsionen kam es bei 36,8% bis 42%, zu einer Zunahme bei 15,5% bis 24,5% und zu einem stabilen Verhalten bei 15,85 bis 33,5% der NF1-Patienten (SEVICK et al. 1992, MENOR et al. 1998). Eine schwedische Studie geht davon aus, dass neue UBOs durchaus erst im späten Jugendalter auftreten können (ältester Patient 19 Jahre). Das Neuaufreten, ein Wachstum, eine Abnahme und das Verschwinden der Läsionen könnten gleichzeitig und in allen Altersabschnitten stattfinden (RAININKO et al. 2001). In unserer Patientengruppe war der älteste Patient, bei dem Hamartome entdeckt wurden, ebenfalls 19 Jahre alt.

Die UBOs werden pathologisch am ehesten als Hamartome, Heterotopien oder Dysplasien angesehen (DUFFNER et al. 1989, DUNN und ROOS 1989, GOLDSTEIN et al. 1989, SAID et al. 1996, MENOR et al. 1998). Es könnte u.a. eine dysplastische Gliazellproliferation oder eine fehlgesteuerte Myelinisierung im sich entwickelnden Gehirn zugrunde liegen (NORTH et al. 1994, MORRIS et al. 1997). In anderen Publikationen werden vakuoläre oder spongiotische Umbauprozesse als Ursache der UBOs angenommen (DI PAOLO et al. 1995, SHEIKH et al. 2003). Eine Erklärung für die zeitlich begrenzten intrakraniellen Veränderungen lieferte die Arbeitsgruppe um Sevick. Das atypische Myelin könnte durch normale metabolische Prozesse wieder abgebaut und durch ein Myelin mit einer stabileren Konformation ersetzt werden (SEVICK et al. 1992).

Jedoch wird von einigen Autoren ein malignes Potential der UBOs nicht ausgeschlossen. Z.T. sind sie im Zusammenhang mit Optikusgliomen gefunden worden oder ein Masseneffekt wurde beobachtet (FERNER et al. 1993). Auch wurde über die Entwicklung von Hirntumoren am Ort früherer UBOs berichtet, wobei nur die Minderheit dieser Tumoren biopsiert wurde (GRIFFITHS et al. 1999). Eine Anreicherung von Kontrastmittel in den Läsionen wird als tumorverdächtig angesehen (MENOR et al. 1998). Es ist aber ein Fall einer spontanen Regression einer Kontrastmittel aufnehmenden Region bekannt (MORRIS et al. 1997).

In letzter Zeit sind verschiedene Arbeiten über eine Assoziation der UBOs mit Lernschwierigkeiten oder einem verminderten IQ (Intelligenzquotienten) erschienen. Z.T. werden die hyperintensiven Herde in T2-gewichteten MRT-Aufnahmen allgemein als biologische Marker für eine verminderte kognitive, visomotorische oder feinmotorische Funktion bzw. Sprachstörungen verantwortlich gemacht. Manche Autoren weisen sogar auf eine Korrelation zwischen anatomischer Lokalisation (z.B. Thalamus) und neuropsychologischen Funktionseinschränkungen hin (HOFMAN et al. 1994, NORTH et al. 1994, DENCKLA et al. 1996, MOORE et al. 1996, SAID et al. 1996, FELDMANN et al. 2003).

Ebenfalls herrschen Unstimmigkeiten über den diagnostischen Nutzen der UBOs und ob ein routinemäßiges MRT-Screening bei NF1-Patienten durchgeführt werden sollte. In den meisten Arbeiten wird die diagnostische Relevanz der intrakraniellen Veränderungen herausgestellt (GOLDSTEIN et al. 1989, BALESTRI et al. 1993, MENOR et al. 1998, RAININKO et al. 2001). Sensitivität und Spezifität der UBOs lagen in einer Studie bei 97% bzw. 79%. Mit Hilfe der UBOs könnte bei jungen NF1-Patienten, die nicht die NIH-Diagnosekriterien erfüllen, die Diagnose NF1 gestellt werden noch bevor weitere Merkmale der Erkrankung auftreten (DE BELLA et al. 2000a, KRÖLLS 2001). Gutmann sieht jedoch keinen Nutzen der UBOs als diagnostisches Kriterium und lehnt ein Screening ab, weil sich aus ihnen u.a. keine therapeutische Signifikanz ableiten lässt (GUTMANN et al. 1997). Andere Autoren befürworten ein Routine-Screening, v.a. bei Patienten mit Verdacht auf NF1, da sich diese Läsionen bei jüngeren Kindern noch entwickeln können und somit eine Diagnose ermöglicht werden könnte (MENOR et al. 1998, DE BELLA et al. 2000a). Bei Kindern mit einer größeren Anzahl oder einem größeren Volumen der UBOs sollten regelmäßige MRT-Untersuchungen ebenso erfolgen wie bei Kindern, die älter als zehn Jahre sind und eine Progression der UBOs zeigen (SEVICK et al. 1992, GRIFFITHS et al. 1999).

#### **6.1.10 Dentition**

Der normale Durchbruch des ersten Milchzahnes erfolgt im Alter zwischen fünf und acht Monaten. Kommt es zur Dentition vor dem vollendeten 5. Lebensmonat, ist das Kind ein sog. Frühzahner. Kinder, die erst nach dem vollendeten 8. Lebensmonat zahnend, werden definitionsgemäß als Spätzahner bezeichnet (KOLETZKO 2000).

In einer Publikation von Lammert wurde die verfrühte Milchzahndentition als neues Symptom der NF1 postuliert (LAMMERT et al. 2001). Wir erfragten ebenfalls den Zeitpunkt des ersten Zahndurchbruchs (s. Tab. 10). Insgesamt konnten 31% der NF1-Patienten als Frühzahner erfasst werden. Zu einer Dentition im Normbereich zwischen dem 5. und dem 8. Monat kam es bei 58,7%. Unter den männlichen Frühzählern (29% der Jungen) bekamen 8,7% den ersten Milchzahn mit drei Monaten, 10,9% mit vier und 8,7% mit viereinhalb Monaten. Von den Mädchen zahnend 34% vor dem vollendetem 5. Monat. Jeweils 2,4% hatten ein Dentitionsalter von drei bzw. dreieinhalb Monaten, 22,0% von vier und 7,3% von viereinhalb Monaten.

Zum Vergleich wurden die Daten zum Dentitionsalter der gesunden Geschwisterkinder erhoben (s. Tab. 34). Jeweils drei Jungen und Mädchen machten keine Angaben zum

Zeitpunkt des Durchbruchs des ersten Milchzahnes. Bei 84,3% der männlichen Geschwister erfolgte der Durchbruch des ersten Milchzahnes zwischen dem 5. und dem 8. Lebensmonat. 10,6% der Jungen waren Frühzahner. Je 5,3% zahnnten mit drei und vier Monaten. Nach dem 9. Monat kam es zum Zahndurchbruch bei 5,35 der männlichen Geschwister. Unter den weiblichen Geschwistern waren 7,7%, die den ersten Milchzahn mit vier Monaten bekamen. Im Normbereich lagen 80,8%. Nach dem 8. Monat kam es zum Zahndurchbruch bei je 3,8% mit achteinhalb, neun und 13 Monaten. Insgesamt waren nur 8,9% der gesunden Geschwisterkinder als Frühzahner einzustufen.

**Tab. 34: Alter der gesunden Geschwister beim Durchbruch des ersten Milchzahns**

Dentitionsalter in Monaten	Jungen		Mädchen	
	n	%	n	%
3,0	1	5,3		
4,0	1	5,3	2	7,7
5,0	6	31,6	6	23,1
5,5	2	10,5		
6,0	3	15,8	8	30,8
7,0	1	5,3	4	15,4
7,5	1	5,3		
8,0	3	15,8	3	11,5
8,5			1	3,8
9,0	1	5,3	1	3,8
13,0			1	3,8

Von den 94 von Lammert untersuchten NF1-Patienten brachen bei 34% die Milchzähne bis zu einem Alter von viereinhalb Monaten durch. Bei den 165 Kindern der Kontrollgruppe kam es nur bei 6% zu einem Durchbruch vor dem 5. Monat. Eine Abhängigkeit vom Geschlecht der Kinder konnte in der Studie von Lammert nicht gefunden werden. Die Ursachen einer verfrühten Detention waren bis dahin unbekannt (LAMMERT et al. 2001).

Wir kommen mit 31% Frühzählern unter den NF1-Patienten und 8,9% unter den gesunden Geschwisterkindern zu einem ähnlichen Ergebnis. Jedoch sind uns auch zum jetzigen Zeitpunkt aus der Literatur keine Ursachen oder Fälle einer verfrühten Milchzahndentition bei NF1-Kindern bekannt.

Allgemein gibt es bei der ersten Dentition eine erhebliche individuelle Variation, so dass eine Schwankungsbreite vom 5. bis zum 13. Monat angenommen wird. Auf die Dentition sollen konstitutionelle Faktoren, Krankheiten und der Ernährungszustand einen Einfluss haben. In hochentwickelten Ländern geht die Tendenz zu früheren Durchbruchzeiten. Bei einem Durchbruch vor dem 4. Monat liegt eine nur selten auftretende Dentitio praecox, nach dem

10. Monat eine Dentitio tarda vor (WILLERSHAUSEN-ZÖNNCHEN und BUTENANDT 1995).

Von unseren NF1-Patienten erfüllten 6,8% die Kriterien einer Dentitio praecox, während sich nur 2,2% der gesunden Geschwister in diese Gruppe einordnen lassen. Eine Dentitio tarda trat bei 1,1% der Patienten und 2,2% der gesunden Kinder auf. Im Vierfeldertest ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den NF1-Patienten und den gesunden Geschwistern bezüglich einer Dentitio praecox.

Als Erkrankungen mit einer vorzeitigen Zahneruption (Dentes natales) sind das Dento-faziale Syndrom, das Ellis-van-Creveld-Syndrom, das Hallermann-Streiff-Syndrom, die Pachyonychia congenita, das Proteus Syndrom (nur in betroffenen Kieferabschnitten), das Saldino-Noonan-Syndrom und das Sotos-Syndrom bekannt. Die Häufigkeit einer Dentitio connatalis oder Dentitio neonatalis wurde in der Literatur mit 1:2000-3000 angegeben. Spaltbildungen seien ebenfalls mit einem frühzeitigem Zahndurchbruch verbunden. Bei Mädchen wird ein früherer Dentitionszeitpunkt beobachtet als bei Jungen (STAEHLE und KOCH 1996).

Wir fanden bezüglich des Zeitpunktes des Durchbruchs des ersten Milchzahnes keine Geschlechtsunterschiede zwischen den männlichen und weiblichen NF1-Patienten.

Insgesamt ist das Zahnalter (Zähne des Dauergebisses) relativ unabhängig vom Stand der physischen Entwicklung (JAEGER 1990, WURSCI 1993, PORSCHE 2001). Eine engere Korrelation besteht zum chronologischen Alter, d.h. in einer bestimmten Altersgruppe ist eine weitgehend unabhängig vom körperlichen Entwicklungsstand des betreffenden Individuums definierte Zahnzahl vorhanden. Jaeger gibt Ursachen der vergleichsweise geringen Korrelation zwischen Zahnalter und anderen Entwicklungskriterien an. Danach vollziehe sich das menschliche Wachstum in einem kraniokaudalem Gefälle, so dass das Kopfwachstum gegenüber dem postkranialen Skelett fortgeschritten ist. Der unterschiedliche Einfluss verschiedener Hormone bedinge das zeitlich verschobene Wachstum von Kopf, Zähnen und postkranialen Skelett. Es bestehe eine größere Umweltstabilität der Dentition und gleichzeitig ein höherer genetischer Einfluss. Außerdem seien Zähne und Knochen verschiedener Genese (JAEGER 1990).

Die anthropometrischen Merkmale beeinflussten den Zeitpunkt des Durchbruchs des ersten Milchzahnes nur gering. Zur U3 und U7 hatte die Körpergröße der männlichen und weiblichen NF1-Patienten einen signifikanten Einfluss auf das Dentitionsalter.

Eine Studie von Sommer kam zu dem Ergebnis, dass Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht eine Verzögerung des Beginns der ersten Dentition aufweisen. Sie wurde als Ausdruck einer



gewissen körperlichen Unreife gewertet. Mit zunehmendem Geburtsgewicht wurde der Anteil der Kinder, die zwischen dem 3. und dem 5. Lebensmonat zahn, größer. Unter Kindern mit einem Geburtsgewicht über 4000g waren 40% Frühzahner (hier: Dentition vor dem 6. Monat). Es wird angenommen, dass die Zahnentwicklung und der Zahndurchbruch im wesentlichen genetischen Steuerungsmechanismen unterliegen und biologisch fixiert sind. So sollen selbst erhebliche Schwankungen des Geburtsgewichtes Reifgeborener zu keiner deutlichen Veränderung des Dentitionsbeginns führen. Erst extreme Abweichungen könnten eine Verzögerung bzw. Beschleunigung der Dentition nach sich ziehen (SOMMER et al. 1984).

Das mittlere Geburtsgewicht der NF1-Patienten, die wir als Frühzahner einstufen (Dentition vor dem 5. Monat) lag bei 3816,3g (Standardabweichung 693,7g). Die gesunden Geschwisterkinder, die vor dem 5. Monat zahn, wogen im Mittel 3715g zur Geburt (Standardabweichung 254,8g). Die Frühzahner unter den NF1-Patienten waren im Mittel 370g schwerer als die Kinder, die erst mit fünf Monaten oder später zahn. Die gesunden Geschwisterkinder, die bereits vor dem 5. Monat den ersten Zahn bekamen, waren durchschnittlich 300g schwerer als gesunde Geschwisterkinder mit einem Zahndurchbruch zum normalen Zeitpunkt. Das Körpergewicht zur U1 der Frühzahner unter den NF1-Patienten war signifikant höher als das der NF1-Kinder, die erst mit fünf Monaten oder später zahn. Bei NF1-Patienten oder Kindern mit Verdacht auf diese Erkrankung sollte daher nach dem Zahndurchbruch gefragt werden. Weitere Untersuchungen sind nötig, um die Ursache der früheren Dentition aufzuklären.

### **6.1.11 Körperliche Entwicklung der NF1-Patienten**

Über Alterationen der körperlichen Entwicklung der NF1-Patienten im Sinne von Makrozephalus, Kleinwuchs oder Übergewicht wird in der Literatur oft diskutiert, obwohl diese Merkmale nicht zu den NIH-Diagnosekriterien gehören. Bei 12,5% bis 32 % der Kinder mit NF1 wird ein Kopfumfang über der 97. Perzentile festgestellt. Die Angaben für eine Körpergröße unter der 3. Perzentile schwanken für die NF1-Patienten im Kindesalter zwischen 8,3% und 21% (KÖHLER 1990; RICCARDI 1992, SZUDEK et al. 2000a, EICHHORN 2001).

9,8% unserer Patienten erfüllten die Kriterien eines Kleinwuchses und 34,3% hatten einen Kopfumfang über der 97. Perzentile.

Ein leichtes Übergewicht ist nach den Angaben einer Publikation um Clementi für die erwachsenen NF1-Patienten charakteristisch. Während der Wachstumsperiode hatten die von Clementi untersuchten NF1-Kinder ein annähernd gleiches Mediengewicht wie die gesunden gleichaltrigen Kinder (CLEMENTI et al. 1999). Das Körpergewicht der von Eichhorn untersuchten NF1-Kinder lag ebenso im Normbereich (EICHHORN 2001).

Wird zur Beurteilung des Körpergewichts der Patienten unserer Studie der BMI zugrunde gelegt, so waren sie im Durchschnitt nicht übergewichtig oder adipös (Übergewicht=90. Perzentile<BMI<97. Perzentile, Adipositas= BMI>97. Perzentile) (KROMEYER-HAUSCHILD et al. 2001). Die Patienten neigten aber zu einem höheren Körpergewicht. Während der ersten fünf Lebensjahre hatten maximal 20% der Jungen und 12% der Mädchen ein Körpergewicht über der 97. Perzentile (siehe Kapitel 5.2.1.1). In einer Untersuchung von Köhler hatten 4,16% der Kinder ein Körpergewicht über der 97. Perzentile (KÖHLER 1990).

Wie erwartet zeigte sich die typische Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der anthropometrischen Merkmale (s. Tab. 31). Jungen hatten während der ersten fünf Lebensjahre ein höheres Körpergewicht, eine höhere Körpergröße und einen größeren Kopfumfang als Mädchen. Diese Ergebnisse stimmen mit generell bestehenden Unterschieden in der körperlichen Entwicklung von Jungen und Mädchen überein (SALLER 1959, FLÜGEL et al. 1986). Das Körpergewicht und die Körpergröße der NF1-Patienten in den ersten fünf Lebensjahren war am stärksten durch die Körperhöhe der Mutter bestimmt. Ab der U6 wirkten sich ein Kleinwuchs, Veränderungen der peripheren Knochen und der Wirbelsäule zunehmend auf die Körpergröße und ein Makrozephalus auf den Kopfumfang aus. Insgesamt zeigte die körperliche Entwicklung vor allem zu den ersten Untersuchungen (U1 bis U5) eine Abhängigkeit von genetisch bedingten Faktoren (s. Tab. 32). Im weiteren Verlauf wurde sie mit wachsendem Anteil von den NF1-Merkmalen (Veränderungen der Wirbelsäule, der peripheren Knochen, Makrozephalus und Kleinwuchs) beeinflusst (s. Tab. 33). Diese biologischen Faktoren (Körperhöhe der Eltern) erklären einen wesentlichen Anteil der Variabilität der Körpermerkmale der Kinder (RANNENBERG 2002).

Eine Studie um Clementi kommt zu dem Ergebnis, dass es bei Jungen bis zum 7. Lebensjahr und bei Mädchen bis zum 12. Lebensjahr keine Differenzen bezüglich der Körpergröße zwischen gesunden und an NF1 erkrankten Kindern gibt. Insgesamt sei nur ein Teil der NF1-Patienten von einem Kleinwuchs betroffen. Ein Makrozephalus sei dagegen bei den meisten Erkrankten zu finden (CLEMENTI et al. 1999). In einer anderen Veröffentlichung wird davon ausgegangen, dass bei allen NF1-Patienten die Körpergröße bis zu einem gewissen Grad

reduziert, der Kopfumfang hingegen vergrößert ist (SZUDEK et al. 2000a). Riccardi geht von einer Alles-oder-Nichts-Regel aus. Nur ein Teil der Patienten mit NF1 sei von einem Makrozephalus oder einem Kleinwuchs betroffen (RICCARDI 1992). Der Anteil Kleinwüchsiger NF1-Patienten sei unter Erwachsenen größer als bei Kindern vor der Pubertät. Eine Wachstumsminderung finde v.a. während der Pubertät statt (CARMI et al. 1999, VIRDIS et al. 2003). Meist ist keine Ursache eines Kleinwuchses zu finden. Es muss von einer konstitutionellen Manifestation bei NF1 ausgegangen werden. Dennoch sollten bei Kindern mit einer Körpergröße unter der 3. Perzentile eine Bestimmung des Knochenalters, eine zerebrale MRT-Untersuchung zum Ausschluss von Tumoren und endokrinologische Untersuchungen erfolgen. Die Arbeitsgruppe um Viridis kommt zu dem Ergebnis, dass NF1-Patienten mit einer Körpergröße unter der 10. Perzentile eine hohe Inzidenz von schweren Komplikationen (Tumoren des zentralen Nervensystems, große plexiforme Neurofibrome, Skoliose) haben (VIRDIS et al. 2003).

Auch ein Makrozephalus stellt meist einen Nebenfund dar, ohne dass eine klinisch fassbare Ursache (z.B. Hydrozephalus, Hirntumor) zugrunde liegt (RICCARDI 1981). Ein im Vergleich zur Normalpopulation größeres Hirnvolumen wird als eine mögliche Ursache angegeben (RICCARDI 1992, CUTTING et al. 2000). Eine Studie um Clementi fand unter den NF1-Patienten während der gesamten Wachstumsperiode einen größeren Kopfumfang als bei den gesunden gleichaltrigen Kindern (CLEMENTI et al. 1999). Riccardi nimmt an, dass der Makrozephalus bei NF1-Patienten nicht kongenital ist, sondern sich erst postnatal entwickelt (RICCARDI 1981). Über die Assoziation zwischen einem Makrozephalus und Komplikationen der NF1 bestehen differente Ansichten. NF1-Patienten mit einem Makrozephalus hatten in einer Untersuchung signifikant mehr verbale Schwächen als Patienten mit einem normalgroßen Kopfumfang (CUTTING et al. 2000). Ein Makrozephalus wird außerdem in Zusammenhang mit einem höheren Schweregrad der NF1 gebracht (ZVULUNOV et al. 1998). Riccardi dagegen sieht keine Korrelation zwischen einem Makrozephalus bei NF1 und einem verminderten IQ, epileptischen Anfällen oder EEG-Veränderungen (RICCARDI 1981). Ähnlich wie beim Kleinwuchs sollte auch beim Makrozephalus eher von einer konstitutionellen Manifestation bei der NF1 ausgegangen werden.

Um die körperliche Entwicklung der NF1-Patienten gesunden gleichaltrigen Kindern gegenüberstellen zu können, wählten wir folgende Erhebungen als Vergleichsgruppen aus:

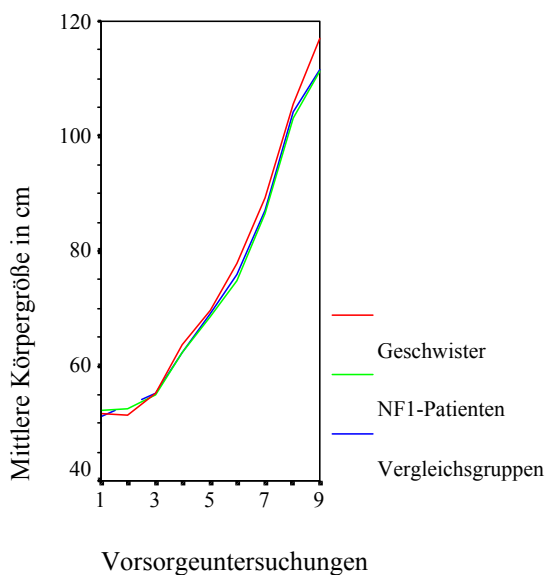
–Längsschnittuntersuchung an gesunden Geschwisterkindern von der U1 bis zur U9 (LAMMERT 2001)

- Längsschnittuntersuchung an gesunden Kindern zur U1 und von der U3 bis zur U8 (MENNER 1998)
- Jenaer Längsschnittuntersuchung mit Beginn im Jahr 1985 (Daten zur U8 und U9) (KROMEYER et al. 1997)
- Querschnittsstudie an Jenaer Stadtkindern von 1985 (Daten zur U8 und U9) (ZELLNER et al. 1996)

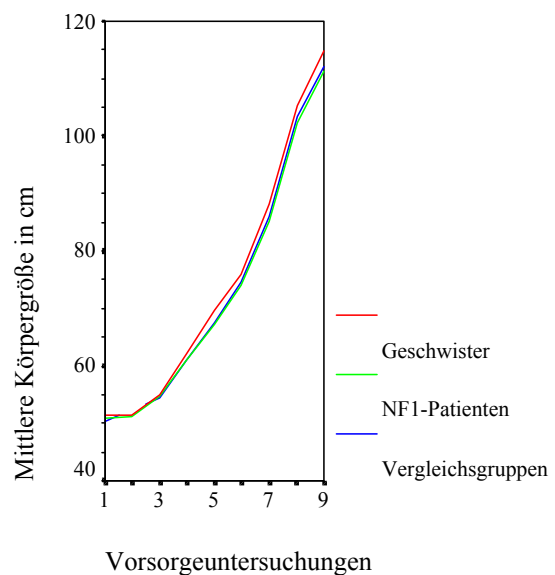
In unseren weiteren Untersuchungen fassten wir die Daten der Jenaer Längsschnitt- und der Querschnittsstudie zusammen.

Eine grafische Darstellung der körperlichen Entwicklung (Körpergröße, Körpergewicht, Kopfumfang) der NF1-Patienten, der gesunden Geschwister und der Vergleichsgruppen (Längsschnittuntersuchung von MENNER 1998 und Jenaer Studien von KROMEYER et al. 1997 und ZELLNER et al. 1996) kann den Abbildungen 37 bis 42 entnommen werden.

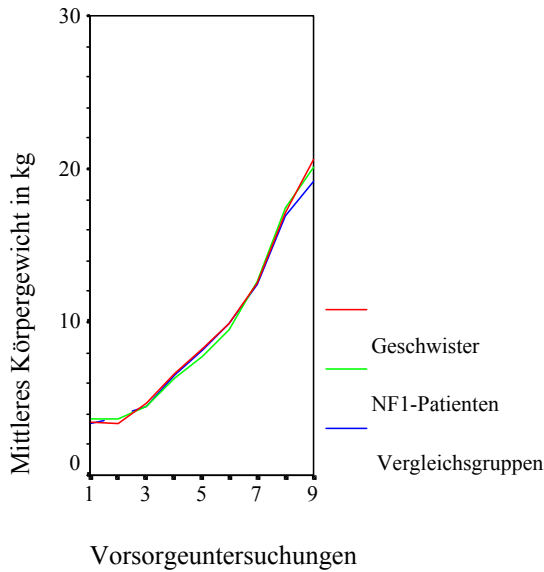
Um eine statistische Prüfung der Mittelwertsunterschiede in der körperlichen Entwicklung der NF1-Patienten und der gesunden Kinder unserer Vergleichsgruppen durchzuführen, wählten wir für die Zeitpunkte der U1 und von der U3 bis zur U8 (mehr als zwei unabhängige Stichproben) die einfaktorielle ANOVA (analysis of variances) und für die U2 und die U9 (je zwei unabhängige Stichproben) den zweiseitigen T-Test.



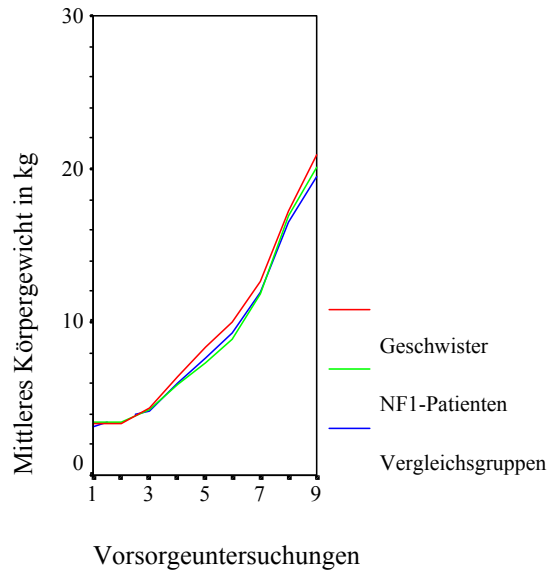
**Abb. 37: Mittlere Körpergröße der Jungen während der Vorsorgeuntersuchungen (bis zum 5. Lebensjahr).**



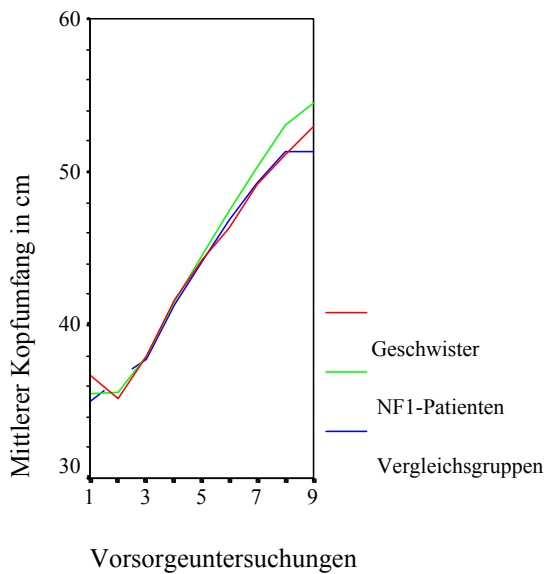
**Abb. 38: Mittlere Körpergröße der Mädchen während der Vorsorgeuntersuchungen (bis zum 5. Lebensjahr).**



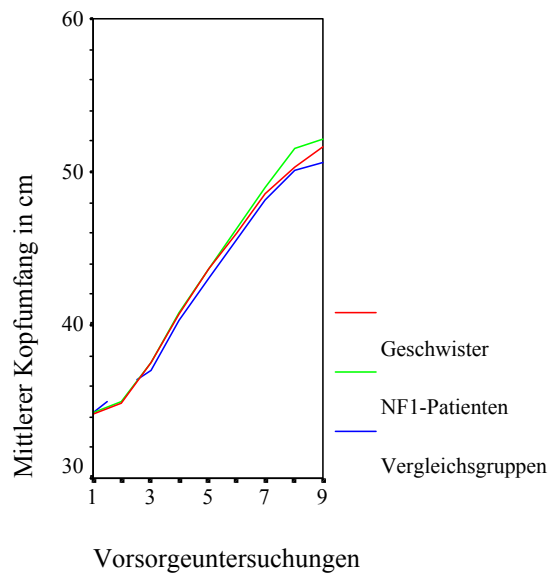
**Abb. 39: Mittleres Körpergewicht der Jungen während der Vorsorgeuntersuchungen (bis zum 5. Lebensjahr).**



**Abb. 40: Mittleres Körpergewicht der Mädchen während der Vorsorgeuntersuchungen (bis zum 5. Lebensjahr).**



**Abb. 41: Mittlerer Kopfumfang der Jungen während der Vorsorgeuntersuchungen (bis zum 5. Lebensjahr).**



**Abb. 42: Mittlerer Kopfumfang der Mädchen während der Vorsorgeuntersuchungen (bis zum 5. Lebensjahr).**

Wie der Vergleich mit drei von uns ausgewählten Untersuchungen gezeigt hat, unterscheidet sich die körperliche Entwicklung unserer NF1-Patienten in den ersten fünf Lebensjahren in bezug auf die Körpergröße und das Körpergewicht kaum von gleichaltrigen gesunden Kindern. Die Unterschiede des Körpergewichtes und der Körpergröße zur U1 zwischen den NF1-Kindern und den Kindern der Studie von Menner könnten auf den säkularen Trend zurückzuführen sein. In Europa kommt es zu einer Steigerung der Körperhöhenendgröße um

durchschnittlich einen mm pro Jahr (KNUSSMANN 1996). Unsere NF1-Patienten waren im Jahr 2001 im Mittel 11,8 Jahre alt und sind somit im Mittel 1989 geboren. Menner begann seine Untersuchungen bereits 1978. Das signifikant geringere Körpergewicht der männlichen NF1-Patienten im Vergleich mit den von Menner (MENNER 1998) untersuchten Jungen zur U5 wird dadurch jedoch nicht erklärt und ist als Zufallsbefund zu werten.

Von Bedeutung sind die Unterschiede im Kopfumfang zwischen unseren an NF1 erkrankten und den gesunden Kindern der Vergleichsgruppen. Ab der U6 haben sowohl die männlichen als auch die weiblichen Patienten einen größeren Kopfumfang als die anderen Vergleichsgruppen. Von der U6 bis zur U8 nimmt nicht nur das Signifikanzniveau, sondern auch die Anzahl der Vergleichsgruppen, von denen sich die NF1-Patienten bezüglich des Kopfumfanges unterscheiden, zu. Zur U9 finden wir zwischen den erkrankten Kindern und den gesunden Geschwistern keine signifikanten Unterschiede für den Kopfumfang. Dieses Ergebnis könnte auf der geringeren Datenanzahl für die NF1-Patienten und die Geschwisterkinder zur U9 beruhen. Zur U9 waren nur von ca. 12% bzw. 17% der gesunden Geschwister bzw. Patienten Daten zum Kopfumfang vorhanden. Von der U1 bis zur U8 lagen uns in beiden Gruppen bei über 60% Angaben zum Kopfumfang vor. Dadurch spiegeln die Abbildungen 41 und 42 ein anderes Bild wider, als es durch die statistischen Berechnungen beschrieben wird.

Insgesamt fanden wir in der Altersgruppe bis fünf Jahre keine erhöhte Prävalenz eines Kleinwuchses oder einer Tendenz zu einer niedrigeren Körpergröße als in der gesunden Population. Es ist anzunehmen, dass sich ein Kleinwuchs bzw. eine eher niedrige Körpergröße erst in späteren Lebensabschnitten ausprägt.

Ab dem vollendeten ersten Jahr (U6) ist jedoch der Kopfumfang der männlichen und weiblichen NF1-Patienten signifikant größer als der der Vergleichsgruppen. Eine Neigung der Kinder mit NF1 zu einem größerem Kopfumfang ist somit nicht bereits zur Geburt festzustellen, betrifft jedoch die Mehrzahl von ihnen ab einem bestimmten Alter. Eine Zuordnung der NF1-Patienten in eine Gruppe mit bzw. ohne Makrozephalus erscheint deshalb nicht sinnvoll.

## **6.2 Zeitpunkte des Erstauftretens der morphologischen und anthropometrischen Merkmale**

Die Reihenfolge des Auftretens der morphologischen und anthropometrischen Merkmale zeigte Unterschiede zwischen unseren männlichen und weiblichen Patienten (s. Abb. 23 und 24 und Abb. 33 bis 35).

Bei den Mädchen traten im Mittel bis zum vollendeten ersten Lebensjahr die Café-au-lait-Flecken, ein Makrozephalus und die peripheren Knochenveränderungen auf. Bis zum Alter von fünf Jahren hatten die Mädchen außerdem einen Kleinwuchs, ein Freckling, Wirbelsäulenveränderungen und plexiforme Neurofibrome ausgeprägt. Bis zum neunten Lebensjahr konnte eine Sehbahnbeteiligung durch Gliome diagnostiziert werden, Irisknötchen und die kutanen/subkutanen Neurofibrome kamen hinzu.

Jungen manifestierten im ersten Lebensjahr periphere Knochenveränderungen, Café-au-lait-Flecken und einen Kleinwuchs. Mit der Vollendung des fünften Lebensjahres hatten sich bei ihnen alle weiteren von uns untersuchten Merkmale manifestiert, außer den kutanen/subkutanen Neurofibromen, die erst im Alter von 13 Jahren auftraten.

In der Literatur sind derzeit keine Geschlechtsunterschiede bezüglich des Zeitpunktes der Manifestation der NF-Merkmale beschrieben. Somit ist davon auszugehen, dass die Unterschiede zwischen unseren männlichen und weiblichen NF1-Patienten wahrscheinlicher als Geschlechtsunterschiede Schwankungen der Norm in den Zeitspannen des Erstauftretens widerspiegeln.

Als kongenitale Veränderungen werden Café-au-lait-Flecken, plexiforme Neurofibrome, eine Dysplasie der Tibia und Gliome der Sehbahn angesehen, auch wenn diese Merkmale erst später klinisch manifest oder diagnostiziert werden. Bis zum Ende des Vorschulalters (5. Lebensjahr) treten meist ein Freckling, ein Makrozephalus, ein Kleinwuchs und Veränderungen des Skeletts, speziell der Wirbelsäule, auf. Bis zum Eintritt in die Pubertät bzw. deren Ende (12. bis 15. Lebensjahr) wird die Ausprägung der kutanen/subkutanen Neurofibrome und einer Skoliose beobachtet (CRAWFORD 1986, GOLDBERG et al. 1986, KÖHLER 1990, RICCARDI 1992, GUTMANN et al., 1997).

Im folgenden wird auf die durchschnittlichen altersspezifischen Prävalenzraten für die klinischen NF1-Merkmale verschiedener Studien eingegangen (s. Tab. 35).

Café-au-lait-Flecken sind bei NF1-Patienten bis zum vollendeten 2. Lebensjahr bei 82% bis 97% vorhanden. Im Alter zwischen drei und vier Jahren weisen 99% bis 100% dieses Merkmal auf (HUSON und HUGHES 1994, DE BELLA et al. 2000b).

Bei unseren männlichen und weiblichen NF1-Patienten traten im Mittel die Café-au-lait-Flecken innerhalb des ersten Lebensjahres auf (bei 90,6%). Bis zum vollendeten 4. Jahr waren sie bei 99% zu finden.

Ein Freckling tritt bei NF1-Patienten bis zum vollendeten 5. Lebensjahr bei 14% bis 83% auf. Unter den Sechs- bis Zehnjährigen zeigen 50% bis 90% eine solche Hautveränderung (HUSON und HUGHES 1994, DE BELLA et al. 2000b). Riccardi geht davon aus, dass ein Freckling der Axilla bereits zur Geburt vorhanden ist. Ein Freckling anderer Lokalisation tritt erst in der Kindheit oder in der Erwachsenenphase auf (RICCARDI 1992). Die Arbeitsgruppe um DeBella kommt zu dem Ergebnis, dass ein Freckling bis zum 7. Lebensjahr diagnostizierbar ist (DE BELLA et al. 2000b).

91,8% unserer NF1-Patienten, die Angaben zum Zeitpunkt des Erstauftretens eines Frecklings machen konnten, hatten bis zum vollendeten 5. Lebensjahr ein Freckling ausgeprägt, weitere 8,2% zwischen dem 6. und dem 10. Jahr.

Bei 10% bis 19% der NF1-Patienten bis zum vollendeten 2. Lebensjahr werden Neurofibrome insgesamt (darunter werden im folgenden zwei oder mehr kutane/subkutane Neurofibrome oder ein plexiformes Neurofibrom verstanden) bzw. bei 20% plexiforme Neurofibrome allein gefunden. Unter den Drei- bis Fünfjährigen werden Neurofibrome bei 10% bis 37% beobachtet. In der Altersgruppe der Sechs- bis Zehnjährigen werden Neurofibrome bei 31% bis 42% diagnostizierbar, lediglich kutane/subkutane Neurofibrome bei 14%. Die Prävalenzraten für Neurofibrome und kutane/subkutane Neurofibrome scheinen mit zunehmendem Alter der NF1-Patienten anzusteigen. Von den Elf- bis 15-jährigen haben 52% bis 65% Neurofibrome, 33% kutane/subkutane Neurofibrome und 40% plexiforme Neurofibrome und unter den 16- bis 20-jährigen ca. 70% Neurofibrome und 93% kutane/subkutane Neurofibrome ausgeprägt (LUBS et al. 1991, HUSON und HUGHES 1994, DE BELLA et al. 2000b).

In unserer Untersuchung waren kutane/subkutane Neurofibrome zwischen dem 1. und dem 5. Jahr bei 20%, zwischen dem 6. und dem 10. Jahr bei 25%, zwischen dem 11. und dem 15. Jahr bei 50% und mit 16 Jahren bei 5% der Kinder, die Angaben zum Zeitpunkt des Erstauftretens machen konnten, ausgeprägt.



26,3% unserer NF1-Kinder hatten bereits im ersten Jahr plexiforme Neurofibrome entwickelt, bis zum vollendeten 11. Lebensjahr waren sie bei allen unseren Patienten, die sich an den Zeitpunkt des Erstauftretens erinnern konnten, vorhanden.

Irisknötchen werden bei NF1-Patienten bis zum vollendeten 4. Lebensjahr bei 5% bis 66% sichtbar. Die größte Zunahme der Prävalenzraten kann in der Altersgruppe der Drei- bis Vierjährigen beobachtet werden. Unter den Fünf- bis Zehnjährigen können sie bei 40% bis 82% aufgetreten sein. Es wird angenommen, dass sich Irisknötchen vor den kutanen/subkutanen Neurofibromen manifestieren (HUSON et al. 1989 a, LUBS et al. 1991, HUSON und HUGHES 1994, DE BELLA et al. 2000b).

Unter unseren NF1-Patienten waren 60%, die bis zum vollendeten 5. Lebensjahr erstmals Irisknötchen ausprägten. Bei weiteren jeweils 20% konnte dieses Merkmal zuerst im Alter von sechs bis zehn Jahren bzw. zwischen dem 11. und dem 15. Jahr diagnostiziert werden.

**Tab. 35: Altersbezogene Prävalenzraten der NF1-Merkmale verschiedener Studien**

NF1-Merkmal	Alter in Jahren	Häufigkeit in %
Café-au-lait-Flecken	0-2	82-97
Café-au-lait-Flecken	3-4	99-100
Freckling	0-5	14-83
Freckling	6-10	50-90
Neurofibrome insgesamt	0-2	10-19
Neurofibrome insgesamt	3-5	10-37
Neurofibrome insgesamt	6-10	31-42
Neurofibrome insgesamt	11-15	52-65
Neurofibrome insgesamt	16-20	70
Neurofibrome plexiforme	0-2	20
Neurofibrome plexiforme	11-15	40
Neurofibrome kutane/subkutane	6-10	14
Neurofibrome kutane/subkutane	11-15	33
Neurofibrome kutane/subkutane	16-20	93
Irisknötchen	0-4	5-66
Irisknötchen	5-10	40-82

Nach HUSON et al. 1989 a, LUBS et al. 1991, HUSON und HUGHES 1994, DE BELLA et al. 2000b.

Symptomatische Optikusgliome treten laut einer Untersuchung um DeBella in den ersten drei Lebensjahren auf (DE BELLA et al. 2000b).

Mit dem vollendeten ersten Lebensjahr konnte bei 8% unserer Kinder und mit drei Jahren bei 36% eine Beteiligung der Sehbahn durch Gliome diagnostiziert werden. Dabei unterschieden wir nicht zwischen symptomatischen und asymptomatischen Formen. Dadurch lassen sich die höheren Angaben erklären, denn Optikusgliome werden bei NF1-Patienten meist nicht symptomatisch.

### **6.3 Einflussfaktoren auf die Ausprägung der morphologischen und anthropometrischen Merkmale**

In der Literatur sind Assoziationen der Merkmale der NF1 nur selten beschrieben. Es wird davon ausgegangen, dass jeder Patient jedes Merkmal manifestieren kann und dass es keine unterschiedlichen Risiken gibt, ein bestimmtes Merkmal auszuprägen (RICCARDI 1992).

Einzelne Merkmale der NF1 unserer Untersuchung waren statistisch signifikant miteinander korreliert bzw. gingen mit einem erhöhten Risiko einher, ein weiteres Merkmal auszuprägen. Die Kombination der Merkmale Freckling und Irisknötchen bestand bei unseren Patienten gehäuft (geringes Signifikanzniveau). Kinder, die ein Freckling ausgebildet hatten, hatten ein erhöhtes Risiko für die Manifestation einer Sehbahnbeteiligung durch Gliome (OR=3,9).

Das Auftreten der kutanen/subkutanen Neurofibrome korrelierte mit dem der Irisknötchen und der Wirbelsäulenveränderungen (geringes Signifikanzniveau). Waren bei einem Kind bereits plexiforme Neurofibrome aufgetreten, so hatte es ein erhöhtes Risiko auch kutane/subkutane Neurofibrome oder Irisknötchen zu entwickeln (OR=4,2 bzw. 6,3).

Das Vorhandensein einer Sehbahnbeteiligung durch Gliome bei den Mädchen stellte ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Irisknötchen dar. Bei den Jungen waren zuerst die Irisknötchen diagnostizierbar, die das Risiko für das Auftreten einer Sehbahnbeteiligung erhöhten (OR=7,8).

Eine Erklärung für die dargestellten Zusammenhänge kann in den gemeinsamen pathogenetischen Mechanismen gefunden werden. Plexiforme und kutane/subkutane Neurofibrome zeigen eine histopathologische Ähnlichkeit. Die Zellen der Irisknötchen und des Frecklings sind melanozytären Ursprungs. Gliome der Sehbahn sind Astrozytome und entstammen dem Ektoderm. Auch Irisknötchen, Freckling und Neurofibrome entstehen aus der embryonalen Neuralleiste (SZUDEK et al. 2000b).

Weiterhin waren Veränderungen der Wirbelsäule und Irisknötchen auffallend häufig miteinander kombiniert (geringes Signifikanzniveau).

Diese Assoziation bleibt unklar (v.a. in pathogenetischer Hinsicht), weil Irisknötchen dem Ektoderm und das Skelettsystem dem Mesoderm entstammen. Ein Zufallsbefund kann nicht ausgeschlossen werden.

Die manifestierten Veränderungen an den peripheren Knochen stellten ein Risiko für die Ausbildung von Wirbelsäulenveränderungen dar (OR=5,3).

Wirbelsäule und periphere Knochen entstehen aus dem Mesoderm. Dies könnte den Zusammenhang zwischen den Merkmalen erklären.

Frühzahner hatten ein höheres Risiko, Irisknötchen oder plexiforme Neurofibrome auszubilden, als Kinder, die den ersten Milchzahn mit fünf Monaten oder später bekamen (OR=3,7 bzw. 2,8).

Ebenso wie die Irisknötchen und die Neurofibrome sind auch die Zähne ektodermalen Ursprungs. Somit ist die Einbeziehung der Zähne in das Krankheitsbild der NF1 nicht verwunderlich. Allerdings bleibt der Mechanismus der verfrühten Dentition fraglich.

NF1-Patienten, die an der NF1 aufgrund einer Spontanmutation erkrankten, hatten ein höheres Risiko ein Freckling und sog. andere Verhaltensauffälligkeiten (Interesselosigkeit, Müdigkeit, Angst, Zurückgezogenheit) auszuprägen (OR=2,5 bzw. 6,0).

In den meisten Untersuchungen wurde kein Zusammenhang zwischen der Herkunft der Mutation (familiär oder Spontanmutation) und dem phänotypischen Erscheinungsbild gefunden. Ursachen dafür können die genetische Heterogenität, die variable Expressivität und der Pleiotropismus sein.

Männliche NF1-Patienten hatten ein höheres Risiko als Mädchen, Wirbelsäulenveränderungen, periphere Knochenveränderungen und kutane/subkutane Neurofibrome zu entwickeln (OR=5,2 bzw. 2,9 bzw. 2,3).

Auch in der Literatur wird für Jungen ein höheres Risiko für die Ausbildung einer Pseudarthrose beschrieben (RICCARDI 1992, STEVENSON et al. 1999).

An NF1 erkrankte Jungen manifestierten früher Veränderungen peripherer Knochen als Mädchen (sehr hohes Signifikanzniveau). Die Jungen prägten wesentlich später als die Mädchen kutane/subkutane Neurofibrome aus (hohes Signifikanzniveau). Diese beobachteten Zusammenhänge sind unklar und auch von anderen Autoren bisher nicht untersucht worden.

Das frühzeitige Auftreten der Café-au-lait-Flecken (bis zum 6. Lebensmonat) war mit dem der Wirbelsäulenveränderungen (zwischen dem ersten und dem zweiten Lebensjahr) kombiniert (hohes Signifikanzniveau).

Café-au-lait-Flecken zählen zu den kongenitalen Merkmalen der NF1. Veränderungen der Wirbelsäule werden im Vorschulalter manifest. Der gefundene Zusammenhang kann deshalb als Bestätigung der Reihenfolge des Auftretens der Merkmale angesehen werden.

In einer kanadischen Studie um Szudek wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten der NF1-Merkmale untereinander untersucht. Signifikante positive Assoziationen bestanden zwischen dem Auftreten eines Frecklings und Irisknötchen, zwischen kutanen/subkutanen und plexiformen Neurofibromen, kutanen/subkutanen Neurofibromen und Irisknötchen,

plexiformen Neurofibrome und einer Skoliose (frühzeitig aufgetretene Skoliose, dystrophische Skoliose) sowie einer Epilepsie und Lernschwierigkeiten. Eine signifikante negative Assoziation bestand zwischen dem Auftreten der kutanen/subkutanen Neurofibrome und einer Pseudarthrose (SZUDEK et al. 2000b).

Diese Ergebnisse bestätigen die in unserer Untersuchung gefundenen Zusammenhänge.

Die Assoziation zwischen dem Auftreten der kutanen/subkutanen Neurofibrome und der plexiformen Neurofibrome war bei Szudeks Patienten stärker ausgeprägt bei den Jüngeren (unter fünf Jahren) als bei den Älteren (zwischen fünf und neun Jahren und älter als 14 Jahre). NF1-Patienten mit plexiformen Neurofibromen könnten nach Szudeks Theorie kutane/subkutane Neurofibrome früher entwickeln als Patienten ohne plexiforme Neurofibrome (SZUDEK et al. 2000b).

Auch Patienten unserer Studie, die bereits plexiforme Neurofibrome aufwiesen, hatten ein höheres Risiko kutane/subkutane Neurofibrome zu entwickeln.

Unsere Befunde stimmen mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Szudek überein (SZUDEK et al. 2000b).

Zwischen den einzelnen Teilleistungsstörungen fanden wir Korrelationen, wie z.B. grob- und feinmotorische Beeinträchtigungen, Lernschwierigkeiten, verzögerte Sprachentwicklung und Verhaltensauffälligkeiten.

Auch in der Literatur sind Assoziationen zwischen Verhaltensauffälligkeiten und der Präsenz von Lernschwierigkeiten, Sprachstörungen und motorischen Problemen beschrieben wurden (CNOSSEN et al. 1998a).

Insgesamt dürfen bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie die methodischen Probleme nicht außer acht gelassen werden.

Wir führten eine retrospektive Untersuchung durch, so dass sich die Patienten bzw. deren Eltern nicht immer an den Zeitpunkt des Erstauftretens der untersuchten Merkmale erinnern konnten. Dadurch stand uns bei der Betrachtung einiger Merkmale nur eine geringe Probandenanzahl zur Verfügung. Auch konnten nicht alle untersuchten Patienten von der U1 bis zur U9 hinsichtlich der körperlichen Entwicklung beurteilt werden, weil sie entweder noch nicht alt genug waren oder die Aufzeichnungen über diese Untersuchungen nicht mehr vorhanden waren. Aus diesen genannten Gründen weisen einige der gefundenen Ergebnisse bzw. Zusammenhänge nur ein geringes Signifikanzniveau auf. In weiteren Untersuchungen sollte an einer möglichst konstanten Probandenanzahl die körperliche Entwicklung der NF1-

Patienten vom Säuglings- bis ins Schulalter beobachtet und die Reihenfolge des Erstauftretens der NF1-Merkmale festgehalten werden. Durch eine solche konsequente klinische Verlaufsuntersuchung könnten einerseits die Möglichkeiten einer frühzeitigeren Diagnostik verbessert werden. Andererseits könnte dadurch ein Beitrag zur Aufklärung der Vielfalt des Phänotyps der NF1 und der Zusammenhänge klinischer Merkmale geleistet werden.

## 7. Schlussfolgerungen

Die Häufigkeiten und die Zeitpunkte des Erstauftretens der von uns untersuchten Merkmale entsprechen weitgehend den Angaben der Literatur. Nicht alle morphologischen und anthropometrischen Auffälligkeiten der NF1-Patienten sind von Geburt an vorhanden. Vielmehr kommt es im Verlauf der Kindheit und Jugend zur Manifestation der einzelnen Merkmale der Erkrankung. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Merkmale der NF1 nicht rein zufällig, sondern gemäß einer gewissen Ordnung auftreten und dass einige Patienten ein höheres Risiko haben, bestimmte Merkmale zu entwickeln.

Der progrediente Verlauf der NF1 führt dazu, dass v.a. im Kindesalter Veränderungen des Krankheitsbildes stattfinden, die ein rechtzeitiges und konsequentes Handeln erfordern, um das Auftreten schwerer Komplikationen einzuschränken bzw. zu verhindern. Eine gründliche und regelmäßige klinische Untersuchung in diesem Lebensabschnitt ist somit von großer Bedeutung. Im Kindesalter sollten zusätzliche apparative Untersuchungsverfahren zur Suche nach UBOs und Optikusgliomen angewandt werden, wenn ein diagnostischer Nutzen daraus zu erwarten ist. Besonders wertvoll ist dabei die zerebrale MRT-Untersuchung. UBOs als typischer Befund auf Schädelaufnahmen im Kindesalter zusammen mit einem weiteren Merkmal der NF1 sind Anlass Verlaufskontrollen vorzunehmen. Dabei ist die Weiterbetreuung dieser Kinder so durchzuführen, als ob eine nach den NIH-Kriterien gesicherte NF1 vorliegt, da mit dem Auftreten weiterer Symptome zu rechnen ist. Die Beobachtung von UBOs ist demnach bei Kindern und Jugendlichen als ein den NIH-Kriterien gleichwertiges NF1 typisches Merkmal zu werten.

Der hohe Anteil an Frühzählern unter den NF1-Kindern und der größere Kopfumfang ab dem vollendeten ersten Lebensjahr können die Hinweise auf das Vorliegen einer NF1 verstärken. Besonders bei Kindern mit Verdacht auf NF1 ist die Untersuchung hinsichtlich weiterer Merkmale notwendig, um eine frühe Diagnosestellung zu ermöglichen. Dabei kann auch die Suche nach Nebensymptomen, wie Makrozephalus, Kleinwuchs, verfrühte Dentition, Lernschwierigkeiten, Störungen der Motorik, verzögerte Sprachentwicklung, Verhaltensauffälligkeiten und Essverhalten, hilfreich sein.

Aufgrund der Tatsache, dass alle unsere Patienten Café-au-lait-Flecken manifestiert haben, die meist im ersten Lebensjahr sichtbar wurden, ist beim Auftreten dieser

---

Pigmentveränderungen im Säuglings- und Kleinkindalter differentialdiagnostisch an NF1 zu denken und nach weiteren Merkmalen der Erkrankung zu suchen.

In weiteren Studien sollte der diagnostische Nutzen der Aufnahme sog. NF1-Nebenmerkmale (Makrozephalus, Kleinwuchs, Pubertas praecox, motorische Störungen, Lernschwierigkeiten, Sprachentwicklungs- und verschiedene Verhaltensstörungen) in die Diagnosekriterien überprüft werden. Dadurch könnte das Risiko einer Diagnoseverzögerung im Kindesalter mit den sich daraus erwachsenden Konsequenzen im Sinne einer erhöhten Komplikationsrate minimiert werden.

---

**Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, Chalk D. 1992.** Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine*, 17 (8 Suppl):244-8.

**Aoki S, Barkovich AJ, Nishimura K, Kjos BO, Machida T, Cogen P, Edwards M, Norman D. 1989.** Neurofibromatosis types 1 and 2: cranial MR findings. *Radiology*, 172(2):527-34.

**Arnsmeier SL, Riccardi VM, Paller AS. 1994.** Familial multiple cafe au lait spots. *Arch Dermatol*, 130(11):1425-6.

**Ars E, Serra E, Garcia J, Kruyer H, Gaona A, Lazaro C, Estivill X. 2000.** Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1. *Hum Mol Genet*, 9 (2):237-47

**Balestri P, Calistri L, Vivarelli R, Bartalini G, Mancini L, Berardi A, Fois A. 1993.** Central nervous system imaging in reevaluation of patients with neurofibromatosis type 1. *Childs Nerv Syst*, 9(8):448-51.

**Boero S, Catagni M, Donzelli O, Facchini R, Frediani PV. 1997.** Congenital pseudarthrosis of the tibia associated with neurofibromatosis-1: treatment with Ilizarov's device. *J Pediatr Orthop*, 17(5):675-84.

**Brzowski AE, Bazan C 3rd, Mumma JV, Ryan SG. 1992.** Spontaneous regression of optic glioma in a patient with neurofibromatosis. *Neurology*, 42(3 Pt 1):679-81.

**Bühl A, Zöfel P. 2000.** SPSS 9: Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. 6. Auflage. München: Addison Wesley Verlag Pearson Education, Kapitel 16.

**Calvert PT, Edgar MA, Webb PJ. 1989.** Scoliosis in neurofibromatosis. The natural history with and without operation. *J Bone Joint Surg Br*, 71(2):246-51.

**Cappelli C, Grill J, Raquin M, Pierre-Kahn A, Lellouch-Tubiana A, Terrier-Lacombe MJ, Habrand JL, Couanet D, Brauner R, Rodriguez D, Hartmann O, Kalifa C. 1998.**



---

Long-term follow up of 69 patients treated for optic pathway tumours before the chemotherapy era. *Arch Dis Child*, 79(4):334-8.

**Carmi D, Shohat M, Metzker A, Dickerman Z. 1999.** Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *Pediatrics*, 103(6 Pt 1):1257-62.

**Chan MY, Foong AP, Heisey DM, Harkness W, Hayward R, Michalski A. 1998.** Potential prognostic factors of relapse-free survival in childhood optic pathway glioma: a multivariate analysis. *Pediatr Neurosurg*, 29(1):23-8.

**Charrow J, Listernick R, Greenwald MJ, Das L, Radkowski MA. 1993.** Carboplatin-induced regression of an optic pathway tumor in a child with neurofibromatosis. *Med Pediatr Oncol*, 21(9):680-4.

**Clementi M, Milani S, Mammi I, Boni S, Monciotti C, Tenconi R. 1999.** Neurofibromatosis type 1 growth charts. *Am J Med Genet*, 3;87(4):317-23.

**Cnossen MH, Goede-Bolder A de, van den Broek KM, Waasdorp CM, Oranje AP, Stroink H, Simonsz HJ, van den Ouweland AM, Halley DJ, Niermeijer MF. 1998a.** A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child*, 78(5):408-12.

**Cnossen MH, Moons KG, Garssen MP, Pasmans NM, Goede-Bolder A de, Niermeijer MF, Grobbee DE. 1998b.** Minor disease features in neurofibromatosis type 1 (NF1) and their possible value in diagnosis of NF1 in children < or = 6 years and clinically suspected of having NF1. Neurofibromatosis team of Sophia Children's Hospital. *J Med Genet*, 35(8):624-7.

**Cnossen MH, Smit FJ, Goede-Bolder A de, Frets PG, Duivenvoorden HJ, Niermeijer MF. 1997.** Diagnostic delay in neurofibromatosis type 1. *Eur J Pediatr*, 156(6):482-7.

**Correll J. 2002.** Die kongenitale Unterschenkelpseudoarthrose bei NF-wann was machen?[Vortrag]. NF1-Tagung 12.10.2002 Düsseldorf.

**Crawford AH. 1986.** Neurofibromatosis in children. *Acta Orthop Scand Suppl*, 218:1-60.

**Crawford AH, Schorry EK. 1999.** Neurofibromatosis in children: the role of the orthopaedist. *J Am Acad Orthop Surg*, 7(4):217-30. Review.

**Cutting LE, Huang GH, Zeger S, Koth CW, Thompson RE, Denckl MB. 2002.** Growth curve analyses of neuropsychological profiles in children with neurofibromatosis type 1: specific cognitive tests remain "spared" and "impaired" over time. *J Int Neuropsychol Soc*, 8(6):838-46.

**Cutting LE, Koth CW, Denckla MB. 2000.** How children with neurofibromatosis type 1 differ from "typical" learning disabled clinic attenders: nonverbal learning disabilities revisited. *Dev Neuropsychol*, 17(1):29-47.

**DeBella K, Poskitt K, Szudek J, Friedman JM. 2000a.** Use of "unidentified bright objects" on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology*, 54(8):1646-51.

**DeBella K, Szudek J, Friedman JM. 2000b.** Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*, 105(3 Pt 1):608-14.

**Deimling A von, Krone W, Menon AG. 1995.** Neurofibromatosis type 1: pathology, clinical features and molecular genetics. *Brain Pathol*, 5(2):153-62. Review.

**Denckla MB, Hofman K, Mazzocco MM, Melhem E, Reiss AL, Bryan RN, Harris EL, Lee J, Cox CS, Schuerholz LJ. 1996.** Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1. *Am J Med Genet*, 16;67(1):98-102.

**DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, Zackai EH, Bilaniuk LT, Yachnis AT. 1995.** Neurofibromatosis type 1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. *Radiology*, 195(3):721-4.

---

**DiSimone RE, Berman AT, Schwentker EP. 1988.** The orthopedic manifestation of neurofibromatosis. A clinical experience and review of the literature. *Clin Orthop*, 230:277-83. Review.

**Duffner PK, Cohen ME, Seidel FG, Shucard DW. 1989.** The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis. *Neurology*, 39(3):373-8.

**Dunn DW, Roos KL. 1989.** Magnetic resonance imaging evaluation of learning difficulties and incoordination in neurofibromatosis. *Neurofibromatosis*, 2(1):1-5.

**Eichhorn A. 2001.** Neurofibromatose Typ 1 im Kindes- und Jugendalter: Vergleich von Genotyp und Phänotyp [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität

**Eldridge R, Denckla MB, Bien E, Myers S, Kaiser-Kupfer MI, Pikus A, Schlesinger SL, Parry DM, Dambrosia JM, Zasloff MA. 1989.** Neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease). Neurologic and cognitive assessment with sibling controls. *Am J Dis Child*, 143(7):833-7.

**Eliason MJ. 1986.** Neurofibromatosis: implications for learning and behavior. *J Dev Behav Pediatr*, 7(3):175-9.

**Eliason MJ. 1988.** Neuropsychological patterns: neurofibromatosis compared to developmental learning disorders. *Neurofibromatosis*, 1(1):17-25.

**Es S Van, North KN, McHugh K, Silva M De. 1996.** MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. *Pediatr Radiol*, 26: 478-87.

**Fabry G, Lammens J, Van Melkebeek J, Stuyck J. 1988.** Treatment of congenital pseudarthrosis with the Ilizarov technique. *J Pediatr Orthop*, 8(1):67-70.

**Feldmann R, Denecke J, Grenzebach M, Schuierer G, Weglage J. 2003.** Neurofibromatosis type 1: motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. *Neurology*, 61(12):1725-8.

---

**Ferner RE, Chaudhuri R, Bingham J, Cox T, Hughes RA. 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.

**Ferner RE, Hughes RA, Weinman J. 1996.** Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. *J Neurol Sci*, 138(1-2):125-33.

**Flügel B, Greil H, Sommer K. 1986.** Anthropologischer Atlas: Alters- und Geschlechtsvariabilität des Menschen: Grundlagen und Daten. Frankfurt/ Main: Edition Wötzel, 44-47.

**Fois A, Calistri L, Balestri P, Vivarelli R, Bartalini G, Mancini L, Berardi A, Vanni M. 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.

**Friedman JM. 1999.** Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet*, 89(1):1-6. Review.

**Goldberg Y, Dibbern K, Klein J, Riccardi VM, Graham JM Jr. 1996.** Neurofibromatosis type 1: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr*, 35(11): 545-61.

**Goldstein SM, Curless RG, Donovan Post MJ, Quencer RM. 1989.** A new sign of neurofibromatosis on magnetic resonance imaging of children. *Arch Neurol*, 46(11):1222-4.

**Gottschalk S, Tavakolian R, Buske A, Tinschert S, Lehmann R. 1999.** Spontaneous remission of chiasmatic/hypothalamic masses in neurofibromatosis type 1: report of two cases. *Neuroradiology*, 41(3):199-201.

**Griffiths PD, Blaser S, Mukonoweshuro W, Armstrong D, Milo-Mason G, Cheung S. 1999.** Neurofibromatosis bright objects in children with neurofibromatosis type 1: a proliferative potential? *Pediatrics*, 104(4):e49.

**Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Rubenstein A, Viskochil D. 1997.** The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA*, 278(1):51-7. Review.

**Gutmann DH, Rasmussen SA, Wolkenstein P, MacCollin MM, Guha A, Inskip PD, North KN, Poyhonen M, Birch PH, Friedman JM. 2002.** Gliomas presenting after age 10 in individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Neurology*, 59(5):759-61.

**Herzfeld H. 1996.** Diagnose von Verhaltensauffälligkeiten im Vorschulalter. Hamburg: Kovac, 15-16.

**Hofman KJ, Harris EL, Bryan RN, Denckla MB. 1994.** Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype. *J Pediatr*, 124 (4): 1-8.

**Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS. 1989a.** 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.

**Huson SM, Compston DA, Harper PS. 1989b.** A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet*, 26(11):712-21. Review.

**Huson SM, Harper PS, Compston DA. 1988.** Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain*, 111 (Pt 6):1355-81.

**Huson SM, Hughes RAC. 1994.** The Neurofibromatoses : a pathogenetic and clinical overview. London, Glasgow, New York: Chapman & Hall Medical, Kapitel 7.

**Itoh T, Magnaldi S, White RM, Denckla MB, Hofman K, Naidu S, Bryan RN. 1994.** Neurofibromatosis type 1: the evolution of deep gray and white matter MR abnormalities. *AJNR Am J Neuroradiol*, 15(8):1513-9.

**Jaeger U. 1990.** Das Zahnalter in Abhängigkeit vom Stand ausgewählter physiologischer Wachstumsparameter. *Dtsch. Stomatol*, 40: 511-14.

**Johnson MR, DeClue JE, Felzmann S, Vass WC, Xu G, White R, Lowy DR. 1994.** Neurofibromin can inhibit Ras-dependent growth by a mechanism independent of its GTPase-accelerating function. *Mol Cell Biol*, 14(1):641-5.

**Johnson MR, Look AT, DeClue JE, Valentine MB, Lowy DR. 1993.** Inactivation of the NF1 gene in human melanoma and neuroblastoma cell lines without impaired regulation of GTP-Ras. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90: 5539-43.

**Johnson NS, Saal HM, Lovell AM, Schorry EK. 1999.** Social and emotional problems in children with neurofibromatosis type 1: evidence and proposed interventions. *J Pediatr*, 134(6):767-72.

**Kadota RP, Kun LE, Langston JW, Burger PC, Cohen ME, Mahoney DH, Walter AW, Rodman JH, Parent A, Buckley E, Kepner JL, Friedman HS. 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.

**Kaufmann D, Leistner W, Kruse P, Kenner O, Hoffmeyer S, Hein C, Vogel W, Messiaen L, Bartelt B. 2002.** Aberrant splicing in several human tumors in the tumor suppressor genes neurofibromatosis type 1, neurofibromatosis type 2, and tuberous sclerosis 2. *Cancer Res*, 62(5):1503-9.

**Kim HW, Weinstein SL. 1997.** Spine update. The management of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine*, 22(23):2770-6. Review.

**Knudson AG Jr. 1971.** Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 68(4):820-3.

**Knußmann R. 1996.** Vergleichende Biologie des Menschen: Lehrbuch der Anthropologie und Humangenetik. Zweite Aufl. Stuttgart, Jena, Lübeck: Fischer-Verlag, 167-209.

**Köhler B. 1990.** Neurofibromatose im Kindesalter: Klinik und Diagnostik von Kindern mit Morbus Recklinghausen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Kapitel 5-8.

---

**Koletzko B, Hrsg. 2000.** Kinderheilkunde: begr. von G.-A. von Harnack. 11. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, Kapitel 1.1.9.

**Korf BR. 1992.** Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics*, 90 (6): 924-27.

**Krölls WH. 2001.** Neurofibromatose Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen : eine Untersuchung an 114 Patienten der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf [Dissertation]. Düsseldorf: Heinrich-Heine-Universität.

**Kromeyer K, Hauspie RC, Susanne C. 1997.** Socioeconomic factors and growth during childhood and early adolescence in Jena children. *Annals of Human Biology*, 24(4): 343-53.

**Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen H-U, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J. 2001.** Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd*, 149: 807-18.

**Lammert M, Lawrenz B, Mautner VF. 2001.** Neurofibromatose Typ 1 Verfrühte Milchzahndetention- ein weiteres Symptom. *Kinder- und Jugendmedizin*, 91-92.

**Legius E, Descheemaeker MJ, Spaepen A, Casaer P, Fryns JP. 1994.** Neurofibromatosis type 1 in childhood: a study of the neuropsychological profile in 45 children. *Genet Couns*, 5(1):51-60.

**Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. 1994.** Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr*, 125(1):63-6.

**Listernick R, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J. 1995.** Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. *J Pediatr*, 127(5):718-22.

---

**Littler M, Morton NE. 1990.** Segregation analysis of peripheral neurofibromatosis (NF1). *J Med Genet*, 27(5):307-10.

**Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. 1991.** Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. *N Engl J Med*, 324(18):1264-6.

**Martin GA, Viskochil D, Bollag G, McCabe PC, Crosier WJ, Haubruck H, Conroy L, Clark R, O'Connell P, Cawthon RM. 1990.** The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell*, 63(4):843-9.

**Massry GG, Morgan CF, Chung SM. 1997.** Evidence of optic pathway gliomas after previously negative neuroimaging. *Ophthalmology*, 104(6):930-5. Review.

**Mautner VF, Kluwe L, Thakker SD, Lark RA. 2002.** Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*, 44(3):164-70.

**McCormick F. 1993.** Signal transduction. How receptors turn Ras on. *Nature*, 363(6424):15-6.

**McGaughran JM, Harris DI, Donnai D, Teare D, MacLeod R, Westerbeek R, Kingston H, Super M, Harris R, Evans DG. 1999.** A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. *J Med Genet*, 36(3):197-203.

**Mellerowicz H. 2003.** Operative Versorgung der Skoliose bei Kindern mit NF1 [Vortrag]. NF1-Tagung 1.11.2003 Berlin.

**Menner K. 1998.** Befunde bei Vorsorgeuntersuchungen Meßwerte für Größe, Gewicht, Kopfumfang und Blutdruck bei Kindern von der Geburt bis zum 48. Lebensmonat. *Sozialpädiatrie Kinder- und Jugendheilkunde*, 20: 243-45.

**Menor F, Marti-Bonmati L, Arana E, Poyatos C, Cortina H. 1998.** Neurofibromatosis type 1 in children: MR imaging and follow-up studies of central nervous system findings. *Eur J Radiol*, 26(2):121-31.



---

**Metz-Stavenhagen P, Krebs S, Seidel T, Kramer F, Volpel HJ. 2000.** [Treatment of scoliosis and scoliokyphosis in Recklinghausen neurofibromatosis]. *Orthopäde*, 29(6):524-34. German.

**Moore BD, Slopis JM, Schomer D, Jackson EF, Levy BM. 1996.** Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. *Neurology*, 46(6):1660-8.

**Morris PW, Glasier CM, Smirniotopoulos JG, Allison JW. 1997.** Disappearing enhancing brain lesion in a child with neurofibromatosis type I. *Pediatr Radiol*, 27(3):260-1.

**Myschker N. 2002.** Verhaltensstörungen bei Kindern und Jugendlichen: Erscheinungsformen- Ursachen- hilfreiche Maßnahmen. Vierte Aufl. Stuttgart: Kohlhammer, Kapitel 3.5.

**Neurofibromatosis. Conference statement. 1988.** National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol*, 45(5):575-8.

**North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Mobbs E, Hutchins P, McHugh K, de Silva M. 1994.** Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. *Neurology*, 44(5):878-83.

**Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH. 1989.** The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child*, 143(6):717-9.

**Origone P, Bonioli E, Panucci E, Costabel S, Ajmar F, Coviello DA. 2000.** The Genoa experience of prenatal diagnosis in NF1. *Prenat Diagn*, 20(9):719-24.

**Osztie E, Varallyay P, Doolittle ND, Lacy C, Jones G, Nickolson HS, Neuwelt EA. 2001.** Combined intraarterial carboplatin, intraarterial etoposide phosphate, and IV Cytosan chemotherapy for progressive optic-hypothalamic gliomas in young children. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(5):818-23.

---

**Packer RJ, Sutton LN, Bilaniuk LT, Radcliffe J, Rosenstock JG, Siegel KR, Bunin GR, Savino PJ, Bruce DA, Schut L. 1988.** Treatment of chiasmatic/hypothalamic gliomas of childhood with chemotherapy: an update. *Ann Neurol*, 23(1):79-85.

**Park VM, Pivnick EK. 1998.** Neurofibromatosis type 1 (NF1): a protein truncation assay yielding identification of mutations in 73% of patients. *J Med Genet*, 35(10):813-20.

**Perilongo G, Moras P, Carollo C, Battistella A, Clementi M, Laverda A, Murgia A. 1999.** Spontaneous partial regression of low-grade glioma in children with neurofibromatosis-1: a real possibility. *J Child Neurol*, 14(6):352-6. Review.

**Porsche M. 2001.** Untersuchungen zur zweiten Dentition bei 9- bis 15jährigen Kindern in Beziehung zu deren körperlichen Entwicklung [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

**Prinzie P, Descheemaeker MJ, Vogels A, Cleymans T, Haselager GJ, Curfs LM, Hellinckx W, Onghena P, Legius E, van Lieshout CF, Fryns JP. 2003.** Personality profiles of children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet*, 118A(1):1-7.

**Ragge NK, Falk RE, Cohen WE, Murphree AL. 1993.** Images of Lisch nodules across the spectrum. *Eye*, 7 (Pt 1):95-101.

**Raininko R, Thelin L, Eeg-Olofsson O. 2001.** Non-neoplastic brain abnormalities on MRI in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Neuropediatrics*, 32(5):225-30.

**Ramelli GP, Slongo T, Weis J, Tschappler H, Vassella F. 2000.** Pseudoarthrosis in neurofibromatosis type 1]. *Klin Padiatr*, 212(1):26-30. German.

**Rannenbergh H. 2002.** Der Einfluss ausgewählter sozialer Faktoren auf den Phänotyp jenaer Kinder im Alter von 5 bis 9 Jahren [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

**Recklinghausen FD von. 1882.** Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuomen. *Festschrift zur Feier des 25-jährigen Bestehens des pathologischen*

---

Instituts zu Berlin, Herrn Rudolf Virchow. Dargebracht von F. v. Recklinghausen. Berlin: Hirschwald.

**Riccardi VM. 1981.** Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med*, 305(27):1617-27. Review.

**Riccardi VM. 1991.** Neurofibromatosis: past, present, and future. *N Engl J Med*, 324(18):1283-5.

**Riccardi VM. 1992.** Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis. 2<sup>nd</sup> edition. Baltimore, London: The John Hopkins Press, 28-50, 73-112, 142-165, 195, 281, 315, 316.

**Rosenbaum T, Lenard H-G. 1997.** Die Neurofibromatosen. *Der Kinderarzt*, 28 (2): 154-64.

**Rosser TL, Packer RJ. 2003.** Neurocognitive dysfunction in children with neurofibromatosis type 1. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 3(2):129-36. Review.

**Rossi LN, Triulzi F, Parazzini C, Maninetti MM. 1999.** Spontaneous improvement of optic pathway lesions in children with neurofibromatosis type 1. *Neuropediatrics*, 30(4):205-9.

**Said SM, Yeh TL, Greenwood RS, Whitt JK, Tupler LA, Krishnan KR. 1996.** MRI morphometric analysis and neuropsychological function in patients with neurofibromatosis. *Neuroreport*, 7(12):1941-4.

**Saller K, Hrsg. 1959.** Lehrbuch der Anthropologie in systematischer Darstellung mit besonderer Berücksichtigung der anthropologischen Methoden für Studierende von Rudolf Martin. Band 2. Dritte Aufl. Stuttgart: Fischer-Verlag, 748-872.

**Schrimsher GW, Billingsley RL, Slopis JM, Moore BD 3rd. 2003.** Visual-spatial performance deficits in children with neurofibromatosis type-1. *Am J Med Genet*, 120A(3):326-30.

**Sevick RJ, Barkovich AJ, Edwards MS, Koch T, Berg B, Lempert T. 1992.** Evolution of white matter lesions in neurofibromatosis type 1: MR findings. *AJR Am J Roentgenol*, 159(1):171-5.

**Sheikh SF, Kubal WS, Anderson AW, Mutalik P. 2003.** Longitudinal evaluation of apparent diffusion coefficient in children with neurofibromatosis type 1. *J Comput Assist Tomogr*, 27(5):681-6.

**Shuper A, Horev G, Kornreich L, Michowiz S, Weitz R, Zaizov R, Cohen IJ. 1997.** Visual pathway glioma: an erratic tumour with therapeutic dilemmas. *Arch Dis Child*, 76(3):259-63.

**Singhal S, Birch JM, Kerr B, Lashford L, Evans DG. 2002.** Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. *Arch Dis Child*, 87(1):65-70.

**Signorini M, Zuccoli G, Ferrozzi F, Bacchini E, Street ME, Piazza P, Rossi M, Viridis R. 2000.** Magnetic Resonance Findings and Ophthalmologic Abnormalities Are Correlated in Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1). *Am J Med Genet*, 93: 269-72.

**Sommer B, Sommer N, Fuchs M, Graf H. 1984.** Über den Einfluss des Geburtsgewichtes auf die Durchbruchzeiten der Zähne. *Ärztl Jugendkd*, 75 (4): 153-58.

**Staehe HJ, Koch MJ. 1996.** Kinder- und Jugendzahnheilkunde: Kompendium für Studierende und Zahnärzte. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 40-43.

**Stevenson DA, Birch PH, Friedman JM, Viskochil DH, Balestrazzi P, Boni S, Buske A, Korf BR, Niimura M, Pivnick EK, Schorry EK, Short MP, Tenconi R, Tonsgard JH, Carey JC. 1999.** Descriptive analysis of tibial pseudarthrosis in patients with neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet*, 84(5):413-9.

**Stine SB, Adams WV. 1989.** Learning problems in neurofibromatosis patients. *Clin Orthop*, 245:43-8.

**Szudek J, Birch P, Friedman JM. 2000a.** Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet*, 37(12):933-8.

**Szudek J, Birch P, Riccardi VM, Evans DG, Friedman JM.** Associations of clinical features in neurofibromatosis 1 (NF1). *Genet Epidemiol*, 19(4):429-39.

**Tao ML, Barnes PD, Billett AL, Leong T, Shrieve DC, Scott RM, Tarbell NJ. 1997.** Childhood optic chiasm gliomas: radiographic response following radiotherapy and long-term clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 39(3):579-87.

**The Neurofibromatosis Association. 2003.** Clinical guidelines for the management of individuals with neurofibromatosis 1. NF1-Tagung 1.11.2003 Berlin.

**Thiagalingam S, Flaherty M, Billson F, North K. 2004.** Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: follow-up of 54 patients. *Ophthalmology*, 111(3):568-77.

**Tonsgard JM, Yelavarthi KK, Cushner S, Short MP, Lindgren V. 1997.** Do NF1 gene deletions result in a characteristic phenotype? *Am J Med Genet*, 73 (1): 80-6.

**Uttner I, Wahllander-Danek U, Danek A 2003..** Cognitive impairment in adults with neurofibromatosis type 1]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 71(3):157-62. German.

**Varnhagen CK, Lewin S, Das JP, Bowen P, Ma K, Klimek M. 1988.** Neurofibromatosis and psychological processes. *J Dev Behav Pediatr*, 9(5):257-65.

**Virdis R, Sigorini M, Laiolo A, Lorenzetti E, Street ME, Villani AR, Donadio A, Pisani F, Terzi C, Garavelli L. 2000.** Neurofibromatosis type 1 and precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 13 Suppl 1:841-4.

**Virdis R, Street ME, Bandello MA, Tripodi C, Donadio A, Villani AR, Cagozzi L, Garavelli L, Bernasconi S. 2003.** Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 16 Suppl 2: 289-92.

**Waggoner DJ, Towbin J, Gottesman G, Gutmann DH. 2000.** Clinic-based study of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet*, 92(2):132-5.

---

**Wallace MR, Rasmussen SA, Lim IT, Gray BA, Zori RT, Muir D. 2000.** Culture of cytogenetically abnormal schwann cells from benign and malignant NF1 tumors. *Genes Chromosomes Cancer*, 27(2):117-23.

**Whitehouse D. 1966.** Diagnostic value of the café-au-lait spot in children. *Arch Dis Child*, 41(217):316-9.

**Willershausen-Zönnchen B, Butenandt O. 1995.** *Kinderzahnheilkunde: ein Leitfaden für Ärzte und Zahnärzte.* München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 18.

**Wolkenstein P, Freche B, Zeller J, Revuz J. 1996.** Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type 1. A study of 152 patients. *Arch Dermatol*, 132(11):1333-6.

**Wurschi F. 1993.** Vergleichende Untersuchungen zur Dentition an Jenaer Kindern und deren Beziehung zu körperlichen Wachstumsvorgängen [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

**Xu GF, Lin B, Tanaka K, Dunn D, Wood D, Gesteland R, White R, Weiss R, Tamanoi F. 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.

**Yagle MK, Parruti G, Xu W, Ponder BA, Solomon E. 1990.** Genetic and physical map of the von Recklinghausen neurofibromatosis (NF1) region on chromosome 17. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(18):7255-9.

**Zellner K, Kromeyer K, Jaeger U. 1996.** Growth studies in Jena, Germany: Historical background and secular changes in stature and weight in children 7-14 years. *AM J Hum Biol*, 8(3):371-382.

**Zvulunov A, Weitz R, Metzker A. 1998.** Neurofibromatosis type 1 in childhood: evaluation of clinical and epidemiologic features as predictive factors for severity. *Clin Pediatr (Phila)*, 37(5):295-9.

## Fragebogen I: Teil I-Haupt- und Nebensymptome der NF1

	ja	nein	Zeitpunkt des Auftretens
Café-au-lait-Flecken			
Axilläre/inguinale Sommersprossen			
Kutane/subkutane Neurofibrome			
Irisknötchen			
Plexiforme Neurofibrome			
Sehnervbeteiligung			
Wirbelsäulenschädigung			
Andere Knochenfehlbildungen			
Großer Kopf-Daten liegen vor			
Kleinwuchs-Daten liegen vor			
Vorzeitiger Pubertätsbeginn			
Grobmotorische Störungen			
Feinmotorische Störungen			
Lernschwierigkeiten			
Welche?			
Verzögerte Sprachentwicklung			
Verhaltensstörungen			
Hyperaktivität			
Ablenkbarkeit			
Impulsivität			
Unaufmerksamkeit			
Andere?			
Weitere Symptome			

## Fragebogen II: Teil II-Metrische Merkmale, Essverhalten, Detention

<b>U1</b>			
<b>Neugeborenen- erstuntersuchung</b>	Körpergewicht in kg	Körperlänge in cm	Kopfumfang in cm
<b>U2</b>			
<b>3.-10. Lebensstag</b>	Körpergewicht in kg	Körperlänge in cm	Kopfumfang in cm
<b>U3</b>			
<b>4.-6. Lebenswoche</b>	Körpergewicht in kg	Körperlänge in cm	Kopfumfang in cm
<b>U4</b>			
<b>3.-4. Lebensmonat</b>	Körpergewicht in kg	Körperlänge in cm	Kopfumfang in cm
<b>U5</b>			
<b>6.-7. Lebensmonat</b>	Körpergewicht in kg	Körperlänge in cm	Kopfumfang in cm
<b>U6</b>			
<b>10.-12. Lebensmonat</b>	Körpergewicht in kg	Körperlänge in cm	Kopfumfang in cm
<b>U7</b>			
<b>21.-24. Lebensmonat</b>	Körpergewicht in kg	Körperlänge in cm	Kopfumfang in cm
<b>U8</b>			
<b>43.-48. Lebensmonat</b>	Körpergewicht in kg	Körperlänge in cm	Kopfumfang in cm
<b>U9</b>			
<b>60.-64. Lebensmonat</b>	Körpergewicht in kg	Körperlänge in cm	Kopfumfang in cm
<b>Guter Esser:</b>		<b>Schlechter Esser:</b>	
<b>Durchbruch des ersten Milchzahnes:</b>			Monat
<b>Körperlängen der Eltern in cm:</b>			
Vater:		Mutter:	



---

## Danksagung

Die vorliegende Arbeit ist am Institut für Humangenetik und Anthropologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführt worden. Herrn Prof. Dr. Jaeger danke ich für die Überlassung der vorliegenden Thematik. Bei Herrn Prof. Dr. Claußen möchte ich mich für die weitere Unterstützung im Rahmen des Zustandekommens dieser Arbeit bedanken. Frau Dr. Kromeyer-Hauschild danke ich für die Einarbeitung in das SPSS-Programm und die intensive Betreuung während des gesamten Zeitraums der Arbeit. Sie hat mich stets mit neuen Denkansätzen und Korrekturlesungen unterstützt. Bei Herrn PD Dr. Seidel möchte ich mich für das Vertrautmachen mit dem klinischen Hintergrund der Erkrankung NF1 und die hilfreichen Kommentare und Kritiken bedanken. Er hat mir außerdem die Teilnahme an mehreren Workshops der Arbeitsgemeinschaft „Neurofibromatosen“ ermöglicht. Herrn Dr. Vollandt danke ich für die Hilfe beim Lösen komplexer statistischer Fragen. Mein Dank gilt auch Schwester Christine und Schwester Susanne vom Arbeitsbereich Klinische Genetik und Frau Hohmann vom Sekretariat Anthropologie.

Die Basis der Arbeit wurde im wesentlichen durch die Aufzeichnungen von Frau Dr. Lammert (Arnsberg, Westfalen) gelegt. Ihr sei an dieser Stelle mein Dank ausgesprochen. Besonderer Dank gebührt natürlich allen NF1-Patienten, Geschwistern und deren Eltern, ohne deren Mitarbeit diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Hiermit möchte ich mich vor allem bei meinem Mann Andi und meiner Familie bedanken, die mich beständig mit Worten und Taten unterstützt und mir, so oft es möglich war, den Rücken freigehalten haben.

**Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Frau Dr. Katrin Kromeyer-Hauschild und Herr PD Dr. Jörg Seidel,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 11.04.2005

---

## Zusammenfassung

Die Neurofibromatose Typ1 ist eine autosomal-dominante Erbkrankheit mit einer Prävalenz von 1:4000 bis 1:3000. Ungefähr 50% der Fälle stellen Neumutationen dar. Bei einer nahezu 100%-igen Penetranz der Erkrankung liegt eine variable Expressivität vor.

Trotz der hohen Prävalenz der NF1 besteht eine gewisse Unkenntnis bei Ärzten und Betroffenen über klinische Symptomatik, Prognose und ggf. zu erwartende Komplikationen. V.a. im Kindesalter kommt es aus diesem Grund zu einer Verzögerung der Diagnosestellung. Deshalb wurden neben den NIH-Diagnosekriterien auch Lernschwierigkeiten, Verhaltensauffälligkeiten, Störungen der Motorik, eine Verzögerung der Sprachentwicklung, das Dentitionsalter des ersten Milchzahnes und das Essverhalten der NF1-Patienten erfragt.

Die Daten von 102 NF1-Patienten wurden retrospektiv mit Hilfe eines teilstandardisierten Fragebogens erhoben. Das Ziel der Arbeit bestand darin, einerseits die Häufigkeiten der untersuchten Merkmale und andererseits den Zeitpunkt des Erstauftretens zu erfassen. Zusätzlich wurde das Körpergewicht, die Körpergröße und den Kopfumfang von der U1 (1. Lebensstag) bis zur U9 (60. bis 64. Lebensmonat) dokumentiert.

Die 59 männlichen und 43 weiblichen NF1-Patienten waren im Mittel 10,8 Jahre alt. 58,8% der Patienten erkrankten an der NF1 aufgrund einer Neumutation. Bei allen 102 Probanden waren Café-au-lait-Flecken ausgeprägt. Ein Freckling fand sich bei 61,8%. Kutane/subkutane Neurofibrome zeigten 46,1%, plexiforme 31,4% der Patienten. Diagnostizierte Gliome der Sehbahn gaben 28,4% an. Bei 36,3% traten Irisknötchen auf. Eine Beteiligung des Skelettsystems verteilte sich bei 49% der NF1-Patienten auf die Wirbelsäule (Skoliose, Kyphoskoliose) und bei 19,6% auf die peripheren Knochen (Pseudarthrose, Verbiegung der langen Röhrenknochen). Innerhalb des ersten Lebensjahres wurden bei den meisten Patienten Café-au-lait-Flecken und Veränderungen der peripheren Knochen ausgeprägt. Bis zum vollendeten 6. Lebensjahr traten bei den Jungen und Mädchen ein Freckling, plexiforme Neurofibrome, Irisknötchen, Gliome der Sehbahn und Veränderungen der Wirbelsäule hinzu. Im Alter von neun bzw. 13 Jahren (weibliche bzw. männliche Patienten) wurden bei den meisten Patienten erstmals die kutanen/ subkutanen Neurofibrome entdeckt.

Störungen der Grob- bzw. Feinmotorik, Lernschwierigkeiten, eine verzögerte Entwicklung der Sprache, Verhaltensauffälligkeiten und sog. schlechte Esser waren unter den NF1-Patienten häufiger zu finden als bei gesunden gleichaltrigen Kindern. Auch der Anteil der Frühzahner (Dentition vor dem vollendeten 5. Lebensmonat) war bei den NF1-Patienten

erhöht (31%). UBOs (unkown bright objects), morphologisch am ehesten Hamartomen zuzuordnen, stellten mit 82,4% einen häufigen Befund auf zerebralen MRT-Aufnahmen dar. Die körperliche Entwicklung der NF1-Patienten unterschied sich in den ersten fünf Lebensjahren bezüglich Körpergröße und Körpergewicht nicht wesentlich von gleichaltrigen gesunden Kindern. Ab dem vollendeten ersten Jahr (U6) war der Kopfumfang der männlichen und weiblichen NF1-Patienten signifikant größer als der der Vergleichsgruppen. Die Kriterien eines Kleinwuchses (Körpergröße <3. Perzentile) erfüllten 9,8% der NF1-Patienten. Dieser wurde bei Jungen durchschnittlich innerhalb des ersten Lebensjahres diagnostiziert. Bei den Mädchen trat er im Mittel mit zwei Jahren auf. 34,4% hatten einen Makrozephalus (Kopfumfang >97. Perzentile), der sich bei den Mädchen früher (innerhalb des ersten Lebensjahres) als bei den Jungen (mit 3,5 Jahren) manifestierte.

Zum besseren Verständnis der NF1 könnte die Kenntnis der folgenden Zusammenhänge, die im Rahmen der Untersuchungen gefunden wurden, beitragen: es bestand eine Assoziation zwischen dem Auftreten eines Frecklings und Irisknötchen sowie zwischen kutanen/subkutanen Neurofibromen und Irisknötchen. Das Auftreten der plexiformen Neurofibrome erhöhte das Risiko für die Manifestation der kutanen/subkutanen Neurofibrome. Frühzahner unter den NF1-Patienten hatten ein höheres Risiko, Irisknötchen und plexiforme Neurofibrome zu entwickeln. Das männliche Geschlecht war ein Risikofaktor für die Ausbildung von Veränderungen der Wirbelsäule und der peripheren Knochen sowie kutanen/subkutanen Neurofibromen.

Weitere Untersuchungen erscheinen notwendig, um die Vielfalt des Phänotyps der NF1 aufzuklären und Ursachen für den Zusammenhang klinischer Merkmale aufzudecken. Auf die NIH-Diagnosekriterien sollte in jeder Altersgruppe geachtet und bei deren Auftreten auch auf assoziierte Merkmalen hin untersucht werden. Der hohe Anteil an Frühzählern unter den NF1-Kindern und der größere Kopfumfang ab dem vollendeten ersten Lebensjahr könnten Hinweise auf das Vorliegen einer NF1 verstärken. Die Diagnostik bei Kindern mit Verdacht auf NF1 sollte deshalb neben den NIH-Kriterien auch Nebensymptome, wie Makrozephalus, Kleinwuchs, verfrühte Dentition, Lernschwierigkeiten, Störungen der Motorik, verzögerte Sprachentwicklung, Verhaltensauffälligkeiten und schlechtes Essverhalten, umfassen. Durch eine solche konsequente klinische Verlaufsuntersuchung könnte vor allem bei Kindern mit einer NF1-Neumutation eine frühere Diagnose der NF1 ermöglicht werden. Trotz der kontroversen Diskussion über die Notwendigkeit zusätzlicher apparativer Untersuchungsverfahren, wie zerebrales MRT, sollten sie bei NF1-Patienten im Kindesalter angewandt werden, weil dadurch ein diagnostischer Nutzen zu erwarten ist.