

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin

Direktor Prof. Dr. med. Adam

Prävalenz pathologischer ossärer und spinaler Wirbelsäulenveränderungen bei Patient*innen mit Neurofibromatose Typ 1

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Anna Careddu
aus Sassari

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 06.07.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. Said Farschtschi

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Johannes Salamon

Inhaltsverzeichnis

PRÄVALENZ PATHOLOGISCHER OSSÄRER UND SPINALER WIRBELSÄULENVERÄNDERUNGEN BEI PATIENT*INNEN MIT NEUROFIBROMATOSE TYP 1	6
ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	6
1 EINLEITUNG	8
1.1 Neurofibromatose Typ 1.....	8
1.2 Genetische Grundlagen	12
1.3 Skelettale Manifestationen	14
1.3.1 Skoliose.....	15
1.3.2 Meningozele	18
1.3.3 Syringomyelie	19
1.3.4 Durale Ektasie	20
1.3.5 Erweiterung der Foramina Intervertebralia.....	21
1.3.6 Spinale und neuroforaminale Raumforderungen.....	22
1.3.7 Scalloping	23
1.3.8 Sinterungsfrakturen.....	24
1.3.9 Herniation der Bandscheiben.....	24
1.4 NF1 assoziierte Tumore	26
1.4.1 Neurofibrome	26
1.4.2 Maligne periphere Nervenscheidentumore	27
1.4.3 Optikusgliome	29
1.5 Bildgebung	30
1.6 Zielsetzung	32
2 MATERIAL UND METHODEN	33
2.1 Studienkollektive	33
2.2 MRT Technik.....	35
2.3 Bildanalyse.....	36
2.4 Skoliose.....	37
2.5 Meningozele.....	38
2.6 Syringomyelie.....	39
2.7 Durale Ektasie	40
2.8 Erweiterung der Foramina intervertebralia	42

2.9	Spinale und neuroforaminale Raumforderungen	43
2.10	Scalloping.....	45
2.11	Sinterungsfrakturen	47
2.12	Herniationen der Bandscheiben	48
2.13	Klinische Evaluation	49
2.14	Genetik	50
2.15	Statistik.....	51
3	ERGEBNISSE	52
3.1	Spinale Deformitäten im NF1 und Kontrollkollektiv.....	52
3.1.1	Skoliose.....	52
3.1.2	Meningozele	54
3.1.3	Syringomyelie	55
3.1.4	Durale Ektasie.....	56
3.1.4.1	Ahn	56
3.1.4.2	Oosterhof.....	57
3.1.4.3	Vergleich der Methoden.....	59
3.1.5	Foramina intervertebralia.....	60
3.1.6	Spinale und neuroforaminale Raumforderungen.....	62
3.1.6.1	Spinale Raumforderungen	62
3.1.6.2	Neuroforaminale Raumforderungen	63
3.1.7	Scalloping	65
3.1.8	Sinterungsfrakturen.....	67
3.1.9	Herniationen der Bandscheiben.....	68
3.2	Spinale Deformitäten und Assoziation mit NF1	70
3.3	Gemeinsames oder gehäuftes Auftreten spinaler Deformitäten in NF1 Patient*innen.....	71
3.4	Klinische Symptome bei NF1 Patient*innen	72
3.5	Genetik	73
4	DISKUSSION.....	78
5	ZUSAMMENFASSUNG	85
6	SUMMARY.....	87
7	TABELLENVERZEICHNIS.....	88
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	90

9 LITERATURVERZEICHNIS	91
10 ANHANG	100
Danksagung	100
Lebenslauf	101
Eidesstattliche Versicherung	102

Prävalenz pathologischer ossärer und spinaler Wirbelsäulenveränderungen bei Patient*innen mit Neurofibromatose Typ 1

Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist mit einer Inzidenz von 1:3000 eine der häufigsten neurogenetischen Erkrankungen. Ausgelöst wird die NF1 durch Mutationen des Neurofibromin-Gens (*NF1*). Eine Folge der Mutationen des *NF1*-Gens ist bei Betroffenen die Entwicklung von multiplen Neoplasien, den namensgebenden Neurofibromen, welche kutan, subkutan, spinal oder entlang peripherer Nerven wachsen können. Hierbei stellen die sogenannten plexiformen Neurofibrome (PNF) eine wichtige Untergruppe dar, da diese das Potential für maligne Entartung besitzen.

Neben dem Auftreten von vermehrten Weichteiltumoren kann es bei der NF1 auch zu pathologischen Veränderungen des Skeletts kommen, insbesondere der Wirbelsäule und des Rückenmarkskanals. Hierzu zählen die Entwicklung von Skoliosen, Meningozelen, Syringomyelien, duralen Ektasien, Erweiterungen der Foramina intervertebralia, neuroforaminalen sowie spinalen Raumforderungen, Scalloping der Wirbelkörper, Sinterungsfrakturen und Herniationen der Bandscheiben.

Die bisherigen Erkenntnisse zu Prävalenz, Ausprägung und klinischer Relevanz der oben genannten Veränderungen basieren auf Fallberichten und Analysen kleinerer Kollektive. Ziel dieser Arbeit ist daher eine systematische Aufarbeitung von NF1 assoziierten Wirbelsäulenanomalien an einem größeren Kollektiv. Dafür wurde in der angefertigten, retrospektiven Fall-Kontroll-Studie das NF1 Kollektiv (n=275) der Neurofibromatose Ambulanz der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf mit Hinblick auf folgende Fragestellungen untersucht und mit einem Kontrollkollektiv (n=262) verglichen:

- Wie hoch ist die Prävalenz spinaler Deformitäten in einem repräsentativen NF1 Kollektiv?
- Wie unterscheiden sich die Prävalenzen spinaler Deformitäten zwischen NF1 Patient*innen und der Allgemeinbevölkerung?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen NF1 und dem Auftreten spinaler Deformitäten?
- In welchen Abschnitten der Wirbelsäule manifestieren sich vermehrt spinale oder neuroforaminale Tumore?
- Zeigen ausgewählte spinale Deformitäten ein vermehrtes gemeinsames Auftreten bei NF1 Patient*innen?

- Bestehen Zusammenhänge zwischen spinalen Deformitäten und klinischer Beschwerdesymptomatik bei NF1 Patient*innen?
- Bestehen Zusammenhänge zwischen dem Genotyp der Patient*innen mit NF1 und spinalen Deformitäten?

1 Einleitung

1.1 Neurofibromatose Typ 1

Die Neurofibromatose Typ 1 gehört zu den Neurofibromatosen, eine Gruppe genetischer Erkrankungen, die zur Entwicklung von Tumoren des Nervensystems führen (Farschtschi *et al.*, 2020). Menschen mit dieser Erkrankung haben in der Vergangenheit öffentliches Interesse auf sich gezogen, vor allem aufgrund von kosmetischen Entstellungen. Eine riesige Warze über dem rechten Auge, unregelmäßige Zähne und ein deformiertes Gesicht, ein großer Kopf, deformierte Gliedmaßen und ein enormer Buckel zwischen den Schultern: Quasimodo, der Glöckner von Notre-Dame de Paris, aus dem gleichnamigen Roman von Victor Hugo (1831), hatte mehrere Deformitäten an Weichteilen und Skelett. Die sorgfältige und detaillierte Beschreibung dieser Merkmale könnte den Eindruck erwecken, dass der Schriftsteller von einer realen Person inspiriert wurde, die vermutlich NF1 hatte (Ruggieri *et al.*, 2018). Ein weiteres Beispiel ist Joseph Carey MacDonald Merrick, bekannter als Sir John Merrick oder „Elefanten-Mensch“. Dieser Mann erlangte Berühmtheit im England des 19. Jahrhunderts wegen seines außergewöhnlichen Erscheinungsbilds aufgrund schwerer körperentstellender Veränderungen wie zum Beispiel: Makrozephalie, Hyperostose des Schädels, Hypertrophie der langen Röhrenknochen, asymmetrischem Wachstum, Verdickung von Haut und Unterhaut vor allem an Händen und Füßen und verschiedene Lipome (Tibbles and Cohen, 1986). Ursprünglich wurde angenommen, dass die Körperveränderungen der Neurofibromatose Typ 1 geschuldet seien. Einige Zeit später wurde klar, dass die typischen Merkmale der NF1 nicht erfüllt waren und es wurde vermutet, dass es sich um das Proteus-Syndrom handele (Tibbles and Cohen, 1986; Tsirikos *et al.*, 2005; Ruggieri *et al.*, 2018), eine angeborene Erkrankung, die sich in der frühen Kindheit als asymmetrisches und übermäßiges Wachstum manifestiert, alle Gewebearten betreffen und interindividuell variabel in Schweregrad und Umfang ausfallen kann (Biesecker, 2006). Diese Fehlinterpretation führte dazu, dass diese zwei Erkrankungen häufiger irrtümlich assoziiert wurden, dabei handelt es sich aber um zwei verschiedene Entitäten, die durch diagnostische Kriterien und genetische Testmethoden abgrenzbar sind (Legendre *et al.*, 2011).

Die häufigste Form der Neurofibromatosen ist die Neurofibromatose Typ 1 (96%), seltener sind die Neurofibromatose Typ 2 (3%), und die Neurofibromatose Typ 3 oder sogenannte Schwannomatose (Kresak and Walsh, 2016). Nach Friederich Daniel von Recklinghausen, der 1882 erstmals die Neurofibromatose Typ 1 als eine neurogenetische Erkrankung beschrieb, die sich klinisch vor allem in Haut, Nervensystem, Knochen, Augen und eventuell auch anderen Organen manifestieren kann, wird die Erkrankung auch „Morbus von Recklinghausen“ genannt (Antônio *et al.*, 2013). Die Neurofibromatose Typ 1 hat eine

Prävalenz von 1:3000 (Lammert *et al.*, 2005) und wird autosomal dominant vererbt. In etwa der Hälfte aller Fälle entsteht sie durch eine de-novo-Mutation des *NF1*-Gens (Gutmann *et al.*, 2017).

Die Diagnose der NF1 wird klinisch gestellt, wenn die Kriterien erfüllt sind, die in der „National Institutes of Health Conference“ im Jahr 1987 in Bethesda festgehalten (Neurofibromatosis. Conference statement, 1988) und kürzlich revidiert wurden (Legius *et al.*, 2021) (Tabelle 1). Für die Diagnose NF1 müssen zwei oder mehrere dieser Kriterien erfüllt sein, wenn keine positive Familienanamnese besteht. Bei einem Kind eines Elternteils, bei dem anhand dieser Kriterien NF1 diagnostiziert wurde, besteht die Diagnose NF1, wenn eins oder mehrere dieser Kriterien erfüllt werden (Legius *et al.*, 2021).

Tabelle 1: Revidierte Diagnosekriterien für NF1. Aus Legius et al., 2021: „Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: An international consensus recommendation“.

- Sechs oder mehr Café-au-Lait-Flecken mit einem Durchmesser größer als 5 mm präpubertär und größer als 15 mm postpubertär
- Axilläres oder inguinales Freckling
- Zwei oder mehr Neurofibrome jeder Art oder ein plexiformes Neurofibrom
- Gliom der Sehbahn
- Zwei oder mehr Irisknötchen („Lisch-Knoten“), die durch Spaltlampenuntersuchung identifizierbar sind, oder zwei oder mehr choroidale Anomalien, die als unregelmäßige helle Knoten durch optische Kohärenztomographie/Nahinfrarot-Bildgebung nachweisbar sind
- Eine typische Knochenläsion (wie Dysplasie des Os Sphenoidale, anterolaterale Biegung der Tibia oder Pseudoarthrose der langen Röhrenknochen)
- Eine heterozygote pathogene *NF1* Variante mit einer Allelfrequenz von 50% in normalem Gewebe wie den Leukozyten

Wenn Patient*innen nur Café-au-Lait-Flecken und Freckling aufweisen, kann eine NF1 vorliegen, möglich ist aber auch das Vorliegen anderer Erkrankungen, wie das Legius-Syndrom. Für die Diagnose NF1 muss eine dieser zwei Pigmentierungsauffälligkeiten beidseits auftreten (Legius *et al.*, 2021). Café-au-Lait-Flecken sind glatt begrenzte, leicht braune Hyperpigmentierungen der Haut, oft das allererste sichtbare Merkmal von NF1, da sie meist bei Geburt schon vorliegen und in den ersten Lebensjahren an Anzahl zunehmen (Jett and Friedman, 2010). Sie bestehen aus Melanozyten, die durch die Inaktivierung des *NF1*-Gens ein vermehrtes Zellwachstum aufweisen: In Vitro wurde beobachtet, dass Melanozyten aus Café-au-Lait-Flecken eine höhere Proliferationsrate aufweisen als Melanozyten aus gesundem Gewebe (Gutmann *et al.*, 2017). Als axilläres und inguinales Freckling wird eine sprossenförmige Hyperpigmentierung auf nicht sonnenexponierten Hautarealen beschrieben, die sich bei 90% der NF1 Patient*innen entwickelt und in der Regel ab einem Alter von sieben Jahren beobachtet werden kann (Jett and Friedman, 2010; Hirbe and Gutmann, 2014). Unter „Lisch-Knoten“ versteht man benigne Hamartome der

Iris, die sich erst nach der Geburt bilden und im Alter zunehmen, so dass sie bei 90% der NF1 Patient*innen über 16 Jahren zu sehen sind (Jett and Friedman, 2010).

Die anderen Merkmale und Diagnosekriterien aus Tabelle 1 werden in den folgenden Kapiteln beschrieben.

Die Neurofibromatose Typ 1 hat einen stark altersabhängigen und hoch variablen Phänotyp, vermutlich aufgrund von Umweltfaktoreinflüssen und durch die große Variabilität der Mutationen des *NF1*-Gens (Pasmant *et al.*, 2012). Einige der beschriebenen Merkmale, wie Café-au-Lait-Flecken, bestehen schon bei Geburt. Andere Merkmale, wie axilläres oder inguinales Freckling, Lisch-Knoten und Neurofibrome, entwickeln sich erst im Lebensverlauf. So treffen zwei der Diagnosekriterien auf 70% der NF1 Patient*innen im ersten Lebensjahr zu, mit 8 Jahren treffen sie auf 97% und mit 20 Jahren auf 100% der NF1 Patient*innen zu (Farschtschi *et al.*, 2020). NF1 weist also eine Penetranz von 100% auf (Huson *et al.*, 1989).

Die Lebensqualität Betroffener kann je nach Schweregrad deutlich beeinträchtigt sein. Bei circa 60% der NF1 Patient*innen manifestieren sich Symptome, vor allem Schmerzen des Rückens, der Halswirbelsäule und der Beine (Nguyen *et al.*, 2015). Circa 2% der NF1 Patient*innen weisen sensible oder motorische Defizite aufgrund von spinalen Tumoren auf (Thakkar *et al.*, 1999). Des Weiteren können in 50-75% der NF1 Patient*innen Lernschwierigkeiten und Verhaltensauffälligkeiten auftreten (Jett and Friedman, 2010). Kinder können eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) entwickeln (Antônio *et al.*, 2013). Obwohl die meisten Schwangerschaften bei Frauen mit NF1 normal verlaufen, wurde in einzelnen Fällen ein Neuauftreten oder eine Exazerbation einer Hypertension festgestellt, sowie eine schnelle Zunahme in Größe und Zahl der Neurofibrome (Jett and Friedman, 2010).

Als Differentialdiagnose zur NF1 wird unter anderem das Legius-Syndrom in Betracht gezogen, weil Betroffene durch einige Hautmanifestationen wie Café-au-Lait-Flecken und axilläres oder inguinales Freckling ein ähnliches klinisches Bild wie NF1 Patient*innen aufweisen (Legius *et al.*, 2021). NF2 ist eine weitere wichtige Differentialdiagnose: Diese Erkrankung wird wie NF1 zu 50% autosomal dominant vererbt und zu 50% durch de-novo-Mutationen verursacht. Pathognomonisch für NF2 sind bilaterale Schwannome des VIII. Hirnnervs (Nervus Vestibulochochlearis), während Neurofibrome seltener vorkommen. Weitere mögliche Differenzialdiagnosen sind Hauthyperpigmentierungen oder auch als Neurofibrome falsch identifizierte Lipome (Kresak and Walsh, 2016). Vor allem im Kindesalter kann es schwierig sein, klinisch die richtige Diagnose zu stellen, da sich die Symptome altersabhängig entwickeln und stark variieren können. Durch genetische

Testung können NF2 (Gen *NF2*), Legius-Syndrom (Gen *SPRED1*) und Schwannomatose (Gen *SMARCB1* oder *LZTR1*) sicher ausgeschlossen oder voneinander unterschieden werden (Gutmann *et al.*, 2017).

Die Lebenserwartung von Patient*innen mit NF1 ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung im Durchschnitt um 15 Jahre verkürzt. In einer Analyse von Todesbescheinigungen in den USA wurde beobachtet, dass NF1 Patient*innen ein Durchschnittsalter von 54,4 Jahren und ein medianes Alter von 59 Jahren erreichen, im Vergleich zu respektive 70,1 und 74 Jahren der gesunden Bevölkerung (Rasmussen *et al.*, 2001). Hauptursache für den vorzeitigen Tod waren maligne periphere Nervenscheidentumore und kardiovaskuläre Erkrankungen (Alwan *et al.*, 2005; Jett and Friedman, 2010; Antônio *et al.*, 2013).

1.2 Genetische Grundlagen

Die Neurofibromatose Typ 1 gehört zu den sogenannten RASopathien, einer Gruppe genetischer Erkrankungen, die auf Defekten des RAS/RAF/MAPK-Signalwegs unter Beteiligung des RAS-Protoonkogens beruhen (Ratner and Miller, 2015; Riccardi *et al.*, 2020).

Zugrunde liegen „loss-of-function-Mutationen“ oder eine komplette Deletion des *NF1*-Gens. Das *NF1*-Gen befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 17 (Region 17q11.2), umfasst über 350 Kilobasen genomische DNA und kodiert das Protein namens Neurofibromin (Shen *et al.*, 1996; Carey and Viskochil, 1999). Dieses Protein wird in verschiedenen Zellen exprimiert, unter anderem in Neuronen und Astrozyten des zentralen Nervensystems sowie in Schwannzellen des peripheren Nervensystems und besitzt die Funktion eines Tumorsuppressor-Proteins. Im gesunden Zustand sorgt Neurofibromin unter anderem für eine negative Regulation des RAS-Protoonkogens, welches durch verschiedene Signalwege Zellwachstum, Proliferation, Überleben und Differenzierung reguliert (Abbildung 1). Durch Mangel an funktionsfähigem Neurofibromin ist bei NF1 Patient*innen die Entstehung von Neoplasien begünstigt (Riccardi *et al.*, 2020).

Da das *NF1*-Gen extrem groß ist, ein breites Mutationsspektrum möglich und die Zahl der wiederkehrenden Mutationen gering ist, hat sich die Mutationsanalyse als große Herausforderung erwiesen. Es sind über 2000 verschiedene Mutationen in der Human Gene Mutation Database aufgelistet (Zhang *et al.*, 2015). Meistens handelt es sich um kleine Mutationen des *NF1*-Gens wie Punktmutationen, kleine Deletionen, Insertionen oder Duplikationen, oder auch um Splice-Mutationen, die zu verkürzten Formen des Proteins Neurofibromin führen (De Raedt *et al.*, 2003; Zhang *et al.*, 2015). Eine komplette Deletion des ganzen *NF1*-Gens, die „Typ 1-Deletion“ genannt wird, kommt bei 5-11% der Personen mit NF1 vor (De Raedt *et al.*, 2003; Well *et al.*, 2021).

In den letzten Jahren wurde in einigen Fällen eine Korrelation zwischen NF1 Genotyp und Phänotyp beobachtet. Studien zeigten, dass Patient*innen mit einer s.g. „Typ 1-Deletion“ einer größeren Tumorlast und erhöhten Tumorwachstumsraten ausgesetzt waren (Well *et al.*, 2021), die bereits im Kindesalter auffällig wurden (Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2017). Dieser Mutationstyp war mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert, mit einer großen Anzahl an kutanen sowie subkutanen Neurofibromen und damit einhergehend einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von malignen peripheren Nervenscheidentumoren. Zusätzlich traten bei Betroffenen mit diesem Mutationstyp vermehrt psychische Störungen und Lernschwierigkeiten (De Raedt *et al.*, 2003; Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2017) und skelettale Manifestationen der Erkrankung auf (Büki *et al.*, 2021).

Des Weiteren wurde beobachtet, dass eine kleine in-frame-Deletion von drei Basenpaaren in Exon 17 auf dem *NF1*-Gen zur Ausbildung eines milden Phänotyps führte, welcher ausschließlich zur Entwicklung von Pigmentmerkmalen ohne Wachstum äußerlich sichtbarer Neurofibrome führte (Upadhyaya *et al.*, 2007). Auch Missense-Mutationen in Codon Arg1809 in Exon 29 auf dem Gen *NF1* waren mit Pigmentveränderungen ohne äußerlich sichtbare Neurofibrome assoziiert (Rojnueangnit *et al.*, 2015). Außerdem wurde beschrieben, dass Missense-Mutationen des *NF1*-Gens mit spinalen Neurofibromen assoziiert waren (Ruggieri *et al.*, 2015).

Weitere Studien in diesem Feld und an größeren Kollektiven wären sinnvoll, um mögliche Korrelationen zwischen Genotyp und Phänotyp in dieser komplexen Krankheit zu identifizieren. Unter anderem ist die Überaktivierung des RAS-Signalwegs für die Entstehung der MPNST ein guter Ansatzpunkt für Forschung an molekularen Inhibitoren (Hirbe and Gutmann, 2014; Staedtke *et al.*, 2017). In MAPK-Inhibitoren wird eine vielversprechende Therapiemöglichkeit der RASopathien gesehen (Ratner and Miller, 2015) und für inoperable plexiforme Neurofibrome zeigte die Anwendung von MEK-Inhibitor Selumetinib ein Schrumpfen der Tumore und eine klinische Verbesserung der Symptomatik (Gross *et al.*, 2020).

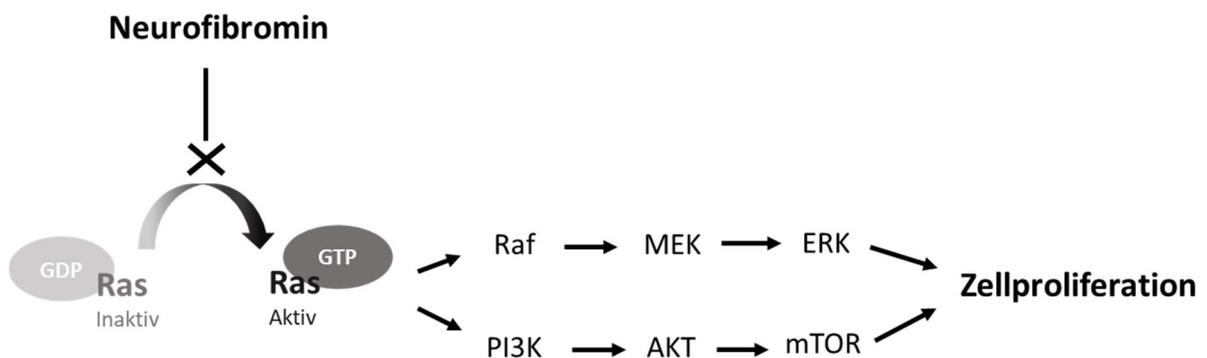


Abbildung 1: Schematische Darstellung des RAS-Signalwegs. Im gesunden Zustand hemmt Neurofibromin die Aktivierung von RAS und dessen Signalweg. Somit sorgt es für eine Regulation der Zellproliferation (Riccardi *et al.*, 2020).

1.3 Skelettale Manifestationen

Wie bereits einleitend erwähnt, weisen Patient*innen mit NF1 neben Weichteilveränderungen auch einige Veränderungen des Skeletts auf. Betroffen sind vor allem lange Röhrenknochen, kraniofaziale Knochen und Wirbelkörper (Alwan *et al.*, 2005). Die Tibia ist der meistbetroffene lange Röhrenknochen, dabei kommt es zur Verbiegung oder zu pathologischen Frakturen des Knochens, die zu Ausbildung von Pseudarthrosen führen können. Seltener sind Fibula, Femur, Radius oder Ulna betroffen. Unter den kraniofazialen Knochen ist typischerweise die Ala major ossis sphenoidalis einseitig betroffen, wobei die Ala minor ossis sphenoidalis und die Orbita ebenfalls betroffen sein können. Die durch dysplastische Veränderungen resultierende faciale Dismorphie ist meist asymptomatisch und betrifft 3-7% der NF1 Patient*innen (Alwan *et al.*, 2005).

Deformitäten der Wirbelsäulen sind häufig und wurden bei bis zu 77% der NF1 Patient*innen beobachtet (Rhodes *et al.*, 2015). Es wurden unter anderem die Ausbildung von Skoliosen, Meningozelen, duralen Ektasien, Scalloping von Wirbelkörpern und Erweiterungen der Neuroforamina beschrieben (Tsirikos *et al.*, 2004; Feldman *et al.*, 2010).

Ein weiteres Merkmal ist eine reduzierte Knochendichte, die bei bis zu 50% der NF1 Patient*innen beobachtet wurde. Studien zeigten, dass NF1 Patient*innen niedrigere Serumkonzentrationen von 25-Hydroxyvitamin D, hohe Serumspiegel von Parathormon und eine abnormale Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten besitzen (Lammert *et al.*, 2006; Stevenson *et al.*, 2007; Brunetti-Pierri *et al.*, 2008; Elefteriou *et al.*, 2009). Des Weiteren wurde ein Auftreten von Deformitäten des Brustkorbs wie Pectus excavatum und Pectus carinatum beschrieben (Cnossen *et al.*, 1998). Zu den typischen skelettalen Merkmalen zählen auch ein größerer occipito-frontaler Umfang und eine kleinere Statur (Szudek *et al.*, 2000). Das sogenannte „Rib penciling“ wird oft in der Bildgebung von NF1 Patient*innen beobachtet und beschreibt eine extreme Verjüngung der Rippen (Alwan *et al.*, 2005). Selten treten zystische Veränderungen der Knochen auf, welche meist als asymptomatische Zufallsbefunde auf Röntgenbildern festgestellt werden. Ein früheres Entwickeln der Zähne und eine höhere Rate an Karies wurden ebenfalls in der Literatur erwähnt (Elefteriou *et al.*, 2009).

Die Pathogenese der Knochenveränderungen bei NF1 ist bis heute nicht gänzlich verstanden. Es ist unter anderem noch unklar, ob primär eine knöchernen Dysplasie besteht oder ob sekundär der Einfluss von Neurofibromen oder anderen Prozessen im Nachbargewebe diese Knochenveränderungen verursacht (Alwan *et al.*, 2005).

Als mögliche Ursachen für die Veränderungen der Wirbelsäule sind eine niedrige Knochendichte, spinale oder paraspinale Neurofibrome (Feldman *et al.*, 2010), ein erhöhter

intraduraler Druck (Crawford and Schorry, 1999; Tsirikos *et al.*, 2004; Feldman *et al.*, 2010) sowie eine Dysfunktion des Neurofibromins in der Knochenentwicklung diskutiert worden (Kuorilehto *et al.*, 2004; Brunetti-Pierri *et al.*, 2008). Einerseits vermuteten einige Autoren, dass die genannten knöchernen Veränderungen durch lokale Prozesse verursacht seien, wie zum Beispiel Erosionen der Wirbelkörper durch spinale Neurofibrome (Meszaros *et al.*, 1966), Meningozelen oder durale Ektasien (Crawford and Schorry, 1999). Diese Vermutungen basierten einzig auf der Feststellung, dass diese genannten Veränderungen gemeinsam bei Patient*innen abzugrenzen waren (Alwan *et al.*, 2005). Die Beobachtung, dass Menschen mit spinalen oder paraspinalen Tumoren, aber ohne NF1, nicht solche Skelettdeformitäten wie NF1 Patient*innen aufweisen, lässt jedoch vermuten, dass der Knochen von NF1 Patient*innen in sich anfälliger für deformierende Effekte eines benachbarten Tumors ist (Casselmann and Mandell, 1979).

Neurofibromin spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Reifung der Knochen, da es in Osteoblasten und Osteoklasten des reifen Knochens, sowie auch in Zellen der Epiphysenfuge nachgewiesen werden konnte (Kuorilehto *et al.*, 2004). Unter anderem ist Neurofibromin wichtig für Wachstum, Formation der Gelenke, Differenzierung der Osteoblasten und Regulation der Gefäßbildung (Kolanczyk *et al.*, 2007). Kuorilehto *et al.* untersuchten Rippenknorpel aus Mausmodellen und identifizierten Neurofibromin in allen Knorpelzonen außer der Proliferationszone. Daher folgerten sie, dass der Ras-MAPK-Signalweg eher eine Rolle in der Differenzierung als in der Proliferation von Chondrozyten spielt. Durch den Funktionsverlust von Neurofibromin, welches ein wichtiger Regulator des Ras-MAPK-Signalwegs ist, entstehen Skelettdysplasien, die zu den typischen Merkmalen bei NF1 Patient*innen zählen (Kuorilehto *et al.*, 2004).

Es ist anzunehmen, dass bei Patient*innen mit NF1 eine generalisierte Skelettdysplasie vorliegt, die Betroffene für lokalisierte Knochendefekte prädisponiert. Möglicherweise ist auch eine gestörte Homöostase des Vitamin D bei NF1 Patient*innen für die knöchernen Veränderungen mitverantwortlich (Stevenson *et al.*, 2007; Brunetti-Pierri *et al.*, 2008).

1.3.1 Skoliose

Der aus dem Altgriechischen stammende Begriff Skoliose bezeichnet eine „krumme“ Wirbelsäule mit Seitenabweichung von der Längsachse und Rotation der Wirbelkörper um die Längsachse, begleitet von Deformationen der Wirbelkörper (Ross *et al.*, 2010). Diese Krümmung wird von einem oberen und einem unteren Wirbelkörper begrenzt, die als Referenzlinien zur Messung des sogenannten Cobb-Winkels dienen (Cobb, 1948). Eine Skoliose wird ab einem Cobb-Winkel $\geq 10^\circ$ als solche bezeichnet (Negrini *et al.*, 2018).

In den meisten Fällen (80% der Skoliosen) lässt sich keine Ursache der Skoliose abgrenzen. Diese Formen werden als idiopathische Skoliose bezeichnet (Fadzan and Bettany-Saltikov, 2017; Negrini *et al.*, 2018). Eine idiopathische Skoliose kann sich in Kindheit und Adoleszenz entwickeln und wird in der Literatur mit einer Prävalenz von 2-3% angegeben (Fadzan and Bettany-Saltikov, 2017; Negrini *et al.*, 2018). Eine Progression der idiopathischen Skoliose in der Adoleszenz wird häufiger bei Mädchen als bei Jungen beschrieben (Negrini *et al.*, 2018).

Unter den knöchernen Veränderungen bei Patient*innen mit NF1 wird eine Skoliose häufig beobachtet (Mitchell *et al.*, 1967; Calvert *et al.*, 1989; Crawford and Schorry, 1999; Kwok *et al.*, 2002; Ramachandran *et al.*, 2004; Alwan *et al.*, 2005; Tsirikos *et al.*, 2005; Crawford and Herrera-Soto, 2007; Feldman *et al.*, 2010; Patel and Stacy, 2012; Rhodes *et al.*, 2015). Auch wenn eine Skoliose nicht zu den Diagnosekriterien der NIH-Konferenz gehört, ist sie aber ein häufig vorkommendes Merkmal und kann auf das Vorliegen einer NF1 hinweisen: Bis zu 2% der Skoliose-Fälle im Kindesalter sind mit der Diagnose NF1 assoziiert. Daher sollte sie bei der Untersuchung von Kindern, die zusätzlich noch weitere Hautauffälligkeiten haben, besonders gewürdigt werden (Rhodes *et al.*, 2015). Ebenfalls wurde beschrieben, dass Kinder mit NF1 früher als gesunde Kinder Skoliosen ausbilden (Crawford and Herrera-Soto, 2007).

Die Prävalenz von Skoliosen in der NF1 Bevölkerung wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Yusuf *et al.* (2014) beschrieben eine Skoliose in 10% der NF1 Patient*innen; Jaremko *et al.* (2012) in 20%; Friedman *et al.* in 24%; Riccardi in 25% (Friedman and Birch, 1997); Chaglassian *et al.* in 26% (Alwan *et al.*, 2005); Nguyen *et al.* (2014) fanden bei 51% der untersuchten Patient*innen eine Skoliose. Im Vergleich dazu werden Skoliosen in 1-2% der Allgemeinbevölkerung beschrieben (Jaremko *et al.*, 2012). Meist betreffen Skoliosen bei NF1 Patient*innen die untere Halswirbelsäule oder die Brustwirbelsäule (Calvert *et al.*, 1989; Ramachandran *et al.*, 2004; Tsirikos *et al.*, 2005; Malla *et al.*, 2016).

Bei Patient*innen mit NF1 und Skoliose wird zwischen einer „nicht-dystrophischen“ und einer „dystrophischen“ Form unterschieden, je nachdem, ob skelettale Dysplasien vorliegen (Durrani *et al.*, 2000; Ramachandran *et al.*, 2004). Die dystrophische Skoliose besitzt eine stärkere Krümmung und eine schnellere Progredienz. Sie tritt bei circa 10% der NF1 Patient*innen auf und kann durch Kompression des Rückenmarks zu neurologischen Komplikationen führen (Williams *et al.*, 2009). Diese Form manifestiert sich über wenige Segmente, bestehend aus 4 bis 6 Wirbelkörpern und ist unter anderem assoziiert mit Wirbelkörperrotationen und Keilwirbelbildung, posteriorem Scalloping der Wirbelkörper, Defekten der Wirbelbogenfüßchen (*pediculus arcus vertebrae*), Erweiterungen des

Rückenmarkskanals und einem s.g. „Rib Penciling“ (extrem schmale Rippen, die einem verdrehten Band ähneln) (Crawford and Herrera-Soto, 2007; Rhodes *et al.*, 2015). Solche dysplastischen Veränderungen (Tabelle 2) könnten einen intrinsischen Ursprung haben oder durch spinale Anomalien verursacht werden, wie durale Ektasien oder paraspinale Neurofibrome, die sich durch die Foramina intervertebralia erstrecken und eine Vergrößerung der Neuroforamina verursachen (Ramachandran *et al.*, 2004).

Tabelle 2: Merkmale der dystrophischen Skoliose adaptiert aus Crawford and Herrera-Soto, 2007: „Scoliosis associated with neurofibromatosis“.

- „Rib Penciling“
- Wirbelkörperrotation
- Keilwirbelbildung
- Laterales Scalloping der Wirbelkörper
- Anteriores Scalloping der Wirbelkörper
- Posteriores Scalloping der Wirbelkörper
- Ausdünnen der Querfortsätze
- Erweiterter Abstand zwischen den Wirbelbogenfüßchen
- Erweiterung der Foramina intervertebralia

Bei der dystrophischen Skoliose werden häufig spinale oder paraspinale Neurofibrome in Proximität der Skoliose beobachtet. Diese liegen meist (häufiger als bei der nicht dystrophischen Form) auf der konvexen Seite (Khong *et al.*, 2003; Ramachandran *et al.*, 2004; Tsirikos *et al.*, 2005). Umgekehrt wird auch eine stärkere Krümmung der Wirbelsäule bei Patient*innen mit paraspinalen plexiformen Neurofibromen beschrieben (Nguyen *et al.*, 2014), sodass ein Zusammenhang in der Pathogenese oder Progression der Skoliose vermutet werden könnte. Auch wird eine mögliche Assoziation zwischen Skoliose und Meningozele erwähnt (Miles *et al.*, 1969; Ramachandran *et al.*, 2004). Das Vorliegen eines Haarwirbels über der Wirbelsäule (s.g. „Riccardi-Zeichen“) kann beim Kleinkind ein Hinweis auf einen zugrundeliegenden Prozess wie einem Neurofibrom oder einer vertebralen Dysplasie sein und somit ein Warnzeichen für die Entwicklung einer dystrophischen Skoliose sein (Alwan *et al.*, 2005).

Therapeutisch sollte bei der dystrophischen Skoliose schon ab einem Cobb-Winkel $>20^\circ$ ein chirurgischer Eingriff erwogen werden, da die Korsett-Therapie keinen ausreichenden Therapieerfolg erbringt (Crawford and Herrera-Soto, 2007).

Die nicht dystrophische Form der Skoliose verläuft milder, sollte aber kontinuierlich überwacht werden, weil sie in eine dystrophische Form übergehen kann (Durrani *et al.*, 2000; Alwan *et al.*, 2005; Crawford and Herrera-Soto, 2007). Bei dieser Form kann bei

einem Cobb-Winkel zwischen 25-40° eine Korsett-Therapie Erfolg haben, erst ab höheren Krümmungswerten ist ein chirurgischer Eingriff indiziert (Crawford and Herrera-Soto, 2007).

1.3.2 Meningozele

Als Meningozele werden Ausstülpungen der Rückenmarkshäute durch ein Foramen intervertebrale oder einen Wirbeldefekt bezeichnet (Ross *et al.*, 2010). Diese können nach Traumata oder chirurgischen Eingriffen entstehen oder einen embryologischen Ursprung haben (Malla *et al.*, 2016). Als mögliche Symptome wurden radikuläre Schmerzen (vermutlich durch Kompression der Nervenwurzeln oder durch Deformation der Wirbelkörper) und Husten bis zu respiratorischen Komplikationen (durch große intrathorakale Ausdehnung) beschrieben (Miles *et al.*, 1969). Auf MRT-Bildgebungen erscheinen Meningozelen isointens zum Liquor (De Andrade *et al.*, 2003). De Andrade *et al.* beschrieben, dass die thorakale Wirbelsäule bei der Ausbildung von Meningozelen am häufigsten betroffen sei, seltener die zervikale oder die lumbale Wirbelsäule (De Andrade *et al.*, 2003). Im Gegensatz hierzu beschrieben Malla *et al.*, dass Meningozelen vermehrt lumbosakral auftreten, seltener auch thorakal, und dass das Auftreten von Meningozelen mit NF1 assoziiert sei (Malla *et al.*, 2016).

Meningozelen können zusammen mit anderen Veränderungen der Wirbelsäule auftreten. Miles *et al.* beobachteten, dass 67% der Meningozelen von Kyphoskoliosen begleitet waren, wobei sich in den meisten Fällen die Meningozelen am Apex und auf der konvexen Seite der Skoliose befanden (Miles *et al.*, 1969). In 69% der Fälle waren Meningozelen mit Scalloping der Wirbelkörper assoziiert, in 71% der Fälle mit Erweiterungen der Foramina intervertebralia (Miles *et al.*, 1969).

Ein Zusammenhang zwischen Meningozelen und NF1 wurde mehrmals beschrieben (Miles *et al.*, 1969; De Andrade *et al.*, 2003; Malla *et al.*, 2016). So fanden De Andrade *et al.* bei 69% der intrathorakalen Meningozelen eine Assoziation mit NF1, während nur 22,4% der untersuchten Meningozelen als isolierte Pathologien auftraten (De Andrade *et al.*, 2003). Vermutlich hatten skelettale Veränderungen wie die Erweiterung von Foramina intervertebralia oder die Erosion der Wirbelkörperfüßchen einen Einfluss auf die Entwicklung von Meningozelen (Malla *et al.*, 2016). Ramachandran *et al.* identifizierten bei vier von 16 untersuchten NF1 Patient*innen (25%) thorakale Meningozelen auf MRT-Bildern. Davon waren die Hälfte auf der konvexen und die Hälfte auf der konkaven Seite einer Skoliose lokalisiert (Ramachandran *et al.*, 2004). Nguyen *et al.* identifizierten bei vier von 20 untersuchten NF1 Patient*innen (20%) thorakale Meningozelen. Bei allen diesen Patient*innen lagen auch durale Ektasien vor (Nguyen *et al.*, 2015).

1.3.3 Syringomyelie

Der Begriff „Syringomyelie“ setzt sich aus dem griechischen „Syrinx“ (Rohr, Flöte) und „Myelon“ (Rückenmark) zusammen und bezeichnet einen mit Flüssigkeit gefüllten Raum im Rückenmark. Formal wird hierbei zwischen der Hydromyelie als Erweiterung des Zentralkanals im Rückenmark und der eigentlichen Syringomyelie als Erweiterung des Myelons ohne Beteiligung des Zentralkanals unterschieden (Ross *et al.*, 2010). Da eine Unterscheidung dieser zwei Entitäten aber nicht immer möglich ist, wird der Begriff Syringomyelie für beide Fälle generalisiert angewendet (Sherman *et al.*, 1986). Eine der Vermutungen zur Pathogenese ist, dass eine Obstruktion des Abflusses aus dem vierten Ventrikel den Liquor in den Zentralkanal umleiten kann und dadurch die Entstehung einer Syringomyelie begünstigt wird (Gardner, 1965). Das Vorkommen von Syringomyelien kann mit Anomalien wie Arnold-Chiari-Malformationen assoziiert sein, kann aber auch idiopathisch, posttraumatisch, postinfektiös oder tumorassoziiert bedingt sein (Rai and Rai, 2015).

In der Allgemeinbevölkerung wird die Prävalenz der Syringomyelie auf 8,4 Fälle pro 100.000 Einwohner geschätzt und manifestiert sich im Durchschnitt ab dem 30. Lebensjahr (Memarpour *et al.*, 2015; Rai and Rai, 2015).

Ein vermehrtes Vorkommen von Syringomyelien wurde bei Patient*innen mit Neurofibromatosen (in bis zu 25% der Fälle) beschrieben (Cakmur *et al.*, 1997), allerdings ohne genauere Angaben zur Form der Neurofibromatose, vermutlich aber meist NF2. In den erwähnten Fällen war die Syringomyelie mit mindestens einem intramedullären Tumor assoziiert (Cakmur *et al.*, 1997). Möglicherweise würde eine Syringomyelie in diesen Fällen aufgrund eines intramedullären Tumors oder einer Kompression des Rückenmarks durch einen Tumor entstehen (Cakmur *et al.*, 1997). Incecik *et al.* berichteten über eine Patientin mit NF1 und Syringomyelie von C3-Th7, Arnold-Chiari-Malformation und Skoliose. Die Autoren vermuteten, dass NF1 Patient*innen häufiger solche Anomalien aufweisen würden, die aber nicht immer klinisch manifest seien, sodass Routineuntersuchungen in einem Alter von 10 Jahren für eine frühzeitige Entdeckung dieser Pathologien sinnvoll wären (Incecik *et al.*, 2013). Nguyen *et al.* untersuchten 97 Patient*innen mit NF1 und fanden in 10 Fällen (10%) eine Syringomyelie im zervikalen oder thorakalen Rückenmark: Fünf dieser Patient*innen besaßen einen direkt angrenzenden Tumor und keiner eine Arnold-Chiari-Malformation. Der Verlauf der Syringomyelien sei immer asymptomatisch gewesen (Nguyen *et al.*, 2014). Carrillo *et al.* beschrieben einen männlichen NF1 Patienten mit intramedullären Tumoren von Th2-Th6 und einer Syringomyelie von C2 bis zum Conus medullaris. Sie vermuteten, dass intramedulläre Tumore die Entstehung von Syringomyelien beeinflussen würden und somit, dass NF1 eine grundlegende Ursache für

Syringomyelien sei (Carrillo-Pérez *et al.*, 2014). Wang *et al.* berichteten von einem Kind mit thorakaler Syringomyelie von Th7-Th10 und einem intramedullären Schwannom auf Höhe von Th8 und verwiesen auch auf weitere Beispiele für Assoziationen zwischen Syringomyelien und intramedullären Schwannomen in der Literatur. Ihre Vermutung ist, dass die Tumormasse den Abfluss von Liquor im Zentralkanal verhindere und somit die Entstehung einer Syringomyelie begünstige. Dies wird in diesem vorgestellten Fall durch die Rückbildung der Syringomyelie nach Tumorresektion bestätigt (Wang *et al.*, 2018). Ein Vorkommen von intramedullären Tumoren wird, mit nur 60 in der bisherigen Literatur beschriebenen Fällen, sehr selten in der Population ohne Neurofibromatose beobachtet (Wang *et al.*, 2018).

Auch unter Patient*innen mit NF1 wurden intramedulläre und intraspinale Tumore beschrieben (Thakkar *et al.*, 1999; Khong *et al.*, 2003; Ramachandran *et al.*, 2004; Tsirikos *et al.*, 2005; Feldman *et al.*, 2010). Aus diesem Grund ließe sich bei NF1 Patient*innen auch ein häufigeres Vorkommen von Syringomyelien als in der Allgemeinbevölkerung erwarten. Eine Untersuchung der Prävalenz der Syringomyelie in einem größeren NF1 Kollektiv steht jedoch noch aus und ist Teil des Ziels dieser Arbeit.

1.3.4 Durale Ektasie

Als durale Ektasie wird eine Erweiterung des Durasacks mit begleitender Erweiterung des Spinalkanals definiert (Ross *et al.*, 2010). Diese kommt vor allem bei Patient*innen mit Marfan-Syndrom vor, aber auch bei Patient*innen mit anderen genetischen Erkrankungen des Bindegewebes wie dem Ehlers-Danlos-Syndrom oder nach Trauma wurden durale Ektasien beschrieben (Pyeritz *et al.*, 1988; Fattori *et al.*, 1999). Auch bei Patient*innen mit Neurofibromatose Typ 1 wurde die durale Ektasie als typische Skelettveränderung beschrieben (Pyeritz *et al.*, 1988; Fattori *et al.*, 1999; Ahn *et al.*, 2000; Kwok *et al.*, 2002; Habermann *et al.*, 2005; Patel and Stacy, 2012; Zhao *et al.*, 2015), gehäuft bei NF1 Patient*innen mit dystrophischer Skoliose (Elefteriou *et al.*, 2009).

Es gibt unterschiedliche Methoden, um eine durale Ektasie zu identifizieren und zu bemessen. Da diese Methoden zu verschiedenen Ergebnissen führen (Weigang *et al.*, 2006), ist es im klinischen Kontext relevant, sie zu vergleichen. Aus diesem Beweggrund werden in der angefertigten Arbeit die Methoden von Ahn *et al.* (2000) und Oosterhof *et al.* (2001) verwendet und verglichen.

In der Allgemeinbevölkerung treten durale Ektasien selten auf und sind dann meist mit anderen Pathologien wie erhöhtem intrathekalen Druck oder Traumata assoziiert (Pyeritz *et al.*, 1988). In der NF1 Bevölkerung wird ein Vorkommen von duralen Ektasien in 10%

(Zhao *et al.*, 2015) bis 35% (Nguyen *et al.*, 2014) der Fälle beschrieben. Nguyen *et al.* konnten beobachten, dass eine durale Ektasie in 48% der Fälle mit posteriorem vertebralem Scalloping assoziiert ist (Nguyen *et al.*, 2014). Die Häufigkeit einer duralen Ektasie hängt von der verwendeten Messmethode ab. Diese wird nicht immer in der Literatur explizit erwähnt, so dass ein Vergleich genannter Prävalenzen nur eingeschränkt möglich ist.

Das Auftreten von duralen Ektasien kann auf die genannten Veränderungen der Knochenstruktur bei NF1 zurückzuführen sein. Vermutlich entsteht eine durale Ektasie durch Druck von zerebrospinaler Flüssigkeit auf ein geschwächtes Bindegewebe. Meist lumbosakral, da dort der intraspinale Druck beim aufrechten Menschen am höchsten ist (Pyeritz *et al.*, 1988; Zhao *et al.*, 2015).

Im allgemeinen ist eine durale Ektasie mit posteriorem Scalloping der Wirbelkörper assoziiert und führt durch Erosion der umgebenden knöchernen Strukturen zu einer Erweiterung des Spinalkanals (Zhao *et al.*, 2015). Ausgeprägte durale Ektasien können eine Destabilisierung der Wirbelsäule bewirken (Tsirikos *et al.*, 2004). Eine Assoziation von duralen Ektasien mit neurologischen Symptomen wurde im Kontext von NF1 bisher nicht berichtet (Nguyen *et al.*, 2014). Da das Vorliegen einer duralen Ektasie den Erfolg einer spinalen Anästhesie beeinträchtigen kann (Gupta *et al.*, 2014), sollte sie im Rahmen operativer Eingriffe erkannt und besonders bei Patient*innen mit NF1 berücksichtigt werden.

1.3.5 Erweiterung der Foramina Intervertebralia

Im Allgemeinen wird eine Erweiterung der Foramina intervertebralia in Begleitung mit anderen Veränderungen der Wirbelsäule beobachtet, wie spinalen oder intraforaminalen Neurofibromen, Meningozelen, duralen Ektasien Knochenzysten oder Synovialzysten (Ross *et al.*, 2010; Rodrigues *et al.*, 2012).

Bei NF1 Patient*innen wird eine Erweiterung der Foramina intervertebralia häufig beobachtet, vor allem bei solchen mit dystrophischen Veränderungen der Wirbelsäule (Casselmann and Mandell, 1979; Tsirikos *et al.*, 2005; Feldman *et al.*, 2010). Sowohl intrinsische Knochenanomalien als auch spinale Veränderungen wie durale Ektasien oder Neurofibrome, die sich durch die Foramina Intervertebralia erstrecken, werden als Ursache für deren Erweiterung betrachtet (Tsirikos *et al.*, 2005; Nguyen *et al.*, 2015). In einer Studie wurden bei 22% der untersuchten NF1 Patient*innen erweiterte Foramina intervertebralia gemessen (Malla *et al.*, 2016). In einer weiteren wurden bei 25% der untersuchten Kinder mit NF1 erweiterte Foramina intervertebralia gemessen (Crawford and Herrera-Soto, 2007).

In dieser Arbeit wurde die Weite der Neuroforamina der lumbalen Wirbelsäule vermessen und zwischen einem NF1 Kollektiv und einem Kontrollkollektiv verglichen.

1.3.6 Spinale und neuroforaminale Raumforderungen

Unter den Neoplasien bei NF1 Patient*innen werden auch Neurofibrome entlang der Wirbelsäule beschrieben, die sich intraspinal befinden oder neuroforaminal ausbreiten (Thakkar *et al.*, 1999; Khong *et al.*, 2003; Ramachandran *et al.*, 2004; Tsirikos *et al.*, 2005; Feldman *et al.*, 2010). Diese Tumore sind bei NF1 Patient*innen primär intraforaminal gelegen und erstrecken sich bis in den Spinalkanal, während sie bei NF2 Patient*innen meist rein intraspinal auftreten (Thakkar *et al.*, 1999).

Ramachandran *et al.* (2004) identifizierten insgesamt in 37% der untersuchten Fälle spinale oder paraspinale Neurofibrome. Diese waren jedoch nicht mit neurologischen Beeinträchtigungen oder Schmerzen assoziiert. In dieser Studie traten spinale oder paraspinale Neurofibrome signifikant gehäuft bei Patient*innen mit dystrophischer Skoliose auf, vermehrt auf der konvexen Seite (Ramachandran *et al.*, 2004). Auch Tsirikos *et al.* (2005) beobachteten, dass bei NF1 Patient*innen mit einer dystrophischen Skoliose Neurofibrome meist auf der konvexen Seite der Skoliose auftreten. Thakkar *et al.* (1999) fanden bei 1,6% der untersuchten NF1 Patient*innen spinale Tumore, die neurologische Symptome wie Schmerzen, motorische oder sensible Ausfälle verursachten. In einer Studie von Nguyen *et al.* (2015) fanden sich bei 80% der untersuchten NF1 Patient*innen neuroforaminale oder spinale Tumore, die in über der Hälfte der Fälle zur Ausbildung einer klinischen Beschwerdesymptomatik führten. Khong *et al.* (2003) untersuchten 53 Kinder (Range 0-18 Jahre) mit NF1 mittels MRT der gesamten Wirbelsäule und fanden in sieben Fällen (13,2%) spinale oder paraspinale Neurofibrome, die aber keine Symptome hervorriefen. Bei fünf dieser sieben Kinder fand sich eine Skoliose, bei dreien eine durale Ektasie und bei einem eine Meningozele (Khong *et al.*, 2003). In der Allgemeinbevölkerung treten spinale Raumforderungen (insbesondere intramedulläre Schwannome) extrem selten auf (bisher wurden nur 60 Fälle beschrieben), aber auch in der Allgemeinbevölkerung wurde ein Zusammenhang zwischen diesen Tumoren und dem Auftreten von Syringomyelien vermutet (Wang *et al.*, 2018).

Weitere klinische Beschwerden, die bei NF1 Patient*innen in Zusammenhang mit intra- und paraspinalen Tumoren gebracht werden, sind Myelo- und Radikulopathien, durale Ektasien, Scalloping der Wirbelkörper und skoliotische Fehlhaltungen (Nguyen *et al.*, 2014). In einer Arbeit von Nguyen *et al.* konnte in diesem Kontext gezeigt werden, dass Patient*innen mit paraspinalen plexiformen Neurofibromen eine fast sechsfach höhere Wahrscheinlichkeit

besitzen, eine Skoliose zu entwickeln, als Patient*innen ohne Tumore (OR 5,9, 95% CI 1,81-19,44, $p=0,0033$) (Nguyen *et al.*, 2014).

1.3.7 Scalloping

Das sogenannte „Scalloping“ der Wirbelkörper bezeichnet eine übermäßige Konkavität des Wirbelkörpers, die meist dorsalseitig auftritt und als hoch charakteristisch für Neurofibromatose Typ 1 beschrieben wird (Mitchell *et al.*, 1967; Casselman and Mandell, 1979; Kwok *et al.*, 2002; Tsirikos *et al.*, 2004; Alwan *et al.*, 2005; Patel and Stacy, 2012; Nguyen *et al.*, 2014).

Eine einheitliche Definition des Scallopings existiert nicht. Einige Autoren sprechen von Scalloping bei einer posterioren Konkavität des Wirbelkörpers > 3 mm in den thorakalen und > 4 mm in den lumbalen Wirbelkörpern (Patel *et al.*, 2012). Kwok *et al.* berechnen eine „Scalloping-Ratio“ (Mittelwert der oberen und unteren Deckplatte des Wirbelkörpers geteilt durch den Wert der Mitte des Wirbelkörpers) und sprechen von Scalloping bei einer Scalloping-Ratio $> 1,0$ (Kwok *et al.*, 2002). Habermann *et al.* berechnen das Scalloping als „Scalloping-Differenz“, bei welcher der Durchschnittswert zwischen kranialer und kaudaler Messung des Wirbelkörpers von dem Wert der mittleren Messung des Wirbelkörpers abgezogen wird (Habermann *et al.*, 2005). Eine zusätzliche Methode zur Bewertung duraler Ektasien und Scalloping findet sich in der Arbeit von Fattori *et al.* (1999). In dieser Arbeit wurde das Auftreten von Scalloping im Kontext duraler Ektasien bewertet. In diesem rein deskriptiven Ansatz wird zwischen drei Schweregraden duraler Ektasie unterschieden, die mit Scalloping der Wirbelkörper einhergehen. Grad 1, milde durale Ektasie: Wölbung des Durasacks und Fehlen von epiduralem Fett entlang der Hinterwand eines Wirbelkörpers; das Vorliegen kleiner radikulärer Zysten oder beides. Grad 2, moderate durale Ektasie: Wölbung des Durasacks und Fehlen von epiduralem Fett entlang der Hinterwand von zwei oder mehreren Wirbelkörpern; große radikuläre Zysten. Grad 3, schwere durale Ektasie: bei Vorliegen einer anterioren sakralen Meningozele. In der nun vorgelegten Arbeit wurde das dorsalseitige Scalloping der Wirbelkörper nach den Kriterien von Habermann *et al.* und Fattori *et al.* beurteilt.

Vertebrales Scalloping ist bei NF1 Patient*innen oft mit duralen Ektasien oder dem Vorliegen von Neurofibromen assoziiert (Ahn *et al.*, 2000; Tsirikos *et al.*, 2004; Patel and Stacy, 2012; Nguyen *et al.*, 2014; Zhao *et al.*, 2015), es wurde bisher aber kein eindeutiger Zusammenhang mit neurologischen Symptomen identifiziert (Nguyen *et al.*, 2014). Die Ursache des Scallopings ist, wie auch die Ursache der bereits vorgestellten ossären Veränderungen, nicht abschließend geklärt. Sie kann Folge einer primären Dysplasie der

Knochen oder der Dura sein (Alwan *et al.*, 2005), sekundär durch erhöhten intraspinalen Druck (Ahn *et al.*, 2000) oder durch tumorbedingte Erosion der Wirbelkörper entstehen (Nguyen *et al.*, 2014).

Dieses Phänomen wurde als progredient im Alter (Alwan *et al.*, 2005) und mit einer Prävalenz von 10% (Alwan *et al.*, 2005) bis 31% der NF1 Patient*innen (Crawford and Herrera-Soto, 2007) beschrieben.

1.3.8 Sinterungsfrakturen

Eine Sinterungsfraktur oder Wirbelkörper-Kompressionsfraktur liegt vor, wenn die Höhe eines Wirbelkörpers im Vergleich zu den kranial oder kaudal angrenzenden Wirbelkörpern in seinen anterioren, mittleren oder dorsalen Anteilen, oder in seiner Gesamtheit um $\geq 20\%$ reduziert ist (Genant *et al.*, 1993; Lenchik *et al.*, 2004). Sinterungsfrakturen betreffen Menschen insbesondere im hohen Alter und können mit starken Schmerzen einhergehen. Häufigste Ursache dafür ist eine Osteoporose, aber auch durch Traumata, Infektionen und Neoplasien können Sinterungsfrakturen entstehen (Alexandru and So, 2012).

Das Vorkommen von Sinterungsfrakturen in der NF1 Population wird in der Literatur nicht explizit erwähnt. Es wird aber ein häufiges Vorkommen von Osteomalazie und Osteoporose beschrieben (Alwan *et al.*, 2005; Crawford and Herrera-Soto, 2007; Stevenson *et al.*, 2007; Elefteriou *et al.*, 2009; Stevenson *et al.*, 2011; Antônio *et al.*, 2013), so dass auch ein häufigeres Vorkommen von Sinterungsfrakturen möglich scheint. Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit das Vorliegen von Sinterungsfrakturen in einem NF1 Kollektiv und einem Kontrollkollektiv erfasst und verglichen.

1.3.9 Herniation der Bandscheiben

Ein häufig zufällig entdecktes Phänomen in MRT-, CT- oder Röntgenuntersuchungen sind Herniationen von Bandscheibengewebe in die angrenzenden Grund- oder Deckplatten der Wirbelkörper, sogenannte „Schmorl-Knötchen“. Diese oft asymptomatischen intraossären Bandscheibenherniationen wurden nach dem deutschen Pathologen Christian Georg Schmorl benannt (Stäbler *et al.*, 1997).

Das Vorkommen von Schmorl-Knötchen wird in der Literatur mit einer großen Variabilität von 5-76% angegeben, abhängig von der diagnostischen Methode, dem angewandten Messverfahren und dem untersuchten Patient*innenkollektiv (Dar *et al.*, 2010; Jagannathan *et al.*, 2016). Nachfolgend einige Beispiele der Prävalenz aus der Literatur: 18% der indischen Population untersucht von Munsif *et al.*, 19% von 400 japanischen Patient*innen

untersucht von Haminishi et al., 28% der chinesischen Patient*innen untersucht von Wang et al., 38% von 372 Patient*innen in der Studie von Stähler et al. (Jagannathan *et al.*, 2016). Meist finden sich Schmorl-Knötchen in der unteren thorakalen und der lumbalen Wirbelsäule (Dar *et al.*, 2010) und zeigen eine höhere Prävalenz beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht (Kyere *et al.*, 2012).

Die Pathogenese der Schmorl-Knötchen ist Gegenstand von anhaltender Diskussion. Als Ursachen werden Erkrankungen vermutet, die die Endplatten der Wirbelkörper schwächen, wie Osteomalazie, Osteoporose, Hyperparathyreoidismus, Morbus Scheuermann, Morbus Paget, aber auch Traumata, Infektionen, degenerative Bandscheibenerkrankungen, neoplastische Geschehen, oder gestörte Knochenentwicklungsprozesse in der frühen Kindheit (Dar *et al.*, 2010; Kyere *et al.*, 2012; Jagannathan *et al.*, 2016). Im Alter nimmt die Anzahl der Schmorl-Knötchen aufgrund von reduzierter Knochendichte und degenerativen Veränderungen der Endplatten der Wirbelkörper zu (Abbas *et al.*, 2018).

Als möglicher Risikofaktor für das Auftreten von Schmorl-Knötchen ist die reduzierte Knochendichte von NF1 Patient*innen von besonderem Interesse (Alwan *et al.*, 2005; Crawford and Herrera-Soto, 2007; Stevenson *et al.*, 2007; Elefteriou *et al.*, 2009; Stevenson *et al.*, 2011; Antônio *et al.*, 2013). Bisher wurde in der Literatur kein Zusammenhang zwischen NF1 und Schmorl-Knötchen beschrieben. In dieser Arbeit soll daher die Prävalenz von intraossären Bandscheibenherniationen bei NF1 Patient*innen erfasst und mit einem Kontrollkollektiv verglichen werden.

1.4 NF1 assoziierte Tumore

Patient*innen mit NF1 besitzen ein erhöhtes Risiko, benigne und maligne Tumore zu entwickeln. Die häufigste Tumorentität stellen hierbei Neurofibrome dar (Ferner and Gutmann, 2002). Weitere Tumore, die in Verbindung mit Neurofibromatose Typ 1 gebracht werden, sind Gliome der Sehbahn, andere hirneigene Tumore, maligne periphere Nervenscheidentumore, gastrointestinale Stromatumore, Mammakarzinome, Leukämie, Phäochromozytome und Rhabdomyosarkome (Hirbe and Gutmann, 2014).

1.4.1 Neurofibrome

Die namensgebenden Neurofibrome sind charakteristisch für NF1 und treten bei circa 60% der Patient*innen auf (Kresak and Walsh, 2016). Neurofibrome sind benigne Tumore, die sich entlang peripherer Nervenscheiden entwickeln und Schwannzellen, Fibroblasten, Makrophagen, Mastzellen und Perizyten beinhalten (Hirbe and Gutmann, 2014). Hierbei werden mehrere Arten von Neurofibromen unterschieden (Hirbe and Gutmann, 2014).

Kutane Neurofibrome entwickeln sich aus den Endästen peripherer Nerven, distal der Perineurialscheide und entstehen vor allem in der Kindheit und im jungen Erwachsenenalter. Sie liegen oberflächlich in der Kutis und lassen sich mit der Haut bewegen. Ältere NF1 Patient*innen können Tausende von kutanen Neurofibromen entwickeln. Diese Tumore haben kein Entartungspotential, können aber Pruritus auslösen und kosmetisch entstellend sein (Mautner *et al.*, 2008).

Subkutane Neurofibrome entwickeln sich hingegen innerhalb eines peripheren Nerven und werden vom Perineurium umhüllt. Sie sind unter der Haut tastbar und die Haut kann über ihnen bewegt werden. Sie haben keine Tendenz zur malignen Entartung (Mautner *et al.*, 2008).

Plexiforme Neurofibrome entstehen im peripheren Nerv und umfassen mehrere Nervenfaszikel. Sie wachsen typischerweise entlang eines Nerven und seiner Äste und können benachbartes Gewebe infiltrieren. Häufig bilden sich Konglomerate durch Zusammenkommen mehrerer Nerventumore entlang von Nervenplexi wie zum Beispiel des plexus brachialis oder lumbosakralis (Mautner *et al.*, 2008). Die Beteiligung mehrerer Faszikel und sogar ganzer Plexi erschwert bis zur Unmöglichkeit die komplette chirurgische Resektion ohne neurologische Defizite (Mautner *et al.*, 2008).

Plexiforme Neurofibrome kommen bei 30-50% der NF1 Patient*innen vor, sind typischerweise bei Geburt schon vorhanden und zeigen ein Wachstum in der Adoleszenz. Sie können in maligne periphere Nervenscheidentumore (MPNST) entarten und durch Kompression oder Destruktion von Nervengewebe schwere Symptome hervorrufen (Hirbe

and Gutmann, 2014). Unter anderem können diese Tumore zu Erosion von benachbarten Knochen führen oder durch ihre Größe respiratorische oder gastrointestinale Obstruktionen verursachen (Patel and Stacy, 2012). Plexiforme Neurofibrome können aber auch klinisch still sein: nur bei 27% der Patient*innen werden sie im Rahmen einer klinischen Untersuchung entdeckt (Patel and Stacy, 2012).

Der Name „plexiforme Neurofibrome“ beschreibt das netzartige und infiltrierende Wachstum dieser Tumore in das umgebende Gewebe. In der klinischen Untersuchung zeigt sich die Kutis entlang dieser Tumore verdickt und meist hyperpigmentiert. Zusätzlich kann ein lokal vermehrtes Haarwachstum auftreten. In der klinischen Untersuchung palpieren sich diese Tumore klassischerweise wie ein „Sack voller Würmer“ (Mautner *et al.*, 2006).

Plexiforme Neurofibrome erfordern zum Teil therapeutisches Eingreifen, zum Beispiel bei Auftreten schwerer klinischer Symptome. Eine Radiotherapie der plexiformen Neurofibrome ist dabei zu vermeiden, weil sie eine maligne Entartung der plexiformen Neurofibrome zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST) induzieren kann (Jett and Friedman, 2010). Daher stellt die primäre Resektion die Therapie der Wahl dar (Hirbe and Gutmann, 2014). Zusätzlich kann durch die Funktion des Neurofibromins als negativer RAS-Regulator das Wachstum der plexiformen Neurofibrome medikamentös beeinflusst werden: Studien konnten zeigen, dass die Hemmung von stromabwärts gelegenen Zielen von RAS das Wachstum von *NF1*-defizienten Tumorzellen *in vitro* und *in vivo* abschwächt (Ratner and Miller, 2015; Staedtke *et al.*, 2017). So waren beispielsweise mTOR-Inhibitoren (Rapamycin-Analoga, z.B. Everolimus) (Hirbe and Gutmann, 2014) und MEK-Inhibitoren (z.B. Selumetinib) (Gross *et al.*, 2020) wirksame Therapeutika zur Behandlung *NF1*-assoziierter plexiformer Neurofibrome. Rapamycin-Analoga und MEK-Inhibitoren wurden zudem für ihren Einsatz zur Therapie *NF1*-assoziierter Gliome und MPNST untersucht (Hirbe and Gutmann, 2014; Ratner and Miller, 2015; Staedtke *et al.*, 2017).

1.4.2 Maligne periphere Nervenscheidentumore

In 80% der Fälle entwickeln sich MPNST aus plexiformen Neurofibromen, selten können sie aber auch *de novo* entstehen (Staedtke *et al.*, 2017). Die Entartung zu MPNST erfolgt stufenweise unter anderem durch Fehlfunktion von Neurofibromin, eine Fehlregulation des Zellzyklusregulators *CDKN2A/B* und des Tumorsuppressorgens *TP53*. Die hierdurch bedingte Überfunktion des Ras-MAPK-Signalwegs führt zu einer vermehrten Proliferation und Überleben der Tumorzellen (Staedtke *et al.*, 2017).

Klinisch können Schmerzen und neu auftretende neurologische Beschwerden auf eine maligne Entartung und somit eine Entstehung eines MPNST hinweisen (Jett and Friedman,

2010). MR-tomographische Zeichen der malignen Entartung sind Größenzunahme, ein die Läsion umgebendes Ödem, intratumorale zystische Veränderungen und Heterogenität in der T1-gewichteten MRT (Patel and Stacy, 2012). Auch die Identifikation einer nodulären Läsion mit einem Durchmesser ≥ 3 cm, Signalheterogenität, unscharfe Ränder und ein niedriger Wert des Apparent Diffusion Coefficient im MRT, oder eine starke Aufnahme von Fluorodesoxyglucose in der Positronenemissionstomographie (PET) wurden als Hinweise auf eine maligne Entartung beschrieben (Meany *et al.*, 2013; Demehri *et al.*, 2014; Staedtke *et al.*, 2017). Histologisch finden sich in diesen Tumoren erhöhte Mitoseraten und Zeichen der Neoangiogenese (Staedtke *et al.*, 2017).

Die Prävalenz von MPNST ist in der NF1 Bevölkerung mit 2-5% im Vergleich zu 0,001% in der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht (Ferner and Gutmann, 2002). Viele NF1 Patient*innen, die MPNST entwickeln, tun dies in relativ jungem Alter. In einer Studie von Mautner *et al.* betrug das Durchschnittsalter der NF1 Patient*innen mit MPNST nur 30 Jahre (Mautner *et al.*, 2008), während das mediane Diagnosealter bei 26 Jahren lag (Evans *et al.*, 2012). Im Vergleich dazu lag das mediane Diagnosealter der MPNST bei Menschen ohne NF1 bei 62 Jahren (Evans *et al.*, 2012).

Evans *et al.* (2012) vermuteten für NF1 Patient*innen ein Lebenszeitrisiko von 8-13%, ein MPNST zu entwickeln. Hierbei korreliert das Gesamtkörpervolumen der plexiformen Neurofibrome mit dem Risiko, MPNST zu entwickeln (Nguyen *et al.*, 2014). Weitere identifizierte Risikofaktoren für die Entwicklung von MPNST sind das Vorliegen einer kompletten Deletion des *NF1*-Gens (De Raedt *et al.*, 2003; Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2017; Büki *et al.*, 2021), eine hohe Ganzkörper tumorlast, eine große Anzahl an subkutanen Neurofibromen (Well *et al.*, 2021), der Einsatz von Strahlentherapie (Jett and Friedman, 2010; Hirbe and Gutmann, 2014) und das Vorkommen von MPNST im Verwandtenkreis mit NF1 (Mautner *et al.*, 2008).

MPNST sind klinisch oft schwer zu erkennen, können in Lunge, Leber, Gehirn, Knochen, regionale Lymphknoten, Haut und Retroperitoneum metastasieren und haben eine schlechte Prognose (Ferner and Gutmann, 2002). Eine Radiotherapie ist bei NF1 Patient*innen grundsätzlich nicht indiziert, weil dadurch eine Entwicklung von MPNST induziert werden könnte (Jett and Friedman, 2010). Chemotherapeutische Möglichkeiten konnten bisher das Outcome von NF1 Patient*innen nicht wesentlich verbessern. Daher verbleibt die radikale Exzision der MPNST oft als einzig effektive Therapieoption, auch wenn diese nur selten kurativ eingesetzt werden kann (Hirbe and Gutmann, 2014). Die 5-Jahres-Überlebensrate für NF1 Patient*innen mit MPNST beträgt nur 20% (Evans *et al.*, 2012; Staedtke *et al.*, 2017). Neue medikamentöse Therapiemöglichkeiten der MPNST mittels Rapamycin-Analoga und MEK-Inhibitoren wurden und werden untersucht (Hirbe and Gutmann, 2014; Ratner and Miller, 2015; Staedtke *et al.*, 2017; Gross *et al.*, 2020).

1.4.3 Optikusgliome

Weitere häufig auftretende Neoplasien bei NF1 Patient*innen sind hirneigene Tumore wie Optikusgliome. Sie treten bei 6,6% der NF1 Patient*innen auf und entwickeln sich typischerweise in der frühen Kindheit (Feldman et al., 2010). Optikusgliome sind pilozytische Astrozytome des Sehnervs und/oder des Chiasma Optikum, können symptomatisch werden, es wurden jedoch auch asymptomatische Verläufe beschrieben (Feldman et al., 2010). Mögliche Symptome sind Visusverschlechterung, Proptosis (Vorfalle des Augapfels), Nystagmus und Papillenatrophie (Jett and Friedman, 2010). Bei Patient*innen mit einem Optikusgliom in der Vorgeschichte entwickelte sich im Verlauf in circa 20% der Fälle ein weiterer Hirntumor, und nach Bestrahlung eines Optikusglioms wurde ein vermehrtes Auftreten weiterer Optikusgliome und MPNST beobachtet (Jett and Friedman, 2010). Da diese Tumore zu Visusverlust führen können, werden bei Kindern mit NF1 jährliche ophthalmologische Kontrollen empfohlen und bekannte Optikusgliome sollten regelmäßig im Verlauf untersucht werden. Chemotherapie ist bei der Behandlung der Optikusgliome zur Zeit die Methode der Wahl, da eine chirurgische Exzision durch die Lage dieser Tumore erschwert ist und eine Radiotherapie aufgrund der Induktion maligner Entartung bei NF1 Patient*innen nicht indiziert ist (Kresak and Walsh, 2016). Neue medikamentöse Möglichkeiten mit Rapamycin-Analoga und MEK-Inhibitoren werden für ihren Einsatz zur Therapie von Optikusgliomen untersucht (Hirbe and Gutmann, 2014; Gross et al., 2020).

1.5 Bildgebung

Neurofibrome innerhalb des Körpers können klinisch inapparent sein und dann nur durch Bildgebung erkannt werden. Aus diesem Grund und auf Grund des bereits dargestellten Risikos der malignen Entartung plexiformer Neurofibrome ist die Bedeutung der bildgebenden Verfahren, allen voran die Magnetresonanztomographie (MRT), für NF1 Patient*innen groß (Zhang *et al.*, 2017). Die Ganzkörper MRT hat sich für Patient*innen mit NF1 als beste Untersuchungsmethode zur Detektion von Weichteiltumoren erwiesen. Sie erlaubt die Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung und die frühzeitige Erfassung einer möglichen Größenprogredienz. Speziell in der T2-Wichtung kann die Ganzkörper tumorlast und auch ein mögliches Bestehen von plexiformen Neurofibromen erkannt werden, zusätzlich können Hinweise auf maligne Entartung plexiformer Neurofibrome gewonnen werden. Auf Grund der fehlenden Strahlenexposition eignet sich die MRT insbesondere auch gut zur Anfertigung vermehrt notwendiger Verlaufskontrollen und der Untersuchung von Kindern und Jugendlichen (Patel and Stacy, 2012; Salamon *et al.*, 2015). Vor allem für Routineuntersuchungen von NF1 Patient*innen mit großer Ganzkörper tumorlast und von jungen NF1 Patient*innen besitzt die MRT eine große Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass diese Patient*innen zu vermehrtem Tumorwachstum neigen (Nguyen *et al.*, 2012).

Neurofibrome stellen sich in der MR-Bildgebung als T2-hyperintense und T1-hypointense Nervenverdickungen oder ovaläre Raumforderungen entlang peripherer Nerven dar. Aufgrund der hohen Konzentration von Kollagen ist in manchen Fällen das sogenannte „target sign“ oder „Schießscheibenzeichen“ zu erkennen: Die Neurofibrome erscheinen in T2-gewichteten Sequenzen zentral hypointens (Van Meerbeeck *et al.*, 2009; Ruggieri *et al.*, 2015; Salamon *et al.*, 2015).

Auch zur Beurteilung skelettaler Veränderungen ist die MRT gut geeignet. So hat sich die MRT in der Erkennung von okkulten vertebralen Dysplasien und von spinalen oder paraspinalen Tumoren nützlich erwiesen (Ramachandran *et al.*, 2004). Insbesondere ist die MRT der Projektionsradiographie überlegen, um Skoliosen hinsichtlich des Vorliegens dystrophischer Ausprägungen zu beurteilen: Einige Merkmale der dystrophischen Form wie Scaloping der Wirbelkörper, Ausdünnen der Querfortsätze oder Keilwirbelbildung waren MR-tomographisch abgrenzbar, dort wo sie projektionsradiographisch nicht erkennbar waren (Ramachandran *et al.*, 2004). Diese Beobachtung stellt das von Durrani *et al.* (2000) vorgeschlagene Konzept des Übergangs der nicht-dystrophischen in die dystrophische Skoliose in Frage, da potentiell Patient*innen mit dystrophischer Skoliose projektionsradiographisch fälschlich nicht als solche erkannt werden (Ramachandran *et al.*, 2004).

Durch regelmäßige MRT-Untersuchungen bei NF1 Patient*innen konnte das Auftreten und/oder die Progression spinaler Neurofibrome beobachtet werden, sodass die MRT-Bildgebung als Routineuntersuchung durchaus sinnvoll wäre (Nguyen *et al.*, 2015). Insbesondere indiziert sind MRT-Untersuchungen bei schnellem Fortschreiten einer Skoliose, um mögliche dystrophische Veränderungen oder spinale/paraspinale Tumore zu erkennen, die die weitere Versorgung der Patient*innen beeinflussen (Feldman *et al.*, 2010). So spielt die MRT auch bei der Behandlung von NF1 Patient*innen eine wichtige Rolle. Präoperativ können Weichteilanomalien wie Tumore oder Meningozelen identifiziert werden und der optimale Operationsplan und die Auswahl des geeigneten Instrumentariums können erfolgen, um zum Beispiel eine übermäßige Blutung und ein potenzielles Risiko für neurologische Verletzungen während des Zugangs zu vermeiden (Ramachandran *et al.*, 2004).

In den letzten Jahren hat sich die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie in der Unterscheidung zwischen benignen und malignen peripheren Nervenscheidentumoren als bedeutend erwiesen (Well *et al.*, 2019), da anhand von morphologischen Merkmalen wie Tumorgröße, Tumorwachstum, Inhomogenität, tumorumgebendes Ödem, zystische Veränderungen oder schlecht definierte Tumorränder eine Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren nur mit begrenzter diagnostischer Genauigkeit möglich ist (Khong *et al.*, 2003; Demehri *et al.*, 2014). Neben der MRT als Goldstandard in der Diagnostik sind weitere bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und histopathologische Verfahren wie die Immunhistochemie, insbesondere die Bestimmung von KI-67 und S-100 für die Differenzierung von plexiformen Neurofibromen und MPNST von Bedeutung (Feldman *et al.*, 2010). Die endgültige Differenzierung von benignen und malignen Tumoren kann weiterhin nur mittels histologischer Aufarbeitung erfolgen (Mautner *et al.*, 2008).

Für die Zwecke dieser Arbeit zeigte sich die MRT sehr gut geeignet, da durch sie nicht nur spinale und neuroforaminale Raumforderungen identifiziert werden konnten, sondern auch skelettale Deformitäten wie Skoliose, Meningozelen, Syringomyelien, durale Ektasien, Erweiterungen der Neuroforamina, Scalloping der Wirbelkörper, Sinterungsfrakturen und Herniationen der Bandscheiben erkannt und beurteilt werden konnten.

1.6 Zielsetzung

Neben dem vermehrten Vorkommen von Weichteiltumoren treten bei NF1 Patient*innen multiple spinale Deformitäten auf. Hierzu zählen Skoliosen, durale Ektasien, Erweiterungen der Neuroforamina, Scalloping der Wirbelkörper, Meningozelen, Syringomyelien und spinale sowie neuroforaminale Raumforderungen. Durch die verminderte Knochendichte Betroffener könnten sich auch weitere Pathologien der Wirbelkörper wie Schmorl-Knötchen (Herniationen der Bandscheiben) oder Sinterungsfrakturen der Wirbelkörper zeigen.

Daher hat diese Arbeit das Ziel, das Vorliegen der oben genannten spinalen Deformitäten zu quantifizieren und deren Prävalenz in einem NF1 Kollektiv zu bestimmen, welches möglichst repräsentativ für die allgemeine NF1 Bevölkerung ist. Die erhobenen Befunde sollen mit einem für die Allgemeinbevölkerung repräsentativen Kontrollkollektiv verglichen werden. Dafür erfolgt eine retrospektive Auswertung von Ganzkörper MRT-Untersuchungen von Patient*innen aus der Neurofibromatose Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Außerdem wird untersucht, ob Zusammenhänge zwischen NF1 und dem Auftreten von spinalen Deformitäten bestehen, in welchen Abschnitten der Wirbelsäule sich vermehrt spinale oder neuroforaminale Tumore manifestieren, ob ausgewählte spinale Deformitäten ein vermehrtes gemeinsames Auftreten in NF1 Patient*innen aufweisen, inwiefern klinische Symptomatik von spinalen Deformitäten beeinflusst wird und ob bestimmte Mutationen des *NF1*-Gens einen Einfluss auf das Auftreten spinaler Deformitäten bei NF1 Patient*innen besitzen.

2 Material und Methoden

Bei der vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine retrospektiv durchgeführte Fall-Kontroll-Studie. Diese wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt (Projekt Nr. PV7214).

2.1 Studienkollektive

Das Studienkollektiv dieser retrospektiv ausgeführten Fall-Kontroll-Studie wurde aus Patient*innen rekrutiert, die sich in der Neurofibromatose Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf in Behandlung befanden. Einschlusskriterien für diese Studie waren die klinische Diagnose der NF1 gemäß der revidierten Diagnosekriterien aus der „National Institutes of Health Conference“ und das Vorliegen von Ganzkörper-MRT-Untersuchungen mit koronalen, axialen und sagittalen T2-gewichteten Darstellungen der Wirbelsäule. Aus den vorliegenden Patient*innendaten konnte so ein Studienkollektiv von 275 Patient*innen generiert werden (140 weiblich, 135 männlich, Durchschnittsalter 27 Jahre, Range 1-72 Jahre).

Das Studienkollektiv wurde mit einem alters- und geschlechtsangepasstem Kontrollkollektiv von 262 Patient*innen verglichen (136 weiblich, 126 männlich, Durchschnittsalter 27,3 Jahre, Range 1-72 Jahre). Einschlusskriterien für das Kontrollkollektiv waren das Vorliegen von MRT-Untersuchungen mit koronalen, axialen und sagittalen T2-gewichteten Darstellungen der Wirbelsäule und das Fehlen syndromaler Erkrankungen (NF1 oder NF2, Achondroplasie, Mucopolysaccharidose, Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom). Die MRT-Bildgebungen des Kontrollkollektivs waren durch Kontrolluntersuchungen bei Verdacht auf Spondylodiszitis, Multiple Sklerose oder spinale Tumore veranlasst worden.

Die Studienkollektive wurden in Subgruppen nach Geschlecht und Alter aufgeteilt, wobei die Alterseinteilung mit Rücksicht auf den Beginn der Pubertät und Erreichen des Erwachsenenalters in Anlehnung an Nguyen et al. (2014) erfolgte (Alter: 1-10 Jahre (Kinder); 11-18 Jahre (Jugendliche); >18 Jahre (Erwachsene)).

Die so aus dem NF1 Kollektiv (n=275) generierten Subgruppen bestanden aus: 44 Kindern (davon 16 weiblich und 28 männlich, Durchschnittsalter 6,4 Jahre), 52 Jugendlichen (davon 22 weiblich und 30 männlich, Durchschnittsalter 14,4 Jahre) und 179 Erwachsenen (davon 102 weiblich und 77 männlich, Range 19-72 Jahre, Durchschnittsalter 35,7 Jahre) (Tabelle 3).

Eine identische Unterteilung nach Alter und Geschlecht wurde für das Kontrollkollektiv durchgeführt: 42 Kinder (Altersgrenzen 1-10 Jahre, davon 16 weiblich und 26 männlich,

Durchschnittsalter 6,3 Jahre), 48 Jugendliche (Altersgrenzen 11-18 Jahre, davon 22 weiblich und 26 männlich, Durchschnittsalter 14,3 Jahre), und 172 Erwachsene (Altersgrenze > 18 Jahre, davon 98 weiblich und 74 männlich, Range 19-72 Jahre, Durchschnittsalter 36 Jahre) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Studienkollektive und Subgruppen nach Alter und Geschlecht.

Kollektiv	NF1					Kontrolle				
	1-10	11-18	> 18	Gesamt	Mittelwert (Jahre)	1-10	11-18	> 18	Gesamt	Mittelwert (Jahre)
Weiblich	16	22	102	140	28,9	16	22	98	136	28,9
Männlich	28	30	77	135	24,9	26	26	74	126	25,5
Gesamt	44	52	179	275	27	42	48	172	262	27,3
Mittelwert (Jahre)	6,4	14,4	35,7	27	-	6,3	14,3	36	27,3	-

2.2 MRT Technik

Es wurden von 2014 bis 2017 angefertigte MRT-Untersuchungen zur Auswertung herangezogen. Die Untersuchungen wurden bei einer Feldstärke von 1,5 T angefertigt (Siemens Magnetom, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). Alle Untersuchungen enthielten folgende Sequenzen: T1w TSE koronal (TR 731ms; TE 11ms; FA 160°; Matrix 512x448; FOV 500x400mm; ST 7mm; IG 8,75mm), T2w TIRM koronal (TR 8850ms; TE 44ms; FA 180°; Matrix 384x384; FOV 499x399mm; ST 3mm; IG 3,6mm), T2w TIRM axial (TR 4999ms; TE 43ms; FA 180°; Matrix 320x320; FOV 300x300mm; ST 4mm; IG 5,2mm), T2w TIRM sagittal (TR 4880ms; TE 51ms; FA 180°; Matrix 512x512; FOV 400x400mm; ST 3mm; IG 3,3mm), T1w TSE sagittal (TR 697ms; TE 12ms; FA 180°; Matrix 512x512; FOV 400x400mm; ST 3mm; IG 3,3mm), und T2w TSE sagittal (TR 4600ms; TE 96ms; FA 160°; Matrix 512x504; FOV 350x320mm; ST 3mm). Intravenöse Kontrastmittel wurden in den ausgewerteten Untersuchungen nicht verwendet.

2.3 Bildanalyse

Für die Auswertungen der MRT-Untersuchungen wurde das Programm RadiAnt DICOM Viewer 2020.2.2 (Medixant, Posen, Polen) verwendet. Die Auswertung erfolgte durch insgesamt drei Personen (LW, JS, Anna Careddu) im Konsens. Messungen wurden an T2-gewichteten MRT-Sequenzen vorgenommen.

Tabelle 4: Untersuchte Merkmale.

Skoliose	Cobb-Winkel zwischen Endwirbel $\geq 10^\circ$
Meningozele	Liquorgefüllte durale Vorwölbung durch ein Foramen intervertebrale
Syringomyelie	Flüssigkeitsisointense tubuläre Signalveränderungen des Myelons
Durale Ektasie	<p>Ahn: Vorliegen eines Hauptkriteriums oder beider Nebenkriterien</p> <p>Hauptkriterien: Sagittaler Durchmesser des Durasacks auf Höhe von S1 (oder tiefer) größer als auf Höhe von L4 (oder höher); anteriore sakrale Meningozele</p> <p>Nebenkriterien: Scalping-Differenz $> 3,5$ mm bei S1; Foramina intervertebralia bei L5 $> 6,5$ mm</p> <p>Oosterhof: Durasack-Ratio (Weite des Durasacks durch Tiefe der Mitte des Wirbelkörpers) größer als cut-off-Werte (für L1-S1 jeweils: 0,64; 0,55; 0,47; 0,48; 0,48 und 0,57)</p>
Foramina intervertebralia	Weite der Neuroforamina von L1 bis S1, Mittelwert aus linker und rechter Messung
Spinale und neuroforaminale Raumforderungen	<p>Identifizierung durch charakteristische Merkmale auf T2-gewichteten MRT-Aufnahmen (hyperintense, gut abgrenzbare Nervenverdickungen oder eiförmige Läsionen entlang der Nerven)</p> <p>Spinal: Ausbreitung im Rückenmarkskanal</p> <p>Neuroforaminal: Ausbreitung durch die Foramina intervertebralia</p>
Scalping	<p>Habermann: Scalping-Differenz (Durchschnittswert zwischen kranialer und kaudaler Messung, davon der Wert der mittleren Messung abgezogen)</p> <p>Fattori: Scalping bei duraler Ektasie</p> <p>Grad 1, milde durale Ektasie: Wölbung des Durasacks und Fehlen von epiduralem Fett entlang der Hinterkante eines Wirbelkörpers; kleine radikuläre Zysten oder beides;</p> <p>Grad 2, moderate durale Ektasie: Wölbung des Durasacks und Fehlen von epiduralem Fett entlang der Hinterkante von zwei oder mehreren Wirbelkörpern; große radikuläre Zysten;</p> <p>Grad 3, schwere durale Ektasie: bei Vorliegen einer anterioren sakralen Meningozele.</p>
Sinterungsfrakturen	Höhe eines Wirbelkörpers im Vergleich zu den kranial oder kaudal angrenzenden Wirbelkörpern in seinen anterioren, mittleren oder dorsalen Anteilen oder in seiner Gesamtheit um $\geq 20\%$ reduziert
Herniationen der Bandscheiben	Umschriebene Impression ≥ 2 mm in Grund- oder Deckplatte eines Wirbelkörpers mit Isointensität zu den angrenzenden Bandscheiben bei nicht glatter Begrenzung der Grund- oder Deckplatten der Wirbelkörper

2.4 Skoliose

Das Vorliegen einer Skoliose wurde auf koronalen T2-gewichteten Aufnahmen untersucht. Die Ausprägung des Cobb-Winkels wurde gemessen. Dafür werden die Wirbelkörper am kranialen und kaudalen Wendepunkt der Biegedeformität der Wirbelsäule identifiziert, die („Neutralwirbel“). Entlang der Deckplatte des kranialen Neutralwirbels und entlang der Grundplatte des kaudalen Neutralwirbels werden Tangenten angelegt. Der Schnittpunkt der zwei Tangenten bildet den Cobb-Winkel (Ross *et al.*, 2010). Alle Krümmungen mit einem Cobb-Winkel $\geq 10^\circ$ wurden als manifeste Skoliose gewertet. Bei Vorliegen einer Skoliose wurde neben dem Cobb-Winkel die Lokalisation (zervikal, thorakal, lumbal) der Skoliose sowie die Konvexitätsrichtung (rechtskonvex, linkskonvex und bikonvex), in Anlehnung an Jaremko *et al.* (2012) erfasst.



Abbildung 2: T2-gewichtete MRT-Aufnahme mit Fettsättigung eines 35 Jahre alten Patienten mit NF1 in koronaler Schichtführung. Dargestellt ist eine linkskonvexe Skoliose im Bereich der thorakalen und lumbalen Wirbelsäule, von Th9 bis L5. Messung des Cobb-Winkels zwischen den Endwirbeln der Krümmung (weiße Linien entlang der oberen und unteren Endplatte der Endwirbel). Es sind mehrere neuroforaminale Raumforderungen zu erkennen, fünf sind beispielhaft mit Pfeilen markiert.

2.5 Meningozele

Meningozelen wurden in axialen, koronalen und sagittalen Sequenzen als liquorgefüllte Vorwölbungen der Dura Mater durch Neuroforamina identifiziert (Ross *et al.*, 2010). Bei Vorliegen einer Meningozele wurde deren größter Durchmesser in zwei Ebenen erfasst und die Lokalisation dokumentiert (Abbildung 3).

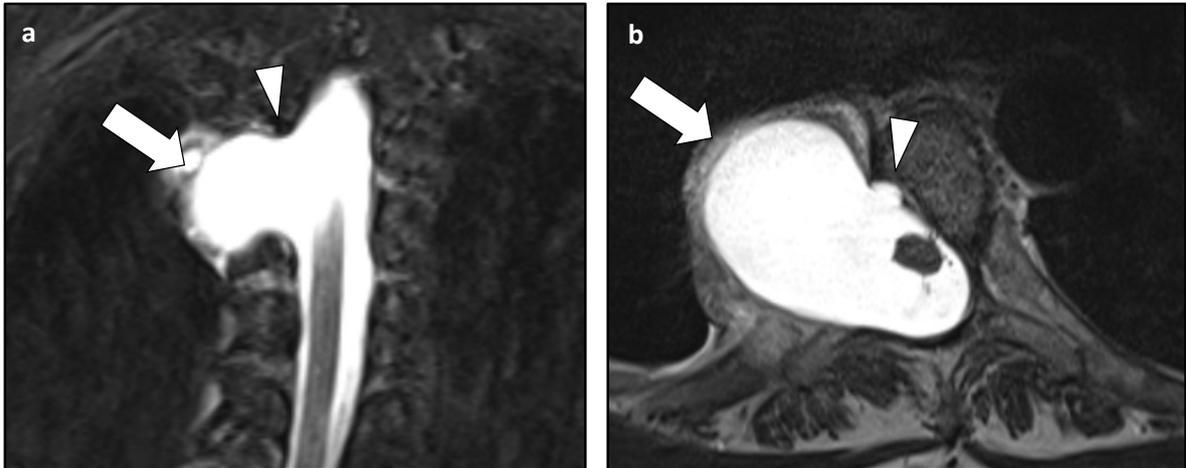


Abbildung 3: T2-gewichtete MRT-Aufnahmen einer 47 Jahre alten Patientin mit NF1 in koronaler (a) und axialer (b) Schichtführung. Dargestellt ist eine Meningozele (Pfeil), die sich auf Höhe von Th3 durch das erweiterte Neuroforamen (Pfeilkopf) ausbreitet und sich bis auf Höhe von Th6 ausdehnt.

2.6 Syringomyelie

Syringomyelien wurden als flüssigkeitsisointense, tubuläre Signalveränderungen innerhalb des Myelons identifiziert (Ross *et al.*, 2010). Länge und Durchmesser der Syringomyelien wurden in den sagittalen und axialen Schichten vermessen und die Lokalisation dokumentiert (Abbildung 4).



Abbildung 4: T2-gewichtete MRT-Aufnahme einer 10 Jahre alten Patientin mit NF1 in sagittaler Schichtführung. Dargestellt ist eine Syringomyelie des thorakalen Myelons (Pfeile).

2.7 Durale Ektasie

Das Vorliegen einer duralen Ektasie wurde in dieser Arbeit mit zwei verschiedenen Methoden untersucht, die von Ahn et al. (2000) und Oosterhof et al. (2001) etabliert wurden. Der Grund für diesen Ansatz war, dass die Prävalenz der duralen Ektasie zwischen diesen Methoden erheblich variieren kann (Weigang *et al.*, 2006).

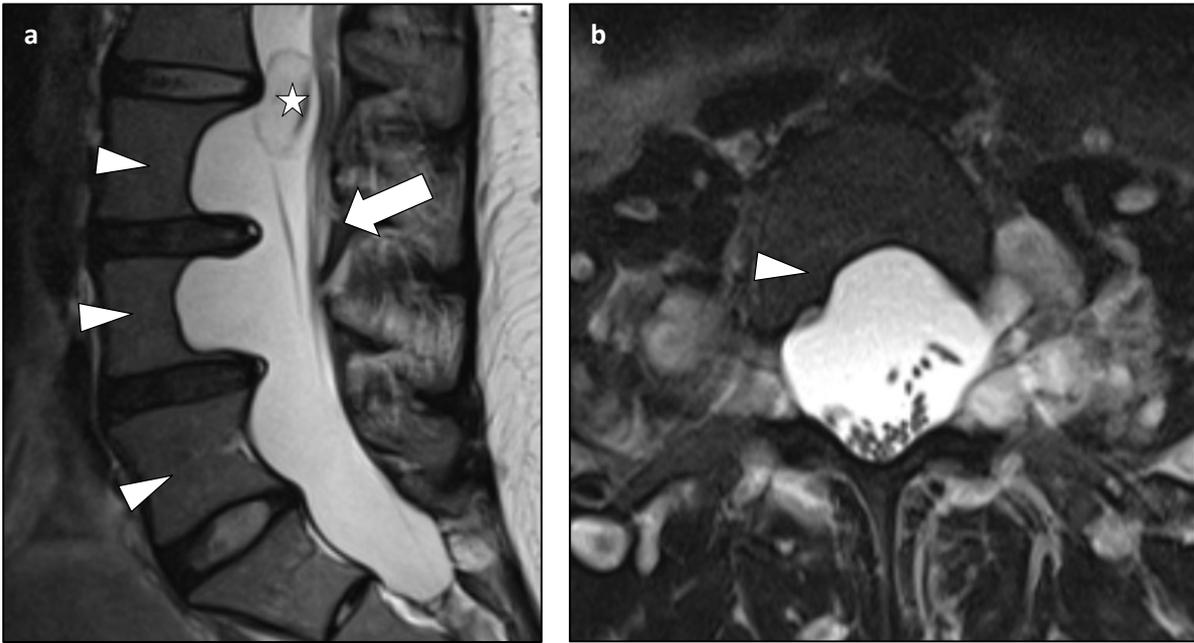


Abbildung 5: T2-gewichtete MRT-Aufnahme einer 25 Jahre alten Patientin mit NF1 in sagittaler (a) und axialer (b) Schichtführung. Dargestellt ist eine durale Ektasie (Pfeil) mit Scalloping der lumbalen Wirbelkörper (Pfeilköpfe). Außerdem ist in a eine spinale Raumforderung zu sehen (Stern).

Kriterien nach Ahn: Ahn et al. definieren das Vorliegen einer duralen Ektasie anhand von zwei Haupt- und zwei Nebenkriterien. Ein Hauptkriterium ist ein sagittaler Durchmesser des Durasacks auf Höhe von S1 (oder tiefer) größer als auf Höhe von L4 (oder höher). Dies ist ein Zeichen dafür, dass sich der Durasack nach kaudal nicht suffizient verschmälert. Das zweite Hauptkriterium ist das Vorhandensein einer anterioren sakralen Meningozele. Nebenkriterien sind eine Scalloping-Differenz $> 3,5$ mm auf Höhe von S1 und Neuroforamina $> 6,5$ mm auf Höhe von L5. Eine durale Ektasie besteht, wenn eines der Hauptkriterien oder beide Nebenkriterien erfüllt sind (Ahn *et al.*, 2000).

Hierfür wurden die Durchmesser des Durasacks auf Höhe von L4 und S1 gemessen und verglichen. Die Messung erfolgte in den sagittalen Sequenzen, zentral über den Wirbelkörpern, senkrecht zur Ausrichtung des Durasacks im Bereich maximaler Breite (Abbildung 6). Die Durchmesser der Neuroforamina von L1 bis S1 wurden auf der sagittalen Aufnahme in T2-Wichtung identifiziert und gemessen (beidseitige Messungen mit Bestimmung des Mittelwertes).

Kriterien nach Oosterhof: Für die Wirbelkörper L1-S1 wurde der Durchmesser des Durasacks und die Tiefe der Mitte des Wirbelkörpers gemessen. Die Messung erfolgte in sagittaler Schichtführung in der Mitte des Wirbelkörpers, im Bereich der maximalen Breite des Durasacks, senkrecht zu seiner Ausrichtung (Abbildung 6). Daraus wurde für jeden Wirbelkörper die Durasack-Ratio berechnet: Weite des Durasacks durch Tiefe der Mitte des Wirbelkörpers. Das Vorliegen einer duralen Ektasie wurde anhand der von Oosterhof et al. definierten cut-off-Werte bestimmt, diese sind für L1-S1 jeweils: 0,64; 0,55; 0,47; 0,48; 0,48 und 0,57 (Oosterhof *et al.*, 2001).

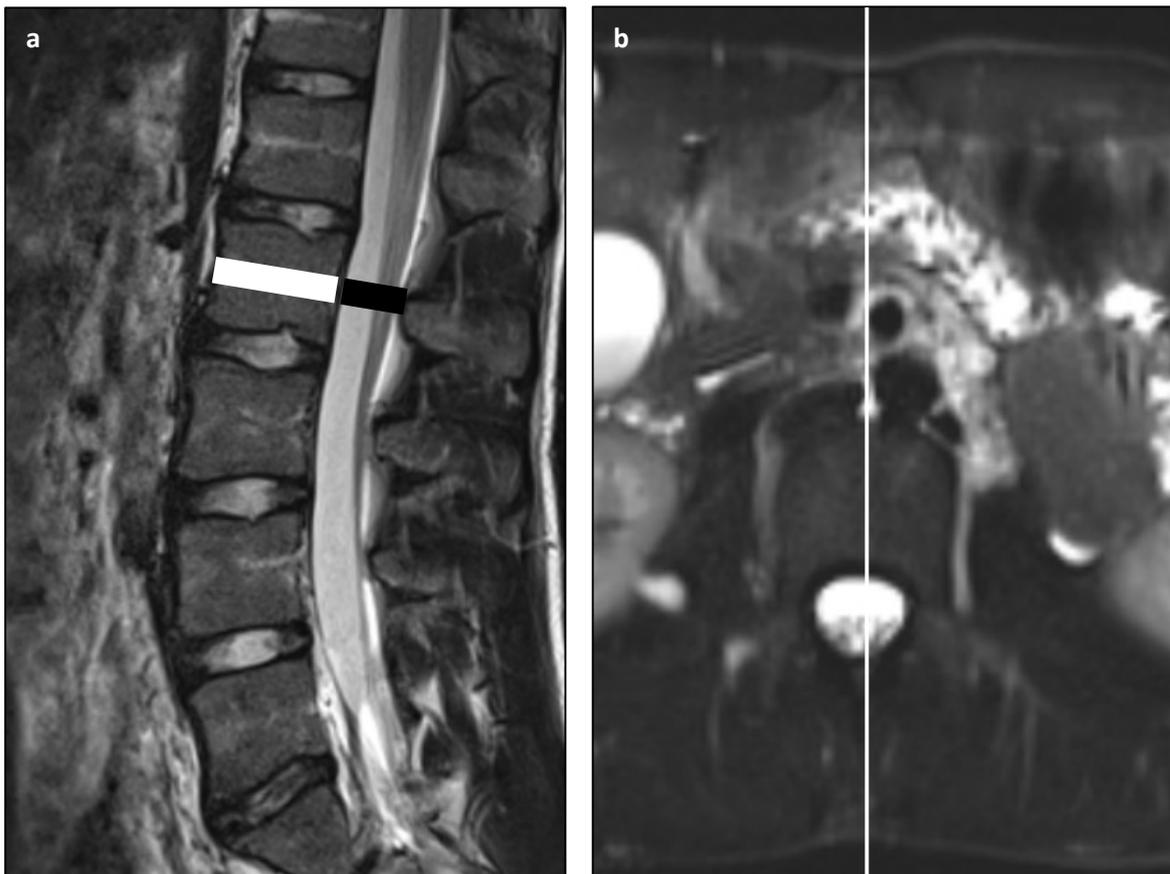


Abbildung 6: T2-gewichtete MRT-Aufnahme eines 16 Jahre alten Patienten mit NF1 in sagittaler (a) und axialer (b) Schichtführung. Dargestellt ist die Messung der Durasack-Ratio nach Oosterhof et al. am Wirbelkörper L2 (weißer Strich: mittlere Tiefe des Wirbelkörpers; schwarzer Strich: Weite des Durasacks). Die Messung erfolgte immer auf der Mitte der Wirbelkörper: Dafür erfolgte gleichzeitig die Kontrolle auf der axialen Aufnahme (weiße Hilfslinie in b).

2.8 Erweiterung der Foramina intervertebralia

Die Weite der Neuroforamina von L1 bis S1 wurde auf der sagittalen und axialen Ebene gemessen. Die Diameter wurden jeweils beidseits bestimmt und hieraus wurde der Mittelwert gebildet (Abbildung 7).

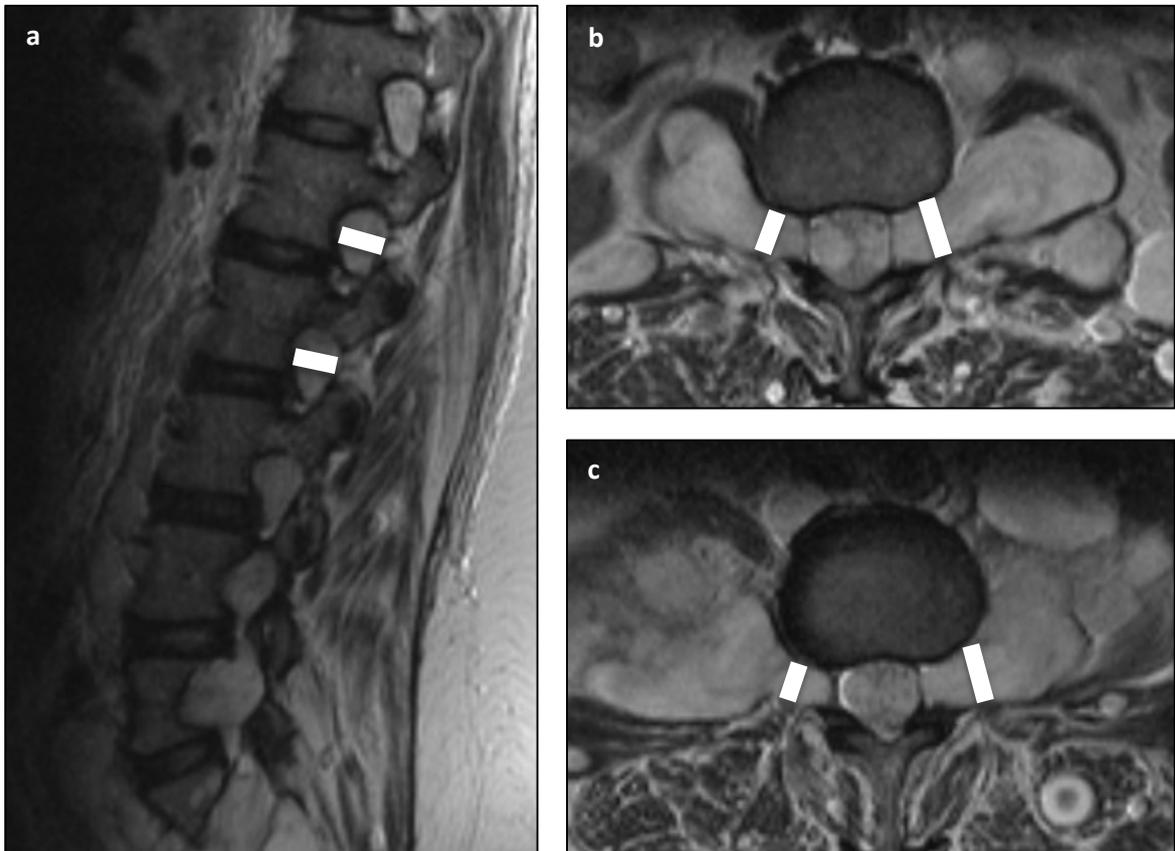


Abbildung 7: T2-gewichtete MRT-Aufnahme einer 43 Jahre alten Patientin mit NF1 in sagittaler (a) und axialer (b und c) Schichtführung. Dargestellt sind die Foramina intervertebralia und deren Messung auf L1 (b) und L2 (c). In a wird die Messung auf der linken Seite dargestellt, in b und c auf beiden Seiten (weiße Striche).

2.9 Spinale und neuroforaminale Raumforderungen

Die gesamte Wirbelsäule, der Spinalkanal und die Neuroforamina wurden auf sagittaler, axialer und koronaler Ebene auf Vorliegen von spinalen oder neuroforaminalen Raumforderungen untersucht. Am besten waren Raumforderungen in fettsupprimierten T2-gewichteten MRT-Sequenzen zu erkennen, wo sie sich gegenüber dem paravertebralen Weichteilmantel und dem Liquor cerebrospinalis gut abgrenzen ließen (Van Meerbeeck *et al.*, 2009; Salamon *et al.*, 2015; Ruggieri *et al.*, 2015).

Tumore der Wirbelsäule wurden je nach Lokalisation in spinale (wenn sie sich im Rückenmarkskanal ausbreiteten, auch wenn sie einen intraforaminalen Ursprung hatten) und neuroforaminale Tumore (wenn sie sich durch die Foramina intervertebralia erstreckten) eingeteilt, in Anlehnung an Thakkar *et al.* (1999).



Abbildung 8: T2-gewichtete MRT-Aufnahme einer 43 Jahre alten Patientin mit NF1 in koronaler Schichtführung (a) und nicht fettsupprimierte T2-gewichtete MRT-Aufnahmen derselben Patientin in axialer Schichtführung (b, c und d). Auf der koronalen Ansicht sind neuroforaminale Raumforderungen entlang der gesamten Wirbelsäule dargestellt (Pfeile). Auf den axialen Bildern sind jeweils drei Beispiele aus der lumbalen Wirbelsäule zu sehen (Pfeilköpfe).

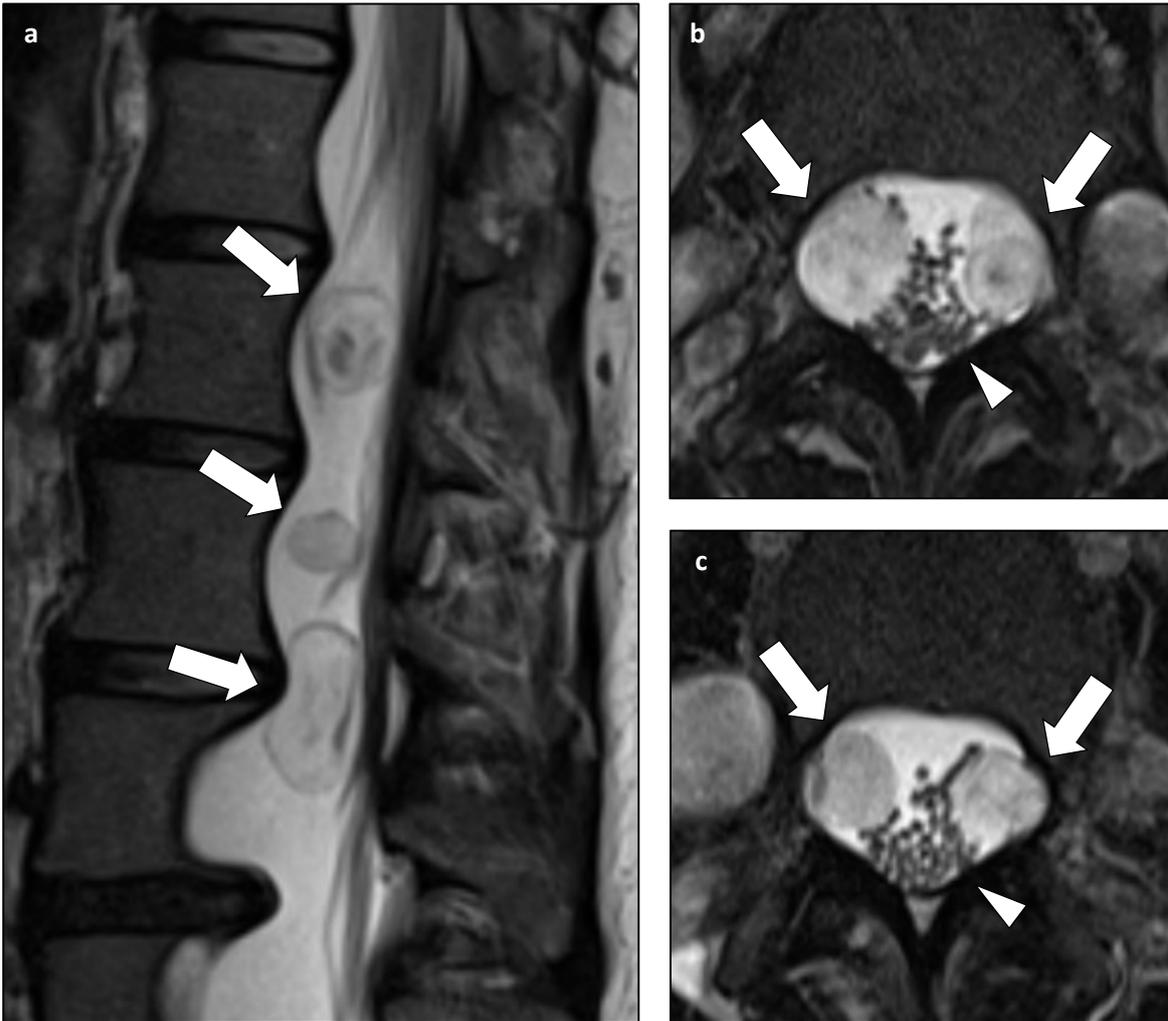


Abbildung 9: T2-gewichtete MRT-Aufnahmen einer 25 Jahre alten Patientin mit NF1 in sagittaler (a) und axialer (b und c) Schichtführung. Dargestellt sind spinale Raumforderungen auf Höhe L1-L3 (Pfeile). Außerdem ist die cauda equina zu sehen (Pfeilkopf in b und c).

2.10 Scalloping

Das dorsalseitige Scalloping der Wirbelkörper L1 bis S1 wurde auf sagittalen MRT-Aufnahmen quantifiziert. Dafür wurde die Messmethode von Habermann et al. angewendet und für jeden Wirbelkörper erfolgten in sagittaler Schnitfführung drei Messungen: Jeweils erfasst wurden die kraniale, mittlere und kaudale Tiefe des Wirbelkörpers. Zum Berechnen der Scalloping-Differenz wurde der Mittelwert aus kranialer und kaudaler Messung bestimmt. Von diesem Wert wurde der Wert der mittleren Messung abgezogen (Habermann et al., 2005).

Um reproduzierbare Messungen für alle Wirbelkörper zu erhalten, wurde darauf geachtet, dass die Messungen mittig im Wirbelkörper erfolgten. Dafür wurde in der zeitgleich aufgerufenen axialen Darstellung die korrekte Position der Messung überprüft.

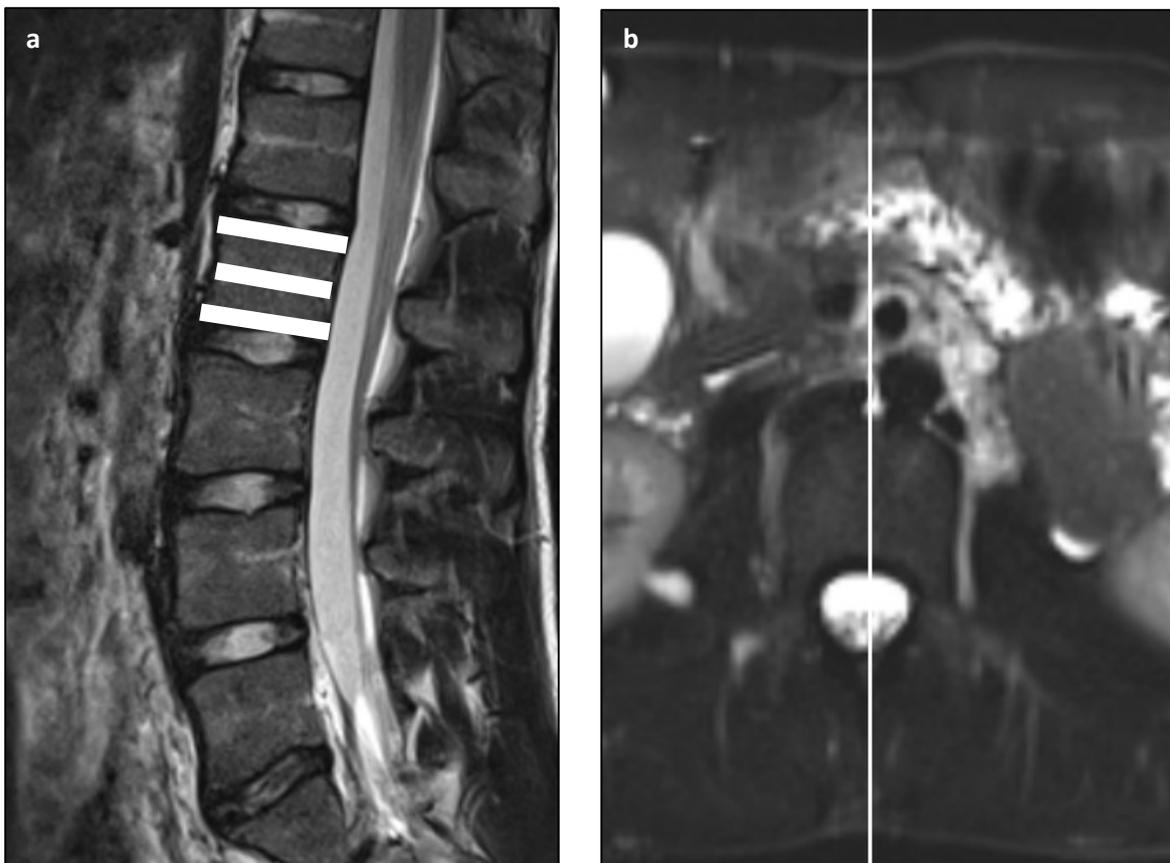


Abbildung 10: T2-gewichtete MRT-Aufnahmen eines 16 Jahre alten Patienten mit NF1 in sagittaler (a) und axialer (b) Schichtführung. Dargestellt ist die Messung der Scalloping-Differenz nach Habermann et al. beispielhaft am Wirbelkörper L2 (weiße Striche markieren die kraniale, mittlere und kaudale Tiefe des Wirbelkörpers). Die Messung erfolgte immer auf der Mitte der Wirbelkörper: dafür erfolgte gleichzeitig die Kontrolle auf der axialen Aufnahme (weiße Hilfslinie in b).

Mit den Kriterien nach Fattori et al. (1999) wurde das Vorliegen von Scalloping bei duraler Ektasie wie folgt bewertet:

Grad 1, milde durale Ektasie: Wölbung des Durasacks und Fehlen von epiduralem Fett entlang der Hinterkante eines Wirbelkörpers; kleine radikuläre Zysten oder beides;

Grad 2, moderate durale Ektasie: Wölbung des Durasacks und Fehlen von epiduralem Fett entlang der Hinterkante von zwei oder mehreren Wirbelkörpern; große radikuläre Zysten;

Grad 3, schwere durale Ektasie: bei Vorliegen einer anterioren sakralen Meningozele.

2.11 Sinterungsfrakturen

Die gesamte Wirbelsäule der Patient*innen aus Studien- und Kontrollkollektiv wurde auf sagittalen Aufnahmen auf das Vorliegen von Sinterungsfrakturen der Wirbelkörper untersucht.

Dabei wurde von einer Sinterungsfraktur ausgegangen, wenn die Höhe eines Wirbelkörpers im Vergleich zu den kranial oder kaudal angrenzenden Wirbelkörpern in seinen anterioren, mittleren oder dorsalen Anteilen, oder in seiner Gesamtheit um $\geq 20\%$ reduziert war (Genant *et al.*, 1993; Lenchik *et al.*, 2004).



Abbildung 11: T2-gewichtete MRT-Aufnahme eines 39 Jahre alten Patienten mit NF1 in sagittaler Schichtführung. Dargestellt ist eine Sinterungsfraktur des Wirbelkörpers Th9 (Pfeil).

2.12 Herniationen der Bandscheiben

Herniationen der Bandscheiben wurden auf sagittalen Aufnahmen identifiziert. Sie zeigten sich als runde Eindellungen in den Endplatten der Wirbelkörper mit einer ähnlichen Signalintensität wie die angrenzenden Bandscheiben (Ross *et al.*, 2010). Ab einer Tiefe von 2 mm wurden sie als solche erfasst.



Abbildung 12: T2-gewichtete MRT-Aufnahme eines 46 Jahre alten Patienten mit NF1 in sagittaler Schichtführung. Dargestellt ist ein Schmorl-Knötchen der oberen Deckplatte des Wirbels Th5 (Pfeil).

2.13 Klinische Evaluation

Alle Patient*innen des NF1 Kollektivs wurden hinsichtlich klinischer Symptome, die auf spinale Deformitäten zurückzuführen sind, im Rahmen ihrer Behandlung in der Neurofibromatose Ambulanz des UKE von Prof. Dr. Mautner oder Dr. Farschtschi untersucht. Patient*innen mit unklarer Beschwerdesymptomatik wurden zusätzlichen neurophysiologischen Untersuchungen zugeführt, um periphere Ursachen für die bestehende Beschwerdesymptomatik auszuschließen. Aus den vorliegenden Unterlagen wurden daraufhin die Beschwerden in folgende Kategorien unterteilt: Rückenschmerzen (zervikal, thorakal, lumbal, sakral oder über der gesamten Wirbelsäule), Beeinträchtigung oder Verlust motorischer Funktion oder von Sensibilität.

2.14 Genetik

Ergebnisse genetischer Testungen lagen für 235 Patient*innen aus dem NF1 Kollektiv vor. Diese Patient*innen wurden gemäß dem Typ der Mutation und ihrer Ausdehnung in fünf Subgruppen in Anlehnung an Avanesov et al. (2021) unterteilt. Gruppe 1: Große Deletionen des *NF1*-Gens mit einer Größe von 1,4 Mb, das gesamte Gen und die angrenzenden Regionen betreffend (diese Mutationen werden auch als „Typ 1-Deletion“ bezeichnet) (Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2017); Gruppe 2: Splice-Mutationen; Gruppe 3: Missense Mutationen; Gruppe 4: Nonsense- oder Frameshift-Mutationen und Gruppe 5: Patient*innen mit klinischer Diagnose einer NF1, aber ohne detektierbare Mutation des *NF1*-Gens. Patient*innen ohne genetische Untersuchung wurden als Gruppe 6 bezeichnet.

Beim größten Teil der untersuchten NF1 Patient*innen (35,3%) wurden Nonsense- oder Frameshift-Mutationen nachgewiesen. Bei 14,5% der Patient*innen lag keine genetische Analyse vor. Eine große Deletion des *NF1*-Gens wurde in 6,5% des NF1 Kollektivs nachgewiesen, passend zur in der Literatur erwähnten Range (5-11%) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Genetische Subgruppen im NF1 Kollektiv.

Genetikgruppe	Mutationstyp	Anzahl an Patient*innen (%)	Altersdurchschnitt (Jahre)
1	Typ 1	18 (6,5)	25,4
2	Splice	16 (5,8)	28,3
3	Missense	34 (12,4)	29,4
4	Nonsense/Frameshift	97 (35,3)	27,4
5	Keine Mutation nachgewiesen	70 (25,5)	25,4
6	Keine Analyse durchgeführt	40 (14,5)	26,9

2.15 Statistik

Die Prävalenz spinaler Deformitäten wurde im NF1 Kollektiv und im Kontrollkollektiv erfasst. Klinische Symptome wurden für das NF1 Kollektiv ermittelt. Eine genetische Untersuchung lag bei 235 NF1 Patient*innen vor.

Die Vergleiche zwischen dem NF1 Kollektiv und dem Kontrollkollektiv erfolgten für Skoliose, Meningozele, Syringomyelie, durale Ektasie, spinale sowie neuroforaminale Raumforderungen, Sinterungsfrakturen und Herniationen der Bandscheiben mit dem Fisher-Test, die Vergleiche zwischen den Subgruppen nach dem Alter (1-10 Jahre, 11-18 Jahre, >18 Jahre) erfolgten durch den Chi-Quadrat-Test. Die Durchmesser der Neuroforamina und die Scalloping-Differenz nach Habermann in den Segmenten L1 bis S1 wurden zwischen dem NF1 Kollektiv und dem Kontrollkollektiv mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Eine primäre Analyse zur Ermittlung von Assoziationen zwischen NF1 und spinalen Deformitäten wurde unter Verwendung von Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. In Fällen der vollständigen Separation wurde zur Berechnung der Odds-Ratio eine binäre logistische Regression mit einer Firth-Korrektur für seltene Ereignisse angewandt (Firth, 1993). Die Ergebnisse der primären Analyse wurden mit einer Bonferroni-Korrektur für multiples Testen adjustiert. Adjustierte p-Werte < 0,05 wurden als signifikant gewertet. Die weiteren Analysen wurden explorativ durchgeführt. Hierzu wurden binäre Regressionsmodelle verwendet. Bei Auftreten von quasi vollständiger Separation wurde ebenfalls die Korrektur nach Firth angewandt. Die hieraus gewonnenen p-Werte können nur deskriptiv betrachtet werden, da diese nicht für multiples Testen korrigiert wurden.

Weitere sekundäre Analysen wurden angefertigt, um das Vorliegen von Zusammenhängen zwischen spinalen Deformitäten oder klinischen Symptomen mit den bekannten Mutationen des *NF1*-Gens zu untersuchen. Auch hierzu wurden binäre logistische Regressionsmodelle eingesetzt, in denen die jeweilige klinische Symptomatik als abhängige und Zugehörigkeit zu der genetischen Subgruppe, Alter und Geschlecht als unabhängige Variablen verwendet wurden. Um einen Einfluss von Skoliosen, Scalloping, duraler Ektasie, Meningozelen und neuroforaminalen Raumforderungen aufeinander zu untersuchen, wurden binäre logistische Regressionsmodelle verwendet. Diese besitzen einen der genannten Parameter als abhängige Variable und den weiteren Parameter als unabhängige Variable. Der Einfluss spinaler Deformitäten auf die klinischen Parameter Rückenschmerzen, Verlust von Sensibilität oder Motorik wurde mittels binärer logistischer Regression ermittelt. Auch in diesen Analysen wurde in Fällen von quasi-kompletten oder der kompletten Separation die Korrekturmethode nach Firth angewandt. Alle Analysen wurden mit der Software R, Version 4.0.2 angefertigt.

3 Ergebnisse

3.1 Spinale Deformitäten im NF1 und Kontrollkollektiv

3.1.1 Skoliose

Skoliosen wurden bei 129 von 275 NF1 Patient*innen (46,9%) identifiziert, davon bei 67 (47,9%) der weiblichen und bei 62 (45,9%) der männlichen Patient*innen. In den altersspezifischen Subgruppen fanden sich Skoliosen bei 14 Kindern im Alter von 1-10 Jahren (31,8%), bei 23 Jugendlichen im Alter von 11-18 Jahren (44,2%) und bei 92 Erwachsenen (51,4%). Im Kontrollkollektiv wurden Skoliosen bei 13 von 262 Patient*innen (5%) identifiziert, davon sechs unter den weiblichen (4,4%) und sieben unter den männlichen (5,6%) Patient*innen. In den altersspezifischen Subgruppen fanden sich Skoliosen bei einem Kind im Alter von 1-10 Jahren (2,4%), bei fünf Jugendlichen im Alter von 11-18 Jahren (10,4%) und bei sieben Erwachsenen (4,1%). Im Vergleich zwischen den beiden Studienkollektiven war die Prävalenz der Skoliose bei NF1 Patient*innen signifikant erhöht ($p < 0,0001$) (Tabelle 6).

Sowohl innerhalb des NF1 Kollektivs als auch innerhalb des Kontrollkollektivs zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Prävalenz einer Skoliose in den Subgruppen nach Geschlecht und Alter. Im Vergleich der Subgruppen zwischen den beiden Kollektiven war die Prävalenz einer Skoliose in allen Subgruppen des NF1 Kollektivs signifikant höher (alle $p < 0,05$) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich der Prävalenzen von Skoliosen in NF1 und Kontrollkollektiv und relative p-Werte.

Kollektiv	NF1		Kontrolle		NF1 vs Kontrolle
	Vorliegen einer Skoliose (%)	p-Wert	Vorliegen einer Skoliose (%)	p-Wert	p-Wert
Gesamt	129/275 (46,9)	-	13/262 (5)	-	< 0,0001
Weiblich	67/140 (47,9)	0,8092	6/136 (4,4)	0,7790	< 0,0001
Männlich	62/135 (45,9)		7/126 (5,6)		< 0,0001
1-10 Jahre	14/44 (31,8)	0,0602	1/42 (2,4)	0,1414	0,0003
11-18 Jahre	23/52 (44,2)		5/48 (10,4)		0,0003
> 18 Jahre	92/179 (51,4)		7/172 (4,1)		< 0,0001

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Bezüglich der Lokalisation der Skoliose fanden sich bei den Patient*innen mit NF1 die meisten Skoliosen thorakal (89,9%), während im Kontrollkollektiv die meisten Skoliosen lumbal lagen (69,2%). Die Ausprägung der Skoliose war sowohl bei NF1 Patient*innen als

auch in der Allgemeinbevölkerung in den meisten Fällen linkskonvex (respektive 41,1% und 46,2%), seltener rechtskonvex (respektive 38% und 38,5%) und noch seltener bikonvex (respektive 20,9% und 15,4%) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Lokalisation und Konvexitätsrichtung der Skoliosen in NF1 und Kontrollkollektiv.

Lokalisation	NF1 (%)	Kontrolle (%)
Zervikal	32/129 (24,8)	2/13 (15,4)
Thorakal	116/129 (89,9)	7/13 (53,8)
Lumbal	48/129 (37,2)	9/13 (69,2)
Konvex rechts	49/129 (38)	5/13 (38,5)
Konvex links	53/129 (41,1)	6/13 (46,2)
Bikonvex	27/129 (20,9)	2/13 (15,4)

Unter den NF1 Patient*innen mit Skoliose wurden Zusammenhänge zwischen Skoliose und anderen spinalen Deformitäten beobachtet. Bei 34 der 129 NF1 Patient*innen mit Skoliose (26,4%) befanden sich spinale oder neuroforaminale Raumforderungen auf Höhe der Skoliose. Bei sieben dieser 34 Patient*innen (20,6%) lagen die Raumforderungen auf der konvexen Seite, bei drei (8,8%) auf der konkaven Seite. Bei 24 dieser Patient*innen (70,6%) befanden sich die Raumforderungen auf beiden Seiten der Skoliose (Abbildung 2). Bei neun NF1 Patient*innen mit Skoliose (7%) befand sich auch eine Meningozele auf Höhe der Skoliose. Diese befand sich fast immer auf der konvexen Seite (88,9%), nur in einem Fall beidseits (11,1%) (Abbildung 13).

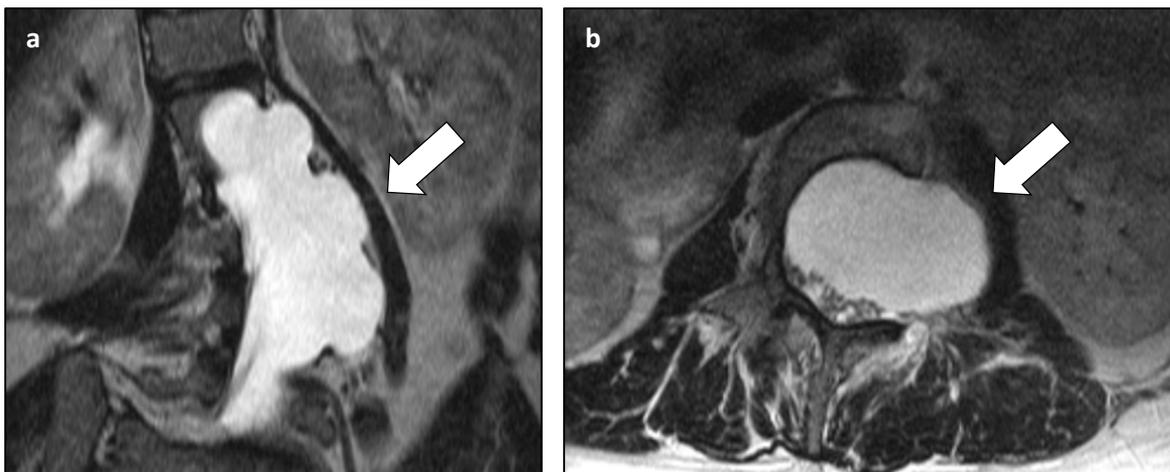


Abbildung 13: T2-gewichtete MRT-Aufnahmen einer 32 Jahre alten Patientin mit NF1 in koronaler (a) und axialer (b) Schichtführung. Dargestellt ist eine linkskonvexe Skoliose der lumbalen Wirbelsäule von L1 bis L5. Auf der konvexen Seite der Skoliose befindet sich eine Meningozele (Pfeil).

3.1.2 Meningozele

Insgesamt hatten 14 von 275 NF1 Patient*innen (5,1%) eine Meningozele, darunter neun Frauen (6,4%) und fünf Männer (3,7%). Betroffen waren zwei Patient*innen im Alter von 1-10 Jahren (4,5%), zwei im Alter von 11-18 Jahren (3,8%) und zehn im Alter über 18 Jahre (5,6%). Im Kontrollkollektiv fand sich keine Meningozele. Damit ergab sich für NF1 Patient*innen eine signifikant höhere Prävalenz ($p=0,0001$) (Tabelle 8).

Innerhalb des NF1 Kollektivs ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Vorkommen von Meningozelen in den Subgruppen nach Geschlecht und Alter. Im Vergleich zwischen den beiden Studienkollektiven wurden signifikante Unterschiede in den Subgruppen weibliches Geschlecht ($p=0,0034$) und Alter über 18 Jahre ($p=0,0017$) festgestellt: NF1 Patient*innen hatten in diesen Subgruppen eine signifikant höhere Prävalenz von Meningozelen (Tabelle 8).

Tabelle 8: Meningozelen in NF1 Kollektiv und Kontrollkollektiv und p-Werte im Vergleich.

Meningozele	NF1 (%)	p-Wert	NF1 vs Kontrolle p-Wert
Gesamt	14/275 (5,1)	-	0,0001
Weiblich	9/140 (6,4)	0,4127	0,0034
Männlich	5/135 (3,7)		0,0608
1-10 Jahre	2/44 (4,5)	0,5901	0,4944
11-18 Jahre	2/52 (3,8)		0,4958
> 18 Jahre	10/179 (5,6)		0,0017

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Bezüglich der Lokalisation der Meningozelen im NF1 Kollektiv fanden sich die meisten Meningozelen thorakal (57,1%). Lumbal waren 28,6%, zervikal oder sakral waren jeweils 7,1% der Meningozelen zu finden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Lokalisation der Meningozelen im NF1 Kollektiv.

Lokalisation	NF1 (%)
Zervikal	1/14 (7,1)
Thorakal	8/14 (57,1)
Lumbal	4/14 (28,6)
Sakral	1/14 (7,1)

Bei neun von 14 NF1 Patient*innen mit Meningozele (64,3%) befand sich diese auf Höhe einer Skoliose: In acht Fällen (88,9%) auf der konvexen Seite, in einem Fall (11,1%) lag eine bikonvexe Skoliose vor.

3.1.3 Syringomyelie

Innerhalb des NF1 Kollektivs wurde bei zehn von 275 Patient*innen (3,6%) eine Syringomyelie identifiziert, davon waren sechs weiblich (4,3%) und vier männlich (3%), darunter drei Patient*innen im Alter von 1-10 Jahren (6,8%), eine/r im Alter von 11-18 Jahren (1,9%) und sechs waren über 18 Jahre alt (3,4%). Innerhalb des Kontrollkollektivs wurde bei acht von 262 Patient*innen (3,1%) eine Syringomyelie identifiziert, davon waren vier weiblich (2,9%) und vier männlich (3,2%), darunter eine/r im Alter von 1-10 Jahren (2,4%), eine/r im Alter von 11-18 Jahren (2,1%) und sechs waren über 18 Jahre alt (3,5%). Zwischen NF1 Kollektiv und Kontrollkollektiv fand sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Syringomyelien. Auch innerhalb der Subgruppen nach Geschlecht und Alter fand sich kein signifikanter Unterschied (alle $p > 0,05$) (Tabelle 10).

Tabelle 10: Syringomyelie in NF1 und Kontrollkollektiv und p-Werte im Vergleich.

Kollektiv	NF1		Kontrolle		NF1 vs Kontrolle
	Anzahl Syringomyelie (%)	p-Wert	Anzahl Syringomyelie (%)	p-Wert	p-Wert
Gesamt	10/275 (3,6)	-	8/262 (3,1)	-	0,6252
Weiblich	6/140 (4,3)	0,7497	4/136 (2,9)	0,7139	0,501
Männlich	4/135 (3)		4/126 (3,2)		1,0
1-10 Jahre	3/44 (6,8)	0,4172	1/42 (2,4)	0,9445	0,6164
11-18 Jahre	1/52 (1,9)		1/48 (2,1)		1,0
> 18 Jahre	6/179 (3,4)		6/172 (3,5)		1,0

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Bezüglich der Lokalisation der Syringomyelien dehnten sich diese entlang des Rückenmarks aus, wie in Tabelle 11 zu sehen ist: Im NF1 Kollektiv lagen 5/10 Syringomyelien thorakal (50%), 3/10 zervikal bis thorakal (30%) und jeweils 1/10 zervikal oder thorakal bis lumbal (10%). Im Kontrollkollektiv waren 3/7 Syringomyelien zervikal bis thorakal (42,9%), jeweils 2/7 zervikal oder thorakal (28,6%), keine lumbal.

Tabelle 11: Lokalisation der Syringomyelien in NF1 und Kontrollkollektiv.

Lokalisation	NF1 (%)	Kontrolle (%)
Zervikal	1/10 (10)	2/7 (28,6)
Zervikal + Thorakal	3/10 (30)	3/7 (42,9)
Thorakal	5/10 (50)	2/7 (28,6)
Thorakal + Lumbal	1/10 (10)	0/7 (0)

3.1.4 Durale Ektasie

3.1.4.1 Ahn

Mit der Methode von Ahn et al. fanden sich im NF1 Kollektiv 120 Patient*innen (43,6%) mit einer duralen Ektasie, davon waren 54 weiblich (38,6%) und 66 männlich (48,9%). Bei den jüngeren Patient*innen waren vier im Alter von 1-10 Jahren (9,1%) und 13 im Alter von 11-18 Jahren (25%) betroffen, bei den Erwachsenen waren 103 Patient*innen (57,5%) betroffen. Im Kontrollkollektiv fanden sich 63 Patient*innen (24%) mit einer duralen Ektasie, davon 35 weiblich (25,7%) und 28 männlich (22,2%). Darunter waren vier im Alter von 1-10 Jahren (9,5%), 10 im Alter von 11-18 Jahren (20,8%), 49 im Alter über 18 Jahre (28,5%). Es wurde ein signifikanter Unterschied im Auftreten einer duralen Ektasie zwischen dem NF1 Kollektiv und dem Kontrollkollektiv beobachtet: Eine durale Ektasie trat signifikant häufiger bei NF1 Patient*innen auf ($p < 0,0001$) (Tabelle 12).

Innerhalb des NF1 Kollektivs hatte das Geschlecht keinen Einfluss auf das Vorliegen einer duralen Ektasie ($p=0,09$). Das Alter hatte aber einen signifikanten Effekt ($p < 0,0001$): Eine durale Ektasie trat signifikant häufiger bei erwachsenen NF1 Patient*innen auf. Auch innerhalb des Kontrollkollektivs hatte das Geschlecht keinen Einfluss auf das Vorliegen einer duralen Ektasie ($p=0,5638$), während das Alter einen signifikanten Einfluss hatte: Eine durale Ektasie trat signifikant häufiger bei älteren Patient*innen auf ($p=0,0305$) (Tabelle 12).

Im Vergleich zwischen den Subgruppen beider Kollektive fanden sich auch signifikante Unterschiede bei den Frauen ($p=0,0284$), Männern ($p < 0,0001$) und Erwachsenen ($p < 0,0001$): Eine durale Ektasie trat signifikant häufiger bei NF1 Patient*innen auf (Tabelle 12).

Tabelle 12: Auftreten einer duralen Ektasie (gemessen mit der Methode von Ahn et al.) innerhalb des NF1 Kollektivs und des Kontrollkollektivs nach Geschlecht und Alter und im Vergleich der Studienkollektive mit relativen p-Werten.

Ahn	NF1		Kontrolle		NF1 vs Kontrolle
	Anzahl (%)	p-Wert	Anzahl (%)	p-Wert	p-Wert
Gesamt	120/275 (43,6)	-	63/262 (24)	-	< 0,0001
Weiblich	54/140 (38,6)	0,0900	35/136 (25,7)	0,5638	0,0284
Männlich	66/135 (48,9)		28/126 (22,2)		< 0,0001
1-10 Jahre	4/44 (9,1)	< 0,0001	4/42 (9,5)	0,0305	1,0000
11-18 Jahre	13/52 (25)		10/48 (20,8)		0,6432
> 18 Jahre	103/179 (57,5)		49/172 (28,5)		< 0,0001

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

3.1.4.2 Oosterhof

Mit der Methode von Oosterhof et al. fand sich ein signifikant häufigeres Vorkommen einer duralen Ektasie auf den Segmenten L1 bis S1 im NF1 Kollektiv im Vergleich zum Kontrollkollektiv (alle $p < 0,0001$) (Tabelle 15). Insgesamt hatten 235 von 275 NF1 Patient*innen (85,5%) eine durale Ektasie: 127 weibliche (90,7%), 108 männliche (80%), 40 Kinder im Alter von 1-10 Jahren (90,9%), 45 Jugendliche im Alter von 11-18 Jahren (86,5%) und 150 Erwachsene (83,8%) (Tabelle 16). Im Kontrollkollektiv hatten 162 von 262 Patient*innen (61,8%) eine durale Ektasie: 97 weibliche (71,3%), 65 männliche (51,6%), 40 Kinder im Alter von 1-10 Jahren (95,2%), 32 Jugendliche im Alter von 11-18 Jahren (66,7%) und 90 Erwachsene (52,3%) (Tabelle 17).

Im NF1 Kollektiv fanden sich die meisten duralen Ektasien auf Höhe L2 bis L5, mit einem Maximum von 67,6% Patient*innen mit duraler Ektasie auf Höhe L3. Innerhalb des NF1 Kollektivs wurde ein signifikanter Unterschied im Auftreten einer duralen Ektasie in den Subgruppen nach Geschlecht mit einem häufigeren Vorkommen bei den Frauen in den Segmenten L1 bis L4 festgestellt (alle $p < 0,05$). Auch das Alter spielte zum Teil eine Rolle: In den Segmenten L1 bis L4 wurde eine durale Ektasie signifikant häufiger bei Kindern im Alter von 1-10 Jahren beobachtet (alle $p < 0,05$), während in den Segmenten L5 und S1 keine deutliche Altersverteilung der duralen Ektasie zu sehen war (Tabelle 13).

Tabelle 13: Auftreten einer duralen Ektasie (gemessen mit der Methode von Oosterhof et al.) innerhalb des NF1 Kollektivs auf den Wirbelkörpern L1 bis S1 und Vergleich nach Geschlecht und Alter mit relativen p-Werten.

NF1												
	L1	p-Wert	L2	p-Wert	L3	p-Wert	L4	p-Wert	L5	p-Wert	S1	p-Wert
Gesamt (%)	142/275 (51,6)	-	170/275 (61,8)	-	186/275 (67,6)	-	167/275 (60,7)	-	166/275 (60,4)	-	117/275 (42,5)	-
Weiblich (%)	86/140 (61,4)	0,0011	100/140 (71,4)	0,0012	105/140 (75)	0,0098	94/140 (67,1)	0,0355	92/140 (65,7)	0,0841	60/140 (42,9)	1,0
Männlich (%)	56/135 (41,5)		70/135 (51,9)		81/135 (60)		73/135 (54,1)		74/135 (54,8)		57/135 (42,2)	
1-10 Jahre (%)	38/44 (86,4)	< 0,0001	40/44 (90,9)	< 0,0001	41/44 (93,2)	0,0003	38/44 (86,4)	0,0007	28/44 (63,6)	0,2351	18/44 (40,9)	0,0298
11-18 Jahre (%)	30/52 (57,7)		36/52 (69,2)		35/52 (67,3)		28/52 (53,8)		26/52 (50)		14/52 (26,9)	
> 18 Jahre (%)	74/179 (41,3)		94/179 (52,5)		110/179 (61,5)		101/179 (56,4)		112/179 (62,6)		85/179 (47,5)	

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Im Kontrollkollektiv zeigte sich insgesamt eine deutlich niedrigere Prävalenz duraler Ektasien. Hierbei fanden sich bezüglich der Verteilung duraler Ektasien in den Subgruppen vergleichbare Ergebnisse zum NF1 Kollektiv: Die meisten duralen Ektasien waren in den Segmenten L2 bis L5, mit einem Maximum von 43,5% betroffener Patient*innen in Segment L3. Frauen waren in allen Segmenten deutlich häufiger betroffen als Männer (alle $p < 0,05$), während Kinder in den Segmenten L1 bis L5 stärker betroffen waren als Erwachsene (alle $p < 0,05$) (Tabelle 14).

Tabelle 14: Auftreten einer duralen Ektasie (gemessen mit der Methoden von Oosterhof et al.) innerhalb des Kontrollkollektivs auf den Wirbelkörpern L1 bis S1 und Vergleich nach Geschlecht und Alter mit relativen p-Werten.

Kontrolle												
	L1	p-Wert	L2	p-Wert	L3	p-Wert	L4	p-Wert	L5	p-Wert	S1	p-Wert
Gesamt (%)	74/262 (28,2)	-	96/262 (36,6)	-	114/262 (43,5)	-	89/262 (34)	-	86/262 (32,8)	-	55/262 (21)	-
Weiblich (%)	49/136 (36)	0,004	62/136 (45,6)	0,0021	72/136 (52,9)	0,0018	57/136 (41,9)	0,006	54/136 (39,7)	0,0176	37/136 (27,2)	0,0147
Männlich (%)	25/126 (19,8)		34/126 (27)		42/126 (33,3)		32/126 (25,4)		32/126 (25,4)		18/126 (14,3)	
1-10 Jahre (%)	36/42 (85,7)	< 0,0001	37/42 (64,3)	< 0,0001	38/42 (66,7)	< 0,0001	29/42 (69)	< 0,0001	25/42 (59,5)	0,0003	11/42 (26,2)	0,3866
11-18 Jahre (%)	9/48 (18,8)		17/48 (35,4)		17/48 (35,4)		10/48 (20,8)		14/48 (29,2)		7/48 (14,6)	
> 18 Jahre (%)	29/172 (16,9)		42/172 (24,4)		59/172 (34,3)		50/172 (29,1)		47/172 (27,3)		37/172 (21,5)	

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Im Vergleich zwischen den beiden Kollektiven zeigte sich in den Subgruppen nach Geschlecht ein signifikant häufigeres Vorkommen duraler Ektasien im NF1 Kollektiv (alle $p < 0,05$). In den Subgruppen nach Alter ergab sich kein signifikanter Unterschied im Alter von 1-10 Jahren, aber im Alter von 11-18 Jahren war in den Segmenten L1 bis L5 und im Alter über 18 Jahre in den Segmenten L1 bis S1 ein signifikant häufigeres Vorkommen im NF1 Kollektiv als im Kontrollkollektiv festzustellen (alle $p < 0,05$) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Vergleich im Auftreten einer duralen Ektasie (gemessen mit der Methode von Oosterhof et al.) zwischen NF1 und Kontrollkollektiv auf den Wirbelkörpern L1 bis S1 nach Geschlecht und Alter mit relativen p-Werten.

Oosterhof	NF1 vs Kontrolle (p-Werte)					
	L1	L2	L3	L4	L5	S1
Gesamt	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Weiblich	< 0,0001	< 0,0001	0,0002	< 0,0001	< 0,0001	0,008
Männlich	0,0002	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
1-10 Jahre	1,0	0,7357	0,71	0,07	0,8249	0,1756
11-18 Jahre	< 0,0001	0,0012	0,0025	0,0009	0,042	0,1479
> 18 Jahre	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

3.1.4.3 Vergleich der Methoden

Die Untersuchung der duralen Ektasie mit den Methoden von Ahn et al. und von Oosterhof et al. ergaben unterschiedliche Resultate, aber mit einem ähnlichen Trend im Vergleich der beiden Kollektive. Mit der Methode nach Ahn et al. fand sich eine durale Ektasie bei 43,6% der NF1 Patient*innen und bei 24% des Kontrollkollektivs. Mit der Methode nach Oosterhof et al. war das Vorkommen einer duralen Ektasie mit 85,5% im NF1 Kollektiv und 61,8% im Kontrollkollektiv höher. Im Vergleich zwischen den beiden Kollektiven ergaben beide Methoden, dass das Vorkommen einer duralen Ektasie signifikant häufiger im gesamten NF1 Kollektiv, sowie auch in der weiblichen, in der männlichen und in der erwachsenen Subgruppe des NF1 Kollektivs war (Tabellen 16 und 17).

Tabelle 16: Vorkommen einer duralen Ektasie im NF1 Kollektiv, Methoden nach Ahn et al. und Oosterhof et al. im Vergleich.

NF1	Ahn	Oosterhof
Gesamt (%)	120/275 (43,6)	235/275 (85,5)
Weiblich (%)	54/140 (38,6)	127/140 (90,7)
Männlich (%)	66/135 (48,9)	108/135 (80)
1-10 Jahre (%)	4/44 (9,1)	40/44 (90,9)
11-18 Jahre (%)	13/52 (25)	45/52 (86,5)
> 18 Jahre (%)	103/179 (57,5)	150/179 (83,8)

Tabelle 17: Vorkommen einer duralen Ektasie im Kontrollkollektiv, Methoden nach Ahn et al. und Oosterhof et al. im Vergleich.

Kontrolle	Ahn	Oosterhof
Gesamt (%)	63/262 (24)	162/262 (61,8)
Weiblich (%)	35/136 (25,7)	97/136 (71,3)
Männlich (%)	28/126 (22,2)	65/126 (51,6)
1-10 Jahre (%)	4/42 (9,5)	40/42 (95,2)
11-18 Jahre (%)	10/48 (20,8)	32/48 (66,7)
> 18 Jahre (%)	49/172 (28,5)	90/172 (52,3)

3.1.5 Foramina intervertebralia

Die Messung der Neuroforamina ergab auf Höhe L1 bis S1 Durchschnittswerte von 9,0-11,1 mm im NF1 Kollektiv und von 6,5-8,2 mm im Kontrollkollektiv. Somit ergaben sich signifikant höhere Durchschnittswerte im NF1 Kollektiv, sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Subgruppen nach Geschlecht und Alter (alle $p < 0,0001$) (Tabelle 18).

Tabelle 18: Durchmesser der Foramina intervertebralia auf Höhe der Wirbelkörper L1 bis S1 mit Minimum-, Maximum- und Durchschnittswerten in mm und p-Werten nach Geschlecht und Alter im Vergleich zwischen den zwei Studienkollektiven.

Wirbelkörper	L1		L2		L3		L4		L5		S1	
	NF1	Ko	NF1	Ko	NF1	Ko	NF1	Ko	NF1	Ko	NF1	Ko
Kollektiv												
Durchschnitt (mm)	9,0	6,5	9,3	6,9	9,3	7,1	9,3	7,1	10,1	7,2	11,1	8,2
Std. Deviation	1,553	1,148	1,645	1,269	1,914	1,254	1,8	1,21	2,251	1,277	3,192	1,512
p-Werte												
Gesamt	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Weiblich	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Männlich	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
1-10 Jahre	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
11-18 Jahre	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
> 18 Jahre	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Innerhalb der beiden Kollektive fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern, mit einer Ausnahme von S1 unter den NF1 Patient*innen ($p=0,0497$) (Tabelle 19).

Tabelle 19: Foramina intervertebralia auf Höhe L1-S1 mit Mittelwerten in mm und p-Werten im Vergleich nach Geschlecht innerhalb der zwei Studienkollektive.

Kollektiv	Geschlecht	L1 Mittelwert (mm)	p-Wert	L2 Mittelwert (mm)	p-Wert	L3 Mittelwert (mm)	p-Wert	L4 Mittelwert (mm)	p-Wert	L5 Mittelwert (mm)	p-Wert	S1 Mittelwert (mm)	p-Wert
NF1	Weiblich	8,9	0,3901	9,2	0,648	9,2	0,3033	9,3	0,9982	10,1	0,7626	10,7	0,0497
	Männlich	9,2		9,4		9,3		9,3		10,1		11,6	
Kontrolle	Weiblich	6,5	0,742	6,9	0,1691	7,1	0,1753	7,1	0,7916	7,1	0,4591	8,0	0,4955
	Männlich	6,4		6,8		6,9		6,9		7,2		8,2	

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Innerhalb des NF1 Kollektivs zeigte sich eine starke Tendenz, mit steigendem Alter auch signifikant weitere Neuroforamina zu haben (alle $p < 0,0001$). Auch innerhalb des Kontrollkollektivs zeigte sich das Alter relevant (auch hier alle $p < 0,0001$), aber für S1 hatte die Alterssubgruppe 11-18 Jahre weitere Neuroforamina als die Alterssubgruppe über 18 Jahre (Tabelle 20).

Tabelle 20: Foramina intervertebralia auf den Wirbelkörpern L1-S1 mit Mittelwerten in mm und p-Werten im Vergleich nach Altersgruppen innerhalb der Studienkollektive.

Kollektiv	Alter	L1 Mittelwert (mm)	p-Wert	L2 Mittelwert (mm)	p-Wert	L3 Mittelwert (mm)	p-Wert	L4 Mittelwert (mm)	p-Wert	L5 Mittelwert (mm)	p-Wert	S1 Mittelwert (mm)	p-Wert
NF1	1-10 Jahre	7,6	< 0,0001	7,9	< 0,0001	7,7	< 0,0001	7,5	< 0,0001	7,6	< 0,0001	8,1	< 0,0001
	11-18 Jahre	8,9		9,1		9,0		9,1		9,6		11,1	
	> 18 Jahre	9,4		9,7		9,7		9,8		10,8		11,8	
Kontrolle	1-10 Jahre	5,4	< 0,0001	5,5	< 0,0001	5,6	< 0,0001	5,7	< 0,0001	5,9	< 0,0001	6,4	< 0,0001
	11-18 Jahre	6,7		7,0		7,2		7,2		7,3		8,7	
	> 18 Jahre	6,7		7,2		7,3		7,3		7,4		8,4	

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

3.1.6 Spinale und neuroforaminale Raumforderungen

Insgesamt fanden sich bei 111 von 275 NF1 Patient*innen (40,4%) spinale oder neuroforaminale Raumforderungen. Bei 34 dieser 111 NF1 Patient*innen (30,6%) befanden sich diese Tumore in direkter Nachbarschaft einer Skoliose. Im Kontrollkollektiv wurden bei 10 von 262 Patient*innen (3,8%) spinale Raumforderungen identifiziert.

3.1.6.1 Spinale Raumforderungen

Im NF1 Kollektiv wurden bei 35 von 275 Patient*innen (12,7%) spinale Raumforderungen identifiziert: 13 Frauen (9,3%) und 22 Männer (16,3%), ein Kind im Alter von 1-10 Jahren (2,3%), drei Jugendliche im Alter von 11-18 Jahren (5,8%) und 31 Erwachsene (17,3%). Im Kontrollkollektiv wurden bei 10 von 262 Patient*innen (3,8%) spinale Raumforderungen identifiziert: sieben Frauen (5,1%) und drei Männer (2,4%), ein Kind im Alter von 1-10 Jahren (2,4%), ein Jugendlicher im Alter von 11-18 Jahren (2,1%) und acht Erwachsene (4,7%). Damit fand sich eine signifikant höher Prävalenz im gesamten NF1 Kollektiv ($p=0,0003$) (Tabelle 21).

Innerhalb des NF1 Kollektivs ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der spinalen Raumforderungen zwischen den Altersgruppen ($p=0,0068$) mit einem signifikant häufigeren Vorkommen im Alter über 18 Jahre. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf das Vorkommen der Raumforderungen ($p=0,1031$). Innerhalb des Kontrollkollektivs fand sich kein signifikanter Unterschied im Vorkommen in den Subgruppen nach Geschlecht und Alter (alle $p > 0,05$) (Tabelle 21).

Im Vergleich zwischen den beiden Studienkollektiven wurden signifikante Unterschiede in den Subgruppen männliches Geschlecht ($p < 0,0001$) und Alter über 18 Jahre ($p=0,0001$) festgestellt: NF1 Patient*innen hatten in diesen Subgruppen eine signifikant höhere Prävalenz von spinalen Raumforderungen (Tabelle 21).

Tabelle 21: Auftreten spinaler Raumforderungen in NF1 Kollektiv und Kontrollkollektiv und p-Werte im Vergleich.

Kollektiv	NF1		Kontrolle		NF1 vs Kontrolle
	Anzahl (%)	p-Wert	Anzahl (%)	p-Wert	p-Wert
Gesamt	35/275 (12,7)	-	10/262 (3,8)	-	0,0003
Weiblich	13/140 (9,3)	0,1031	7/136 (5,1)	0,3379	0,2463
Männlich	22/135 (16,3)		3/126 (2,4)		< 0,0001
1-10 Jahre	1/44 (2,3)	0,0068	1/42 (2,4)	0,6204	1,0
11-18 Jahre	3/52 (5,8)		1/48 (2,1)		0,6186
> 18 Jahre	31/179 (17,3)		8/172 (4,7)		0,0001

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Bezüglich der Lokalisation befanden sich die spinale Raumforderungen im NF1 Kollektiv meist sakral (51,4%) und im Kontrollkollektiv meist thorakal (70%) (Tabelle 22).

Tabelle 22: Lokalisation der spinalen Raumforderungen in NF1 Kollektiv und Kontrollkollektiv.

Lokalisation	NF1 (%)	Kontrolle (%)
Zervikal	11/35 (31,4)	4/10 (40)
Thorakal	11/35 (31,4)	7/10 (70)
Lumbal	12/35 (34,3)	1/10 (10)
Sakral	18/35 (51,4)	0 (0)
Gesamte Wirbelsäule	6/35 (17,1)	1/10 (10)

3.1.6.2 Neuroforaminale Raumforderungen

Neuroforaminale Raumforderungen wurden bei 109 von 275 NF1 Patient*innen (39,6%) identifiziert, davon waren 47 weiblich (33,6%) und 62 männlich (45,9%), neun Kinder im Alter von 1-10 Jahren (20,5%), 20 Jugendliche im Alter von 11-18 Jahren (38,5%) und 80 Erwachsene (44,7%). Unter den 262 Patient*innen aus dem Kontrollkollektiv wurde keine neuroforaminale Raumforderung identifiziert. Dieser Unterschied zwischen den Kollektiven war signifikant (alle $p < 0,05$) (Tabelle 23).

Innerhalb des NF1 Kollektivs war das Vorkommen signifikant häufiger in der männlichen ($p=0,0483$) und in den erwachsenen Subgruppen ($p=0,0128$) (Tabelle 23).

Im Vergleich zwischen den beiden Studienkollektiven ergab sich ein signifikant häufigeres Vorkommen neuroforaminaler Raumforderungen in allen Subgruppen des NF1 Kollektivs (alle $p < 0,05$) (Tabelle 23).

Tabelle 23: Auftreten neuroforaminaler Raumforderungen in NF1 und Kontrollkollektiv und relative p-Werte.

Kollektiv	NF1		NF1 vs Kontrolle
	Anzahl (%)	p-Wert	p-Wert
Gesamt	109/275 (39,6)	-	< 0,0001
Weiblich	47/140 (33,6)	0,0483	< 0,0001
Männlich	62/135 (45,9)		< 0,0001
1-10 Jahre	9/44 (20,5)	0,0128	0,0025
11-18 Jahre	20/52 (38,5)		< 0,0001
> 18 Jahre	80/179 (44,7)		< 0,0001

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Bezüglich der Lokalisation erstreckten sich neuroforaminale Raumforderungen von zervikal bis sakral, ohne Präferenz für einen bestimmten Abschnitt der Wirbelsäule: Bei 17 Patient*innen (15,6%) war die zervikale Wirbelsäule betroffen, bei 36 (33%) die thorakale, bei 30 (27,5%) die lumbale und bei 37 (33,9%) die sakrale. Bei 41 Patient*innen (37,6%) war die ganze Wirbelsäule befallen (Tabelle 24).

Tabelle 24: Lokalisation der neuroforaminalen Raumforderungen im NF1 Kollektiv.

Lokalisation	NF1 (%)
Zervikal	17/109 (15,6)
Thorakal	36/109 (33)
Lumbal	30/109 (27,5)
Sakral	37/109 (33,9)
Gesamte Wirbelsäule	41/109 (37,6)

Bei NF1 Patient*innen mit neuroforaminalen Raumforderungen waren die Foramina intervertebralia von L1 bis S1 deutlich erweitert im Vergleich zu NF1 Patient*innen ohne neuroforaminale Raumforderungen (alle $p < 0,0001$).

3.1.7 Scalloping

Die Messung der Scalloping-Differenz nach Habermann et al. ergab für die Wirbelkörper L1 bis S1 Durchschnittswerte von 2,7-3,1 mm im NF1 Kollektiv und von 2,1-2,5 mm im Kontrollkollektiv. Diese Untersuchung zeigte, dass das Scalloping der Wirbelkörper L1 bis S1 im gesamten NF1 Kollektiv signifikant stärker ausgeprägt war als im gesamten Kontrollkollektiv (alle p-Werte < 0,05) (Tabelle 25).

Im Vergleich zwischen den beiden Studienkollektiven war das Scalloping bei NF1 Patient*innen signifikant stärker ausgeprägt in folgenden Subgruppen: Frauen auf Höhe L5 und S1; Männer auf Höhe L2 bis S1; Alter 1-10 Jahre auf Höhe L2 bis S1; Alter 11-18 Jahre auf L2, L4 und L5; Alter über 18 Jahre auf Höhe L5 und S1 (alle p-Werte < 0,05) (Tabelle 25).

Tabelle 25: Scalloping-Differenz auf Höhe der Wirbelkörper L1 bis S1 mit Durchschnittswerten in mm und p-Werten nach Geschlecht und Alter im Vergleich zwischen den Studienkollektiven (Ko=Kontrolle).

Wirbelkörper	L1		L2		L3		L4		L5		S1	
	NF1	Ko	NF1	Ko	NF1	Ko	NF1	Ko	NF1	Ko	NF1	Ko
Durchschnitt (mm)	2,8	2,4	2,8	2,4	2,7	2,2	2,8	2,2	2,7	2,1	3,1	2,5
p-Werte												
Gesamt	0,0208		0,0155		0,0124		0,0015		< 0,0001		< 0,0001	
Weiblich	0,1635		0,7887		0,6097		0,1290		0,0036		0,0004	
Männlich	0,0598		0,0013		0,0032		0,0038		0,0002		0,0004	
1-10 Jahre	0,0673		0,0022		< 0,0001		0,0015		< 0,0001		0,0242	
11-18 Jahre	0,3778		0,0023		0,2057		0,0468		0,0012		0,1422	
> 18 Jahre	0,1346		0,7952		0,9395		0,1556		0,0136		< 0,0001	

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Innerhalb der beiden Studienkollektive fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern in der Ausprägung des Scalloping, mit einer Ausnahme von L2 innerhalb des NF1 Kollektivs ($p=0,0378$) (Tabelle 26).

Tabelle 26: Scalping-Differenz auf den Wirbelkörpern L1 bis S1 mit Mittelwerten in mm und p-Werten im Vergleich nach Geschlecht innerhalb der Studienkollektiv.

Kollektiv	Geschlecht	L1 Mittelwert (mm)	p-Wert	L2 Mittelwert (mm)	p-Wert	L3 Mittelwert (mm)	p-Wert	L4 Mittelwert (mm)	p-Wert	L5 Mittelwert (mm)	p-Wert	S1 Mittelwert (mm)	p-Wert
NF1	Weiblich	2,7	0,4347	2,6	0,0378	2,5	0,054	2,6	0,0736	2,5	0,108	3,2	0,3396
	Männlich	2,9		2,9		2,8		2,9		2,8		3,0	
Kontrolle	Weiblich	2,4	0,9601	2,5	0,3562	2,3	0,9338	2,2	0,5954	2,0	0,8053	2,5	0,2395
	Männlich	2,4		2,3		2,2		2,3		2,1		2,4	

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Bei den altersspezifischen Gruppen fiel auf, dass das Scalping im höheren Alter signifikant höhere Durchschnittswerte erreichte: Im Jugendalter war es ausgeprägter als im Kindesalter und im Erwachsenenalter am höchsten (alle $p < 0,05$). Dies war in beiden Studienkollektiven auf den Wirbelkörpern L1 bis S1 der Fall, mit einer Ausnahme von L3 innerhalb des NF1 Kollektivs (Tabelle 27).

Tabelle 27: Scalping-Differenz auf den Wirbelkörpern L1-S1 mit Mittelwerten in mm und p-Werten im Vergleich nach Altersgruppen innerhalb der Studienkollektive.

Kollektiv	Alter	L1 Mittelwert (mm)	p-Wert	L2 Mittelwert (mm)	p-Wert	L3 Mittelwert (mm)	p-Wert	L4 Mittelwert (mm)	p-Wert	L5 Mittelwert (mm)	p-Wert	S1 Mittelwert (mm)	p-Wert
NF1	1-10 Jahre	1,9	< 0,0001	2,1	0,0006	2,6	0,7643	2,4	0,0373	2,0	0,0005	1,8	< 0,0001
	11-18 Jahre	2,5		2,9		2,5		2,6		2,7		2,9	
	> 18 Jahre	3,1		2,9		2,7		2,9		2,8		3,5	
Kontrolle	1-10 Jahre	1,3	< 0,0001	1,3	< 0,0001	1,0	< 0,0001	1,3	< 0,0001	1,0	< 0,0001	1,3	< 0,0001
	11-18 Jahre	2,3		2,2		2,1		2,1		1,9		2,4	
	> 18 Jahre	2,7		2,8		2,6		2,5		2,4		2,8	

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Die Beurteilung der duralen Ektasie und Scalping mit der Methode von Fattori et al. ergab positive Ergebnisse bei 51 Patient*innen (18,5%) aus dem NF1 Kollektiv, davon 28 weiblich (20%) und 23 männlich (17%). Es waren vier Kinder im Alter von 1-10 Jahren (9,1%), sechs Jugendliche im Alter von 11-18 Jahren (11,5%) und 41 Erwachsene (22,9%) betroffen. Im Kontrollkollektiv waren es 11 Patient*innen (4,2%), davon drei weiblich (2,2%) und acht

männlich (6,3%), drei Jugendliche im Alter von 11-18 Jahren (6,3%) und acht Erwachsene (4,7%). Somit war das Vorkommen von duraler Ektasie und Scalloping im gesamten NF1 Kollektiv signifikant häufiger ($p < 0,0001$) (Tabelle 28).

Innerhalb des NF1 Kollektivs hatte das Geschlecht keinen Einfluss auf das Vorliegen von Scalloping ($p=0,5394$), aber das Alter hatte einen Einfluss: Erwachsene NF1 Patient*innen waren signifikant häufiger betroffen ($p=0,0379$). Innerhalb des Kontrollkollektivs fand sich kein signifikanter Unterschied nach Geschlecht oder Alter (alle $p > 0,05$) (Tabelle 28).

Im Vergleich zwischen den beiden Studienkollektiven war nach der Methode von Fattori et al. das Scalloping bei NF1 Patient*innen signifikant häufiger in folgenden Subgruppen: Frauen ($p < 0,0001$), Männer ($p=0,0118$) und Patient*innen über 18 Jahre ($p < 0,0001$) (Tabelle 28).

Tabelle 28: Auftreten einer duralen Ektasie und Scalloping (gemessen mit der Methode von Fattori et al.) innerhalb des NF1 Kollektivs und des Kontrollkollektivs nach Geschlecht und Alter und im Vergleich der Studienkollektiven mit relativen p-Werten.

Fattori	NF1		Kontrolle		NF1 vs Kontrolle
	Anzahl (%)	p-Wert	Anzahl (%)	p-Wert	p-Wert
Gesamt	51/275 (18,5)	-	11/262 (4,2)	-	< 0,0001
Weiblich	28/140 (20)	0,5394	3/136 (2,2)	0,1257	< 0,0001
Männlich	23/135 (17)		8/126 (6,3)		0,0118
1-10 Jahre	4/44 (9,1)	0,0379	0/42 (0)	0,2966	0,1166
11-18 Jahre	6/52 (11,5)		3/48 (6,3)		0,4905
> 18 Jahre	41/179 (22,9)		8/172 (4,7)		< 0,0001

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

3.1.8 Sinterungsfrakturen

Im NF1 Kollektiv wurden bei 19 von 275 Patient*innen (6,9%) gesinterte Wirbelkörper identifiziert, davon waren 6 weiblich (4,3%) und 13 männlich (9,6%), ein Kind im Alter von 1-10 Jahren (2,3%) und 18 Erwachsene (10,1%). Im Kontrollkollektiv wurden bei sechs von 262 Patient*innen (2,3%) gesinterte Wirbelkörper identifiziert, davon waren 2 weiblich (1,5%) und 4 männlich (3,2%), alles Erwachsene (3,5%). Im Vergleich zwischen den beiden Kollektiven war der Unterschied nicht signifikant ($p=0,0815$) (Tabelle 29).

Innerhalb des NF1 Kollektivs fand sich ein signifikanter Unterschied in den Subgruppen nach Alter: Erwachsene hatten signifikant häufiger eine Sinterung von Wirbelkörpern ($p=0,0175$). Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf das Vorliegen von

Sinterungsfrakturen ($p=0,0978$). Innerhalb des Kontrollkollektivs wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen beobachtet (alle $p > 0,05$) (Tabelle 29).

Im Vergleich zwischen den beiden Studienkollektiven fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppen nach Geschlecht und Alter (alle $p > 0,05$) (Tabelle 29).

Tabelle 29: Sinterungsfrakturen in NF1 Kollektiv und Kontrollkollektiv und p-Werte im Vergleich.

Kollektiv	NF1		Kontrolle		NF1 vs Kontrolle
	Anzahl (%)	p-Wert	Anzahl (%)	p-Wert	p-Wert
Gesamt	19/275 (6,9)	-	6/262 (2,3)	-	0,0815
Weiblich	6/140 (4,3)	0,0978	2/136 (1,5)	0,3198	0,501
Männlich	13/135 (9,6)		4/126 (3,2)		0,1563
1-10 Jahre	1/44 (2,3)	0,0175	0/42	0,0873	1,0
11-18 Jahre	0/52		0/48		-
> 18 Jahre	18/179 (10,1)		6/172 (3,5)		0,1096

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Bezüglich der Lokalisation der gesinterten Wirbelkörper war innerhalb der beiden Kollektive meist die thorakale (57,9% vs 50%), seltener die zervikale (15,8% vs 0%) oder die lumbale (21% vs 33,3%), und nie die sakrale Wirbelsäule betroffen (Tabelle 30).

Tabelle 30: Lokalisation der gesinterten Wirbelkörper in NF1 und Kontrollkollektiv.

Lokalisation	NF1	Kontrolle
Zervikal (%)	3/19 (15,8)	0/6
Thorakal (%)	11/19 (57,9)	3/6 (50)
Thorakal + Lumbal (%)	1/19 (5,3)	1/6 (16,7)
Lumbal (%)	4/19 (21)	2/6 (33,3)

3.1.9 Herniationen der Bandscheiben

Insgesamt wurden bei 76 der 275 NF1 Patient*innen (27,6%) Herniationen der Bandscheiben identifiziert, davon waren 31 weiblich (22,1%) und 45 männlich (33,3%), zwei Kinder im Alter von 1-10 Jahren (4,5%), 12 Jugendliche im Alter von 11-18 Jahren (23,1%) und 62 Erwachsene (34,6%). Im Kontrollkollektiv wurden bei 62 der 262 Patient*innen (23,7%) Herniationen der Bandscheiben identifiziert, davon waren 36 weiblich (26,5%) und 26 männlich (20,6%), neun Jugendliche im Alter von 11-18 Jahren (18,8%) und 53

Erwachsene (30,8%). Im Vergleich zwischen den beiden Kollektiven war der Unterschied nicht signifikant ($p=0,3235$) (Tabelle 31).

Innerhalb des NF1 Kollektivs wurde beobachtet, dass männliche Patienten signifikant häufiger als weibliche Patientinnen betroffen waren ($p=0,0434$). Die Gruppe im Alter über 18 Jahre war mit 34,6% signifikant häufiger betroffen als die Gruppe im Alter von 1-10 Jahren (4,5%) und die Gruppe im Alter von 11-18 Jahren (23,1%) ($p=0,0002$). Innerhalb des Kontrollkollektivs hatte das Geschlecht keinen bedeutenden Einfluss, aber das Alter spielte eine Rolle: Die Gruppe im Alter über 18 Jahre war mit 30,8% signifikant häufiger betroffen als die Gruppe im Alter von 1-10 Jahren (0%) und die Gruppe im Alter von 11-18 Jahren (18,8%) ($p < 0,0001$) (Tabelle 31).

Im Vergleich zwischen den beiden Studienkollektiven fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppen nach Geschlecht und Alter (alle $p > 0,05$) (Tabelle 31).

Tabelle 31: Herniationen der Bandscheiben in NF1 und Kontrollkollektiv und relative p-Werte.

Kollektiv	NF1		Kontrolle		NF1 vs Kontrolle
	Anzahl (%)	p-Wert	Anzahl (%)	p-Wert	p-Wert
Gesamt	76/275 (27,6)	-	62/262 (23,7)	-	0,3235
Weiblich	31/140 (22,1)	0,0434	36/136 (26,5)	0,3093	0,4828
Männlich	45/135 (33,3)		26/126 (20,6)		0,0258
1-10 Jahre	2/44 (4,5)	0,0002	0/42	< 0,0001	0,4944
11-18 Jahre	12/52 (23,1)		9/48 (18,8)		0,6314
> 18 Jahre	62/179 (34,6)		53/172 (30,8)		0,4953

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Bezüglich der Lokalisation der Herniationen der Bandscheiben war innerhalb der beiden Kollektive meist die thorakale Wirbelsäule betroffen: 75% im NF1 Kollektiv und 69,4% im Kontrollkollektiv (Tabelle 32).

Tabelle 32: Lokalisation der Herniationen der Bandscheiben in NF1 und Kontrollkollektiv.

Lokalisation	NF1 (%)	Kontrolle (%)
Zervikal	6/76 (7,9)	1/62 (1,6)
Thorakal	57/76 (75)	43/62 (69,4)
Lumbal	39/76 (51,3)	33/62 (53,2)
Sakral	3/76 (3,9)	0/62

3.2 Spinale Deformitäten und Assoziation mit NF1

Signifikante Zusammenhänge zwischen spinalen Deformitäten und NF1 wurden bei fünf Merkmalen beobachtet: Skoliose (OR 16,9; 99,5% CI 7,1-40,3; $p < 0,0001$), durale Ektasie (mit verschiedenen Messmethoden), spinale Raumforderungen (OR 3,7; CI 1,8-10,8; $p=0,0036$), neuroforaminale Raumforderungen (OR 345,3; 99,5% CI 1,3-10,4; $p=0,0004$), und Scalloping nach Fattori et al. (OR 4,3; 99,5% CI 0,8-11,9; $p < 0,0001$) (Tabelle 33).

Tabelle 33: Spinale Deformitäten in NF1 Kollektiv und Kontrollkollektiv.

Merkmal	NF1 (%)	Kontrolle (%)	Odds-Ratio	99,5% CI	p-Wert
Skoliose	129/275 (46,9)	13/262 (5)	16,9	7,1 – 40,3	< 0,0001
Meningozele	14/275 (5,1)	0/262 (0)	31,2	0 – 0,5	0,17
Syringomyelie	10/275 (3,6)	8/262 (3,1)	1,2	0,7 – 2,1	1,0
Durale Ektasie (Ahn)	120/275 (43,6)	63/262 (24)	2,7	1,6 – 4,5	< 0,0001
Durale Ektasie (Oosterhof)	235/275 (85,5)	162/262 (61,8)	3,6	2 – 6,6	< 0,0001
Spinale Raumforderungen	35/275 (12,7)	10/262 (3,8)	3,7	1,8 – 10,8	0,0036
Neuroforaminale Raumforderungen	109/275 (39,6)	0/262 (0)	345,3	1,3 – 10,4	0,0004
Scalloping (Fattori)	51/275 (18,5)	11/262 (4,2)	4,3	0,8 – 11,9	< 0,0001
Sinterungsfrakturen	19/275 (6,9)	6/262 (2,3)	3,1	0,3 – 4,6	0,21
Herniationen der Bandscheiben	76/275 (27,6)	62/262 (23,7)	1,2	0,71 – 2,15	1,0

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

3.3 Gemeinsames oder gehäuftes Auftreten spinaler Deformitäten bei NF1 Patient*innen

Einige der Merkmale bei NF1 Patient*innen zeigten einen gegenseitigen Einfluss.

Patient*innen mit Scalloping der Wirbelkörper besaßen signifikant höhere Odds-Ratios für die Entwicklung einer Skoliose (OR 3,01; $p=0,002$), Meningozele (OR 7,7; $p=0,001$) und neuroforaminale Tumore (OR 2,89; $p=0,002$).

Patient*innen mit einer Skoliose (OR 3,13; $p=0,002$), Meningozele (OR 7,63; $p=0,001$) oder neuroforaminale Tumoren (OR 2,96; $p=0,002$) hatten signifikant höhere Odds-Ratios für die Entwicklung von Scalloping.

Die durale Ektasie (gemessen nach Ahn et al.) zeigte ein gehäuftes Auftreten mit neuroforaminale Tumoren (OR 1,93; $p=0,011$).

Neuroforaminale Tumore beeinflussten signifikant das Vorkommen einer duralen Ektasie nach Ahn et al. (OR 1,93; $p=0,011$), aber nicht nach Oosterhof et al. (OR 1,16; $p=0,69$).

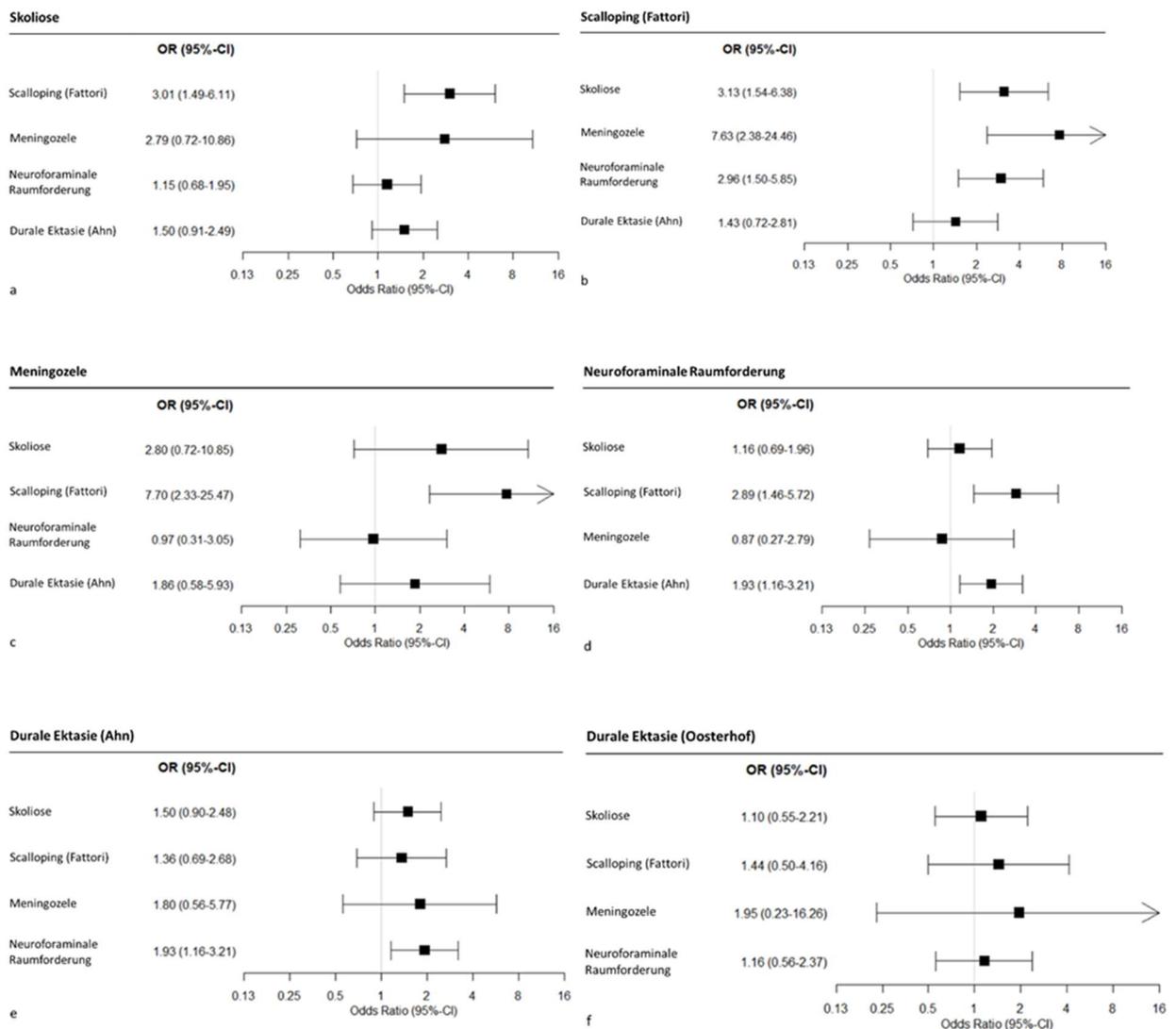


Abbildung 14: Ergebnisse der binären logistischen Regressionsanalyse in der Untersuchung auf gegenseitigen Einfluss von Skoliosen, Scalloping, duraler Ektasie, Meningozelen und neuroforaminale Raumforderungen.

3.4 Klinische Symptome bei NF1 Patient*innen

Insgesamt berichteten 64 von 275 (23,3%) der NF1 Patient*innen von Schmerzen der Wirbelsäule, ein Teil davon hatte zusätzlich sensible oder motorische Ausfälle. Die häufigste Lokalisation der Schmerzen war die thorakale Wirbelsäule bei 29 von 275 (10,5%) der Patient*innen, gefolgt von der lumbalen Wirbelsäule bei 27 von 275 (9,8%) Patient*innen. Sensible Ausfälle wurden bei 15 von 275 (5,5%), motorische Ausfälle bei 27 von 275 (9,8%) der Patient*innen beobachtet (Tabelle 34).

Tabelle 34: Prävalenz der klinischen Symptomen im NF1 Kollektiv.

Klinische Symptome	Prävalenz in NF1 Kollektiv (%)
Schmerzen zervikale WS	11/275 (4)
Schmerzen thorakale WS	29/275 (10,5)
Schmerzen lumbale WS	27/275 (9,8)
Schmerzen sakrale WS	4/275 (1,5)
Schmerzen gesamte WS	8/275 (2,9)
Schmerzen <small>(gesamt)</small>	64/275 (23,3)
Verlust der Sensibilität	15/275 (5,5)
Verlust der Motorik	27/275 (9,8)

Das Alter hatte einen signifikanten Einfluss auf das Vorkommen von Schmerzen, mit einer stärkeren Ausprägung in der älteren Subgruppe ($p=0,006$). Die männlichen NF1 Patienten hatten signifikant häufiger motorische Ausfälle als die weiblichen Patientinnen ($p=0,023$) (Tabelle 35).

Tabelle 35: Klinische Symptome im NF1 Kollektiv.

Merkmal		Alter	Geschlecht
Schmerz	Odds-Ratio (95% CI)	1,03 (1,01 – 1,05)	1,07 (0,57 – 2,04)
	p	0,006	0,83
Motorischer Ausfall	Odds-Ratio (95% CI)	1,01 (0,98 – 1,04)	3,06 (1,17 – 8,02)
	p	0,37	0,023
Sensibler Ausfall	Odds-Ratio (95% CI)	0,99 (0,96 – 1,03)	0,86 (0,28 – 2,59)
	p	0,64	0,78

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass das Auftreten klinischer Symptome von einigen spinalen Deformitäten beeinflusst werden kann. Schmerzen der Wirbelsäule wurden von neuroforaminalen Raumforderungen (OR 3,8; $p < 0,001$), intraspinalen Raumforderungen (OR 4,74; $p=0,001$) und Scalloping der Wirbelkörper (OR 2,66; $p=0,014$) beeinflusst. Motorische Ausfälle waren mit neuroforaminalen Raumforderungen (OR 6,76; $p=0,022$), spinalen Raumforderungen (OR 26,94; $p < 0,001$) und Scalloping (OR 7,91; $p=0,002$) assoziiert. Sensible Ausfälle waren mit neuroforaminalen Raumforderungen (OR 7,06; $p=0,022$) oder spinalen Raumforderungen (OR 3,56; $p=0,05$) assoziiert (Tabelle 36).

Tabelle 36: Einfluss der spinalen Deformitäten auf die klinische Symptomatik der NF1 Patient*innen mit respektiven Odds-Ratios und p-Werten (Schmerz, Motorischer Ausfall und sensibler Ausfall repräsentieren jeweils die abhängige Variable).

Merkmal		Skoliose	Meningozele	Syringomyelie	Durale Ektasie (Ahn)	Neuroforaminale Tumore	Spinale Tumore	Scalloping (Fattori)	Herniation der Bandscheiben
Schmerz	Vorkommen (%)	41/64 (64,1)	15/64 (23,4)	5/64 (7,8)	35/64 (54,7)	47/64 (73,4)	22/64 (34,4)	25/64 (39,1)	19/64 (29,7)
	Odds-Ratio	1,88 (0,95 – 3,73)	2,41 (0,7 – 8,25)	1,79 (0,38 – 8,35)	0,94 (0,48 – 1,86)	3,8 (1,81 – 7,94)	4,74 (1,92 – 11,72)	2,66 (1,22 – 5,82)	0,72 (0,34 – 1,56)
	p	0,07	0,16	0,46	0,86	< 0,001	0,001	0,014	0,41
Motorischer Ausfall	Vorkommen (%)	16/27 (59,3)	4/27 (14,8)	4/27 (14,8)	16/27 (59,3)	25/27 (92,6)	17/27 (63)	15/27 (55,6)	8/27 (29,6)
	Odds-Ratio	0,94 (0,31 – 2,85)	3,44 (0,64 – 18,45)	5,0 (0,72 – 34,83)	0,63 (0,2 – 1,95)	6,76 (1,3 – 34,84)	26,94 (6,54 – 110,9)	7,91 (2,18 – 28,65)	0,47 (0,14 – 1,63)
	p	0,91	0,15	0,1	0,42	0,022	< 0,001	0,002	0,24
Sensibler Ausfall	Vorkommen (%)	5/15 (33,3)	1/15 (6,7)	2/15 (13,3)	9/15 (60)	13/15 (86,7)	7/15 (46,7)	5/15 (33,3)	5/15 (33,3)
	Odds-Ratio	0,34 (0,1 – 1,13)	0,98 (0,09 – 10,93)	3,16 (0,5 – 20,15)	1,17 (0,35 – 3,95)	7,06 (1,33 – 37,52)	3,56 (1,0 – 12,64)	1,38 (0,36 – 5,32)	0,67 (0,19 – 2,39)
	p	0,08	0,99	0,22	0,8	0,022	0,05	0,64	0,54

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

3.5 Genetik

Innerhalb der genetischen Gruppen zeigten die untersuchten spinalen Deformitäten eine gleichmäßige Verteilung. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen einer spinalen Deformität und einer bestimmten Mutation des *NF1*-Gens. Die spinale Deformität mit der höchsten Prävalenz in allen genetischen Gruppen war die durale Ektasie nach Oosterhof et al. und nach Ahn et al. (Tabelle 37).

Tabelle 37: Spinale Deformitäten in den Subgruppen nach genetischer Mutation.

Merkmal		Gruppe 1 (Typ 1- Deletion)	Gruppe 2 (Splice)	Gruppe 3 (Missense)	Gruppe 4 (ns/fs)	Gruppe 5 (Keine Mutation)	Gruppe 6 (Keine Analyse)
Skoliose	Vorkommen (%)	9/18 (50)	8/16 (50)	17/34 (50)	45/97 (46,4)	29/70 (41,4)	21/40 (52,5)
	Odds-Ratio (95% CI)	1,43 (0,5 – 4,1)	1,32 (0,43 – 4,01)	1,34 (0,58 – 3,11)	1,18 (0,63 – 2,22)	-	-
	p	0,51	0,63	0,49	0,6		
Meningozele	Vorkommen (%)	1/18 (5,6)	1/16 (6,3)	2/34 (5,9)	6/97 (6,2)	3/70 (4,3)	1/40 (2,5)
	Odds-Ratio (95% CI)	2,8 (0,43 – 18,34)	1,78 (0,17 – 18,86)	1,27 (0,2 – 8,12)	1,5 (0,36 – 6,24)	-	-
	p	0,28	0,63	0,8	0,58		
Syringomyelie	Vorkommen (%)	1/18 (5,6)	0/16 (0)	1/34 (2,9)	4/97 (4,1)	3/70 (4,3)	1/40 (2,5)
	Odds-Ratio (95% CI)	1,63 (0,23 – 11,71)	0,68 (0,03 – 13,9)	0,77 (0,11 – 5,37)	0,94 (0,23 – 3,79)	-	-
	p	0,63	0,8	0,79	0,93		
Durale Ektasie (Ahn)	Vorkommen (%)	11/18 (61,1)	11/16 (68,8)	11/34 (32,4)	43/97 (44,3)	29/70 (41,4)	18/40 (45)
	Odds-Ratio (95% CI)	2,56 (0,81 – 8,07)	2,78 (0,8 – 9,67)	0,6 (0,24 – 1,51)	1,03 (0,53 – 2,03)	-	-
	p	0,11	0,11	0,27	0,92		
Durale Ektasie (Oosterhof)	Vorkommen (%)	13/18 (72,2)	14/16 (87,5)	32/34 (94,1)	81/97 (83,5)	63/70 (90)	32/40 (80)
	Odds-Ratio (95% CI)	0,28 (0,07 – 1,05)	1,00 (0,18 – 5,53)	1,68 (0,32 – 8,73)	0,58 (0,22 – 1,52)	-	-
	p	0,06	0,99	0,54	0,27		
Neuroforaminale Tumore	Vorkommen (%)	7/18 (38,9)	7/16 (43,8)	15/34 (44,1)	39/97 (40,2)	26/70 (37,1)	16/40 (40)
	Odds-Ratio (95% CI)	1,08 (0,37 – 3,16)	1,14 (0,37 – 3,48)	1,48 (0,63 – 3,46)	1,13 (0,6 – 2,14)	-	-
	p	0,89	0,82	0,37	0,71		

Merkmal		Gruppe 1 (Typ 1- Deletion)	Gruppe 2 (Splice)	Gruppe 3 (Missense)	Gruppe 4 (ns/fs)	Gruppe 5 (Keine Mutation)	Gruppe 6 (Keine Analyse)
Spinale Tumore	Vorkommen (%)	5/18 (27,8)	2/16 (12,5)	4/34 (11,8)	11/97 (11,3)	11/70 (15,7)	3/40 (7,5)
	Odds-Ratio (95% CI)	2,12 (0,61 – 7,37)	0,59 (0,11 – 3,08)	0,75 (0,21 – 2,62)	0,64 (0,26 – 1,6)	-	-
	p	0,24	0,53	0,65	0,34		
Scalloping (Fattori)	Vorkommen (%)	3/18 (16,7)	3/16 (18,8)	8/34 (23,5)	18/97 (18,6)	12/70 (17,1)	7/40 (17,5)
	Odds-Ratio (95% CI)	1,0 (0,2 – 3,9)	1,1 (0,3 – 4,7)	1,4 (0,5 – 3,9)	1,1 (0,5 – 2,4)	-	-
	p	0,96	0,86	0,49	0,84		
Sinterungsfrakturen	Vorkommen (%)	1/18 (5,6)	1/16 (6,3)	3/34 (8,8)	6/97 (6,2)	5/70 (7,1)	3/40 (7,5)
	Odds-Ratio (95% CI)	0,71 (0,07 – 6,95)	0,53 (0,05 – 5,32)	1,45 (0,31 – 6,86)	0,77 (0,22 – 2,73)	-	-
	p	0,77	0,59	0,64	0,69		
Herniationen der Bandscheiben	Vorkommen (%)	8/18 (44,4)	7/16 (43,8)	10/34 (29,4)	26/97 (26,8)	18/70 (25,7)	7/40 (17,5)
	Odds-Ratio (95%)	2,42 (0,8 – 7,32)	1,86 (0,58 – 5,97)	1,25 (0,49 – 3,21)	1,0 (0,49 – 2,06)	-	-
	p	0,12	0,3	0,64	0,99		

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Auch bei der Messung der Foramina intervertebralia fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den genetischen Subgruppen im NF1 Kollektiv (alle $p > 0,05$) (Tabelle 38).

Tabelle 38: Durchmesser der Foramina intervertebralia auf Höhe L1-S1 mit Mittelwerten in mm und p-Werten im Vergleich zwischen Genetikgruppen innerhalb des NF1 Kollektivs.

Genetik- gruppe	L1 Mittel- wert (mm)	p-Wert	L2 Mittel- wert (mm)	p-Wert	L3 Mittel- wert (mm)	p-Wert	L4 Mittel- wert (mm)	p-Wert	L5 Mittel- wert (mm)	p-Wert	S1 Mittel- wert (mm)	p-Wert
1 (Typ 1- Deletion)	9,2	0,4981	9,7	0,7372	9,4	0,7921	9,6	0,7791	9,8	0,0399	10,8	0,2656
2 (Splice)	8,7		9,4		9,2		9,3		10,2		11,4	
3 (Missense)	9,5		9,6		9,4		9,6		11,0		12,0	
4 (ns/fs)	9,0		9,3		9,4		9,4		10,3		11,3	
5 (Keine Mutation)	9,1		9,3		9,3		9,3		9,9		10,7	

Genetikgruppe	L1 Mittelwert (mm)	p-Wert	L2 Mittelwert (mm)	p-Wert	L3 Mittelwert (mm)	p-Wert	L4 Mittelwert (mm)	p-Wert	L5 Mittelwert (mm)	p-Wert	S1 Mittelwert (mm)	p-Wert
6 (Keine Analyse)	8,7		9,0		8,8		9,0		9,3		10,8	

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Auch bei der Messung der Scalloping-Differenz nach Habermann et al. fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den genetischen Subgruppen im NF1 Kollektiv (alle $p > 0,05$) (Tabelle 39).

Tabelle 39: Scalloping-Differenz nach Habermann et al. auf den Wirbelkörpern L1-S1 mit Mittelwerten in mm und p-Werten im Vergleich zwischen Genetikgruppen innerhalb des NF1 Kollektivs.

Genetikgruppe	L1 Mittelwert (mm)	p-Wert	L2 Mittelwert (mm)	p-Wert	L3 Mittelwert (mm)	p-Wert	L4 Mittelwert (mm)	p-Wert	L5 Mittelwert (mm)	p-Wert	S1 Mittelwert (mm)	p-Wert
1 (Typ 1-Deletion)	2,8	0,7685	2,3	0,7357	2,2	0,3341	3,2	0,7917	2,1	0,2200	3,1	0,6599
2 (Splice)	3,5		2,9		3,2		3,1		3,2		3,2	
3 (Missense)	3,5		2,7		2,6		2,7		3,4		3,2	
4 (ns/fs)	2,6		2,9		2,9		2,8		2,7		3,3	
5 (Keine Mutation)	2,9		2,8		2,5		2,5		2,5		2,8	
6 (Keine Analyse)	2,7		2,6		2,6		2,8		2,5		3,3	

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

Zwischen einer bestimmten genetischen Mutation und der klinischen Symptomatik fand sich kein signifikanter Zusammenhang: Innerhalb der Subgruppen nach genetischer Mutation waren die klinischen Symptome einigermaßen gleichmäßig verteilt (Tabellen 40 und 41).

Tabelle 40: Prävalenz der klinischen Symptome im NF1 Kollektiv und genetische Mutation des NF1-Gens.

Klinische Symptome	NF1	Gruppe 1 (Typ 1- Deletion)	Gruppe 2 (Splice)	Gruppe 3 (Missense)	Gruppe 4 (ns/fs)	Gruppe 5 (keine Mutation)	Gruppe 6 (keine Analyse)
Schmerzen zervikale WS (%)	11/275 (4)	0/18 (0)	0/16 (0)	0/34 (0)	5/97 (5,2)	3/70 (4,3)	3/40 (7,5)
Schmerzen thorakale WS (%)	29/275 (10,5)	2/18 (11,1)	1/16 (6,3)	2/34 (5,9)	12/97 (12,4)	9/70 (12,9)	3/40 (7,5)
Schmerzen lumbale WS (%)	27/275 (9,8)	1/18 (5,6)	2/16 (12,5)	1/34 (2,9)	11/97 (11,3)	7/70 (10)	5/40 (12,5)
Schmerzen sakrale WS (%)	4/275 (1,5)	0/18 (0)	2/16 (12,5)	0/34 (0)	1/97 (1)	0/70 (0)	1/40 (2,5)
Schmerzen gesamte WS (%)	8/275 (2,9)	1/18 (5,6)	1/16 (6,3)	2/34 (5,9)	1/97 (1)	3/70 (4,3)	0/40 (0)
Schmerzen _(gesamt) (%)	64/275 (23,3)	4/18 (22,2)	5/16 (31,3)	5/34 (14,7)	22/97 (22,7)	18/70 (25,1)	10/40 (25)
Sensibler Ausfall (%)	15/275 (5,5)	0/18 (0)	0/16 (0)	1/34 (2,9)	4/97 (4,1)	6/70 (8,6)	4/40 (10)
Motorischer Ausfall (%)	27/275 (9,8)	1/18 (5,6)	1/16 (6,3)	4/34 (11,8)	9/97 (9,3)	8/70 (11,4)	4/40 (10)

Tabelle 41: Prävalenz der klinischen Symptome im NF1 Kollektiv und genetische Mutation des NF1-Gens mit Odds-Ratio und p-Werten.

Merkmal		Gruppe 1 (Typ 1- Deletion)	Gruppe 2 (Splice)	Gruppe 3 (Missense)	Gruppe 4 (ns/fs)	Gruppe 5 (keine Mutation)	Gruppe 6 (keine Analyse)	Alter	Geschlecht
Schmerz	Prävalenz (%)	4/18 (22,2)	5/16 (31,3)	5/34 (14,7)	22/97 (22,7)	18/70 (25,1)	10/40 (25)	-	-
	Odds-Ratio (95% CI)	0,82 (0,23 – 2,87)	1,21 (0,36 – 4,1)	0,45 (0,15 – 1,38)	0,8 (0,38 – 1,66)	-	-	1,03 (1,01 – 1,05)	1,07 (0,57 – 2,04)
	p	0,75	0,76	0,16	0,55			0,006	0,83
Motorischer Ausfall	Prävalenz (%)	1/18 (5,6)	1/16 (6,3)	4/34 (11,8)	9/97 (9,3)	8/70 (11,4)	4/40 (10)	-	-
	Odds-Ratio (95% CI)	0,44 (0,05 – 3,87)	0,38 (0,04 – 3,37)	1,25 (0,33 – 4,66)	0,76 (0,27 – 2,12)	-	-	1,01 (0,98 – 1,04)	3,06 (1,17 – 8,02)
	p	0,46	0,38	0,74	0,6			0,37	0,023
Sensibler Ausfall	Prävalenz (%)	0/18 (0)	0/16 (0)	1/34 (2,9)	4/97 (4,1)	6/70 (8,6)	4/40 (10)	-	-
	Odds-Ratio (95% CI)	0,27 (0,01 – 4,9)	0,32 (0,02 – 6,03)	0,44 (0,07 – 2,73)	0,49 (0,14 – 1,65)	-	-	0,99 (0,96 – 1,03)	0,86 (0,28 – 2,59)
	p	0,38	0,45	0,38	0,25			0,64	0,78

Eine Signifikanz wurde angenommen für $p < 0,05$.

4 Diskussion

Die Resultate dieser Arbeit bestätigen, dass Patient*innen mit Neurofibromatose Typ 1 häufiger spinale Deformitäten aufweisen als die Allgemeinbevölkerung. NF1 Patient*innen besitzen ein erhöhtes Risiko, eine Skoliose und neuroforaminale Raumforderungen zu entwickeln. Unter den verschiedenen spinalen Deformitäten bei NF1 Patient*innen treten Skoliosen, Scalloping, Meningozelen, neuroforaminale Raumforderungen und durale Ektasien gehäuft zusammen auf. Neuroforaminale sowie spinale Raumforderungen und Scalloping haben Einfluss auf das Auftreten von Rückenschmerzen und von motorischen Ausfällen. Zwischen Mutationen des *NF1*-Gens und spinalen Deformitäten wurde kein signifikanter Zusammenhang beobachtet.

In ihrer Gesamtheit traten die untersuchten Merkmale im NF1 Kollektiv häufiger als im Kontrollkollektiv auf. Signifikant häufiger waren Skoliosen (46,9% vs 5%, $p < 0,0001$), Meningozelen (5,1% vs 0%, $p=0,0001$), durale Ektasien (nach Ahn et al. 43,6% vs 24%, $p < 0,0001$; nach Oosterhof et al. 85,5% vs 61,8% $p < 0,0001$), die Erweiterung der Foramina intervertebralia, spinale Raumforderungen (12,7% vs 3,8%, $p=0,0003$), neuroforaminale Raumforderungen (39,6% vs 0%, $p < 0,0001$) und posteriores Scalloping der Wirbelkörper (nach Fattori et al. 18,5% vs 4,2%, $p < 0,0001$). Andere Merkmale wie Sinterungsfrakturen (6,9% vs 2,3%) und Herniationen der Bandscheiben (27,6% vs 23,7%) waren nicht signifikant häufiger im NF1 Kollektiv zu beobachten. Jedoch waren die Wirbelkörper von L1 bis S1 signifikant durch das Scalloping und die Erweiterung der Foramina intervertebralia deformiert. Ob diese Deformitäten durch erhöhten intraduralen Druck, durch Tumorwachstum oder als primäres Symptom der NF1 verursacht werden, bleibt unklar. Die erhobenen Prävalenzen der spinalen Deformitäten und ihr anteilig gemeinsames Auftreten sind im klinischen Kontext von Bedeutung. Zum Beispiel wurde das Scalloping mit dem Fortschreiten von skoliotischen Fehlhaltungen in Verbindung gebracht (Calvert *et al.*, 1989).

Skoliosen traten im untersuchten NF1 Kollektiv signifikant häufiger als im Kontrollkollektiv auf. Mit einer Prävalenz von 46,9% waren sie häufiger vorhanden als von anderen Autoren beschrieben, aber noch innerhalb der in der Literatur auffindbaren Prävalenzen von 10-51% (Friedman and Birch, 1997; Alwan *et al.*, 2005; Jaremko *et al.*, 2012; Nguyen *et al.*; 2014 Yusuf *et al.*, 2014). Ähnlich wie in der Literatur beschrieben, befanden sich die meisten Skoliosen in der thorakalen Wirbelsäule (Calvert *et al.*, 1989; Ramachandran *et al.*, 2004; Tsirikos *et al.*, 2005; Malla *et al.*, 2016). Im untersuchten NF1 Kollektiv fand sich in einigen Fällen eine spinale oder neuroforaminale Raumforderung oder auch eine Meningozele in unmittelbarer Nähe der Skoliose. Die von Nguyen et al. vorgeschlagene Assoziation

zwischen Skoliose und Tumoren (Nguyen *et al.*, 2015), sowie die von Ramachandran *et al.* erwähnte Assoziation zwischen Skoliose und Meningozele (Ramachandran *et al.*, 2004) fand sich auch in dem hier untersuchten NF1 Kollektiv wieder. Signifikant war der Einfluss von neuroforaminalen Raumforderungen auf die Entstehung von Scalloping, was wiederum die Entstehung von Skoliosen begünstigte. Weitere gezielte Untersuchungen sind jedoch notwendig, um einen vermuteten ursächlichen Zusammenhang bestätigen zu können. Dieser Zusammenhang könnte eventuell auch diagnostische Konsequenzen haben, um auf noch unentdeckte Raumforderungen oder Meningozelen aufmerksam zu werden.

Das Erkennen einer dystrophischen Skoliose, also einer Skoliose mit dystrophischen Veränderungen wie Rotation oder Scalloping der Wirbelkörper, Keilwirbelbildung, Erweiterung der Neuroforamina oder neuroforaminalen Raumforderungen kann von therapeutischer Relevanz sein, da diese Form der Skoliose eher progredient verläuft (Crawford and Herrera-Soto, 2007). In solchen Fällen ist eine chirurgische Intervention zu erwägen.

Meningozelen fanden sich signifikant häufiger bei NF1 Patient*innen als im Kontrollkollektiv. In über der Hälfte der Fälle waren sie in der thorakalen Wirbelsäule zu finden. Bei neun von 14 NF1 Patient*innen mit einer Meningozele befand sich diese in direkter Nähe einer Skoliose: in acht Fällen auf dessen konvexen Seite, in einem Fall beidseits. Der von einigen Autoren vermutete Zusammenhang mit anderen spinalen Veränderungen (Miles *et al.*, 1969; Malla *et al.*, 2016) war in diesem Kollektiv nachvollziehbar.

Die Prävalenz von Syringomyelien war im NF1 Kollektiv (3,6%) nicht signifikant höher als im Kontrollkollektiv (3,1%). Die identifizierten Syringomyelien ließen sich überwiegend im zervikalen und thorakalen Rückenmark abgrenzen. Es zeigten sich keine Syringomyelien in unmittelbarer Nähe zu intramedullären Tumoren. Somit ließ sich der von Wang *et al.* (2018) vorgeschlagene ursächliche Zusammenhang zwischen Syringomyelien und intramedullären Tumoren anhand des in dieser Arbeit untersuchten Kollektivs nicht sicher bestätigen. Es wurde aber beobachtet, dass vier der zehn NF1 Patient*innen mit Syringomyelien benachbarte neuroforaminale Raumforderungen hatten.

Die Prävalenz duraler Ektasien war im untersuchten NF1 Kollektiv signifikant höher als im Kontrollkollektiv. Dies galt sowohl in den gesamten als auch in der weiblichen, männlichen und erwachsenen Subgruppen. Die Ergebnisse der verschiedenen verwendeten Messmethoden, auch wenn konkordant im Trend, zeigten große Diskrepanzen. Die

niedrigste Prävalenz duraler Ektasien ergab die Methode von Fattori et al., mit 18,5% im NF1 Kollektiv und 4,2% im Kontrollkollektiv. Dagegen ergab die Methode von Ahn et al. eine Prävalenz von 43,6% im NF1 Kollektiv und von 24% im Kontrollkollektiv. Die Untersuchung nach Oosterhof et al. ergab die höchste Prävalenz mit 85,5% im NF1 Kollektiv und 61,8% im Kontrollkollektiv.

Möglicherweise überschätzt das Verfahren von Oosterhof et al. die Prävalenz der duralen Ektasie, da sowohl das NF1 Kollektiv als auch das Kontrollkollektiv eine sehr hohes Vorkommen duraler Ektasien aufwiesen. Andererseits ergab das Verfahren von Fattori et al. sehr niedrige Prävalenzen und es ist darum fraglich, ob diese rein deskriptive und nicht quantitative Methode reliabel anwendbar ist. Eine Optimierung der Messmethoden oder die Etablierung weiterer Verfahren mit höherer Sensitivität wären für die Zukunft wünschenswert.

Aus der Literatur liegen keine einheitlichen Werte bezüglich der Prävalenzen duraler Ektasien zum Vergleich vor, und nicht immer wird die verwendete Messmethode in vorliegenden Arbeiten beschrieben. Die Prävalenzen in dieser Arbeit liegen insgesamt höher als die beschriebenen 10-35% (Nguyen *et al.*, 2014; Zhao *et al.*, 2015), und mit der insgesamt höheren, unabhängig von der genutzten Messmethode bestimmten, Prävalenz duraler Ektasien im untersuchten NF1 Kollektiv bestätigt diese Arbeit, dass die Erweiterung des Durasacks ein typisches Merkmal bei NF1 Patient*innen ist. Dieser Aspekt könnte unter anderem im Rahmen von operativen Eingriffen, die eine Spinalanästhesie notwendig machen, relevant werden, da eine Erweiterung des Durasacks den Erfolg der Anästhesietechnik beeinträchtigen kann (Gupta *et al.*, 2014). Eine korrekte Beurteilung der duralen Ektasie ist auch von klinischer Bedeutung, da sie von einigen Autoren in Verbindung mit Scalloping der Wirbelkörper gebracht wurde (Ahn *et al.*, 2000; Tsirikos *et al.*, 2004; Patel and Stacy, 2012; Nguyen *et al.*, 2014; Zhao *et al.*, 2015). Bei Fortschreiten dieser spinalen Deformitäten kann es zu einer Instabilität der Wirbelsäule kommen, die eine chirurgische Stabilisierung erfordern kann (Calvert et al., 1989; Tsirikos *et al.*, 2004).

Das Vorkommen von spinalen sowie neuroforaminalen Raumforderungen war mit respektiven 12,7% und 39,6% signifikant häufiger als im Kontrollkollektiv (3,8% und 0%). Die Prävalenz der Raumforderungen im Bereich der Wirbelsäule im untersuchten NF1 Kollektiv lag mit insgesamt 40,4% in dem aus der Literatur bekannten Bereich von 13-80% (Khong *et al.*, 2003; Ramachandran *et al.*, 2004; Nguyen *et al.*, 2015). Hierbei wurde das niedrigste Vorkommen von spinalen und neuroforaminalen Tumoren von Khong et al. mit 13,2% in einem Kollektiv von Kindern mit NF1 beobachtet. Diese große Spanne zwischen

den 13% und 80% kann darauf hindeuten, dass sich bei NF1 Patient*innen solche Tumore erst mit zunehmendem Alter entwickeln (Khong *et al.*, 2003). Mehrmals wurde auf eine Tumorprogression mit dem Alter hingedeutet (Nguyen *et al.*, 2015). Im hier untersuchten NF1 Kollektiv fand sich diese altersentsprechende Verteilung wieder: Sowohl spinale als auch neuroforaminale Raumforderungen waren signifikant häufiger in der erwachsenen Subgruppe abzugrenzen.

NF1 weist einen hoch variablen Phänotyp auf. Nicht nur altersbedingt, sondern auch aufgrund des breiten Mutationsspektrums, das das Große *NF1*-Gen an verschiedensten Stellen betreffen kann (Pasmant *et al.*, 2012). Zum Beispiel wurden schwere Verläufe und eine höhere Tumorlast in Patient*innen mit einer Typ 1-Deletion beschrieben, auf der anderen Seite aber auch milde Verläufe, die klinisch kaum zu erkennen waren (Kluwe *et al.*, 2020). Leider wird in vielen Arbeiten über NF1 Patient*innen der genetische Hintergrund nicht mit angegeben. Möglicherweise wäre auch dadurch die deutliche Spannbreite in den Prävalenzen von Befunden zu erklären. Daher war die vorliegende Arbeit auch notwendig, um die Prävalenzen von spinalen Deformitäten an einem großen Kollektiv, das repräsentativ für die Gesamtheit der NF1 Population ist, zu untersuchen.

Die häufigste Lokalisation der spinalen Raumforderungen war die sakrale Wirbelsäule, während neuroforaminale Raumforderungen sich von zervikal bis sakral erstreckten, ohne Präferenz für einen bestimmten Abschnitt der Wirbelsäule.

Die Durchschnittswerte der Neuroforamina von L1 bis S1 waren mit 9,0-11,1 mm im untersuchten NF1 Kollektiv signifikant höher als die 6,5-8,2 mm im Kontrollkollektiv. Bei NF1 Patient*innen mit neuroforaminalen Raumforderungen waren die Neuroforamina im Vergleich zu NF1 Patient*innen ohne neuroforaminale Raumforderungen deutlich erweitert. Die Vermutung, dass neuroforaminale Raumforderungen mitverantwortlich für die Erweiterung der Neuroforamina sein könnten (Tsirikos *et al.*, 2005; Nguyen *et al.*, 2015), spiegelte sich im hier untersuchten Kollektiv wieder.

Von 111 NF1 Patient*innen mit spinalen oder neuroforaminalen Raumforderungen hatten 34 (30,6%) in direkter Nähe eine Skoliose. Der vermutete Zusammenhang zwischen Skoliose und Raumforderungen im Bereich der Wirbelsäule (Nguyen *et al.*, 2014) fand sich im hier untersuchten Kollektiv wieder, aber ohne eindeutige Korrelation. Ramachandran *et al.* (2004) und Tsirikos *et al.* (2005) beobachteten, dass sich solche Tumore meist auf der konvexen Seite einer Skoliose befanden: Ein Zusammenhang, der sich hier nicht bestätigen ließ.

Im gesamten NF1 Kollektiv fanden sich signifikant größere Durchschnittswerte der Scalloping-Differenz nach Habermann et al. für die Wirbelkörper L1-S1 als im gesamten Kontrollkollektiv. Auch die Beurteilung des Scalloping nach Fattori et al. ergab mit 18,5% im NF1 Kollektiv und 4,2% im Kontrollkollektiv ein signifikant häufigeres Vorkommen bei NF1 Patient*innen. Das Alter hatte einen Einfluss auf das Vorliegen von Scalloping: Im höheren Alter erreichte das Scalloping signifikant höhere Durchschnittswerte.

Sinterungsfrakturen zeigten sich häufiger im NF1 Kollektiv als im Kontrollkollektiv, der Unterschied war aber nicht signifikant. Auch das Vorkommen von Schmorl-Knötchen war in beiden Kollektiven ähnlich und wie auch in der Literatur beschrieben, waren die thorakale sowie die lumbale Wirbelsäule die häufigste Lokalisation dieser Deformitäten. Das Alter hatte einen Einfluss auf das Vorkommen dieser Veränderungen: Sinterungsfrakturen und Schmorl-Knötchen waren signifikant häufiger in der erwachsenen Gruppe zu sehen. Ein möglicher Rückschluss wäre, dass Osteomalazie oder Osteoporose nicht unbedingt so häufig oder so ausgeprägt wie erwartet bei Patient*innen mit NF1 vorkommen. Ein vermehrtes Auftreten von Sinterungsfrakturen oder intraossären Herniationen der Bandscheiben auf Grund der beschriebenen reduzierten mineralen Knochendichte (Lammert et al., 2006; Stevenson et al., 2007; Brunetti-Pierri et al., 2008; Elefteriou et al., 2009; Feldman et al., 2010) ließ sich somit nicht bestätigen. Wichtig an dieser Stelle zu erwähnen ist, dass das Vorliegen einer Osteomalazie oder Osteoporose oder dessen eventuelle medikamentöse Therapie in den untersuchten Kollektiven nicht bekannt war. Weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven und mit Diagnostik von Osteomalazie und Osteoporose bei NF1 Patient*innen wären sinnvoll, um einen möglichen Zusammenhang zu bestätigen.

In dieser Arbeit wurden einige Assoziationen zwischen den spinalen Deformitäten in NF1 Patient*innen identifiziert. Es zeigte sich zum Beispiel, dass Skoliose, Meningozele, durale Ektasie, neuroforaminale Tumore und Scalloping der Wirbelkörper sich gegenseitig beeinflussen. Das Scalloping begünstigte die Entwicklung einer Skoliose und Meningozele. Das Vorliegen von Skoliose, Meningozele oder neuroforaminalen Raumforderungen begünstigten das Entstehen von Scalloping. Neuroforaminale Raumforderungen begünstigten die Entstehung einer duralen Ektasie. Meningozelen befanden sich in neun von 14 Fällen in direkter Nähe einer Skoliose, dann immer auf dessen konvexen Seite, außer in einem Fall, wo die Meningozele beidseits auftrat. Fast ein Drittel der NF1 Patient*innen mit spinalen oder neuroforaminalen Raumforderungen hatten diese in

direkter Nähe einer Skoliose, in diesem Kollektiv ohne Präferenz der konvexen bzw. der konkaven Seite.

Bisherige Studien haben bereits Assoziationen zwischen den spinalen Deformitäten festgestellt. Die beschriebene Assoziationen von Skoliose und Meningozele (Miles et al., 1969; Ramachandran et al., 2004), von Skoliose und Scalloping (Crawford and Herrera-Soto, 2007; Rhodes et al., 2015), eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine Skoliose bei Vorliegen von Neurofibromen entlang der Wirbelsäule zu entwickeln (Nguyen et al., 2015) und das vermehrte Vorkommen von neuroforaminale Raumforderungen in direkter Nähe einer Skoliose (Ramachandran et al., 2004; Tsirikos et al., 2005) fanden sich im untersuchten NF1 Kollektiv wieder. Eine Präferenz der neuroforaminalen Raumforderungen für die konvexe Seite einer Skoliose (Ramachandran et al., 2004; Tsirikos et al., 2005) ließ sich aber nicht bestätigen.

Die vermutete Assoziation zwischen Tumoren im Bereich der Wirbelsäule und klinischer Symptomatik (Thakkar *et al.*, 1999; Nguyen *et al.*, 2015) fand sich im hier untersuchten Kollektiv wieder. 23,3% der untersuchten NF1 Patient*innen hatten Schmerzen, ein Teil davon zusätzlich auch sensible oder motorische Ausfälle. Nguyen et al. beschrieben bei 60% der untersuchten NF1 Patient*innen klinische Symptome wie Schmerzen des Rückens, der Halswirbelsäule und der Beine (Nguyen *et al.*, 2015). Anzumerken ist, dass das von Nguyen et al. untersuchte Kollektiv einen sehr ausgeprägten Phänotyp aufweist, da die meisten Patient*innen Tumore im Bereich der Wirbelsäule hatten. Thakkar et al. (1999) beschrieben, dass 2% der NF1 Patient*innen sensible oder motorische Ausfälle aufgrund von spinalen Tumoren hatten. Im hier untersuchten NF1 Kollektiv war der Anteil an Patient*innen mit sensiblen oder motorischen Ausfällen 5,5% und 9,8%, und somit höher. Diese Tatsache lässt vermuten, dass auch andere spinale Veränderungen Einfluss auf die Symptomatik haben können. Zum Beispiel zeigte sich in dieser Arbeit, dass auch das Scalloping der Wirbelkörper einen Einfluss auf motorische Ausfälle haben kann.

Da MRT-Untersuchungen es ermöglichen, auch Veränderungen der Wirbelsäule zu diagnostizieren, sind sie von großer Bedeutung, um Patient*innen zu identifizieren, die prädisponiert sind, eine solche klinische Symptomatik zu entwickeln. Aufgrund dieser Ergebnisse sind routinemäßige MRT-Untersuchungen im Rahmen der klinischen Standardversorgung von NF1 Patient*innen durchaus sinnvoll.

Ein Zusammenhang zwischen einer bestimmten genetischen Mutation und spinalen Deformitäten oder klinischer Symptomatik konnte im hier untersuchten NF1 Kollektiv nicht

festgestellt werden. Weder zeigte eines der untersuchten Merkmale eine Assoziation mit einer bestimmten Mutation des *NF1*-Gens, noch zeigte eine bestimmte Mutation ein besonders hohes Vorkommen von spinalen Deformitäten. Anhand der genetischen Mutation bei *NF1* Patient*innen lassen sich somit die Schwere oder der Verlauf der Erkrankung nicht vorhersehen. Wie einleitend bereits erwähnt, zeigten aber andere Studien, auch an kleineren Kollektiven, dass gewisse Zusammenhänge und somit eine Assoziation zwischen Genotyp und Phänotyp bestehen könnten (De Raedt *et al.*, 2003; Rojnueangnit *et al.*, 2015; Ruggieri *et al.*, 2015; Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2017; Upadhyaya *et al.*, 2007; Büki *et al.*, 2021; Well *et al.*, 2021). Die Durchführung weiterer Studien in diesem Feld wäre daher sinnvoll und würde vermutlich für Klarheit sorgen.

Diese Arbeit besitzt einige Limitationen. Die Vermessung der Skoliose erfolgte anhand von Bildern von liegenden Patient*innen. Messungen von Skoliose an liegenden Patient*innen können durch die fehlende Schwerkraft zu einer Unterschätzung des Cobb-Winkels führen (Brink *et al.*, 2017). Daher besteht die Möglichkeit, dass die Prävalenz der Skoliosen in den hier untersuchten Kollektiven unterschätzt worden ist. Brink *et al.* (2017) konnten jedoch zeigen, dass trotz der unterschiedlichen Körperpositionierung eine Skoliose suffizient erfasst werden kann. Des Weiteren wurde die Diagnose der Neurofibrome ausschließlich auf Basis der charakteristischen Merkmale in der MRT gestellt. Eine histologische Bestätigung der Tumore wurde nicht durchgeführt.

Die Größe des untersuchten *NF1* Kollektivs, auch wenn dies im Vergleich zur vorhandenen Literatur als groß anzusehen ist, ist limitiert. Dadurch waren die Subgruppen relativ klein. Auch lagen die Resultate der genetischen Untersuchung für nur einen Teil der *NF1* Patient*innen vor. Größere Studien wären nötig, um Assoziationen zwischen genetischen Mutationen und spinalen Deformitäten zu identifizieren, wie sie zum Teil aber auch schon in kleineren Kollektiven identifiziert werden konnten (Upadhyaya *et al.*, 2007; Ruggieri *et al.*, 2015).

Anhand dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass in einem repräsentativen Kollektiv von *NF1* Patient*innen, neben den typischen und namensgebenden Neurofibromen, auch spinale Deformitäten einen relevanten Aspekt dieser multifaktoriellen Erkrankung darstellen. Spinale Deformitäten treten im Rahmen der *NF1* häufig auf, können gemeinsam auftreten und sich potenziell gegenseitig beeinflussen. Dies kann klinische Konsequenzen für die Patient*innen haben. Das Bewusstsein über mögliche Symptome und gemeinsames Auftreten der spinalen Deformitäten kann hilfreich in der Verbesserung von Prävention und Therapie von betroffenen Patient*innen sein.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde ein für die allgemeine NF1 Population repräsentatives Kollektiv aus 275 Patient*innen mit der Diagnose NF1 auf spinale Veränderungen anhand von MRT-Sequenzen retrospektiv untersucht. Das Vorkommen und der Schweregrad dieser Veränderungen wurde erfasst und mit einem alters- und geschlechtsangepassten ausgewählten Kontrollkollektiv aus 262 Patient*innen ohne NF1 verglichen. Eine Mutationsanalyse des *NF1*-Gens lag bei 235 NF1 Patient*innen vor. Assoziationen zwischen spinalen Deformitäten, klinischen Symptomen und Genotyp wurden durch binäre logistische Regressionsanalysen untersucht.

Es zeigte sich, dass die Prävalenz aller untersuchten spinalen Deformitäten bei NF1 Patient*innen höher als im Kontrollkollektiv war: Skoliose (NF1 46,9% vs Kontrolle 5%), Meningozele (NF1 5,1% vs Kontrolle 0%), Syringomyelie (NF1 3,6% vs Kontrolle 3,1%), durale Ektasie (NF1 44,7% vs Kontrolle 23,3% nach Ahn et al.; NF1 85,5% vs Kontrolle 61,8% nach Oosterhof et al.), Erweiterung der Foramina intervertebralia, neuroforaminale Tumore (NF1 39,6% vs Kontrolle 0%), spinale Tumore (NF1 12,7% vs Kontrolle 3,8%), Scalloping der Wirbelkörper (NF1 18,5% vs Kontrolle 4,2% nach Fattori et al.), Sinterungsfrakturen (NF1 6,9% vs Kontrolle 2,3%) und Herniationen der Bandscheiben (NF1 27,6% vs Kontrolle 23,7%). Signifikant häufiger im NF1 Kollektiv waren Skoliosen, Meningozelen, durale Ektasien, spinale sowie neuroforaminale Raumforderungen und posteriores Scalloping der Wirbelkörper vorhanden.

Des Weiteren wurde ein Einfluss von Scalloping auf die Entwicklung einer Skoliose (OR 3,01; $p=0,002$), Meningozele (OR 7,7; $p=0,001$) und neuroforaminaler Tumore (OR 2,89; $p=0,002$) beobachtet. Patient*innen mit einer Skoliose (OR 3,13; $p=0,002$), Meningozele (OR 7,63; $p=0,001$) oder neuroforaminalen Tumoren (OR 2,96; $p=0,002$) hatten signifikant höhere Odds-Ratios für die Entwicklung von Scalloping. Neuroforaminale Tumore beeinflussten signifikant das Vorkommen duraler Ektasien nach Ahn et al. (OR 1,93; $p=0,011$), aber nicht nach Oosterhof et al. (OR 1,16; $p=0,69$). Insgesamt waren 23,3% der untersuchten NF1 Patient*innen symptomatisch. Rückenschmerzen und motorische Ausfälle waren mit neuroforaminalen Tumoren, spinalen Tumoren und Scalloping assoziiert (alle $p < 0,05$). Spezifische Mutationen des *NF1*-Gens hatten keinen relevanten Einfluss auf die Entwicklung von spinalen Deformitäten.

Diese Erkenntnisse können hilfreich für die Verbesserung der klinischen Versorgung von NF1 Patient*innen sein, indem sie ein Bewusstsein für die Prävalenz und das gemeinsame Auftreten von spinalen Deformitäten und der damit verbundenen Symptome schaffen.

Weitere Anmerkung: Ein Teil dieser Arbeit beruht auf Daten, die zugleich unter Mitarbeit von Anna Careddu unter dem folgenden Titel publiziert wurden: „Phenotyping spinal abnormalities in patients with Neurofibromatosis type 1 using whole-body MRI“, Scientific Reports, 11 (1) (Well *et al.*, 2021).

6 Summary

In this study, a collective of 275 patients with the diagnosis NF1, representative for the general NF1 population, was retrospectively examined for spinal deformities using MRI images. The prevalence and severity of these changes were recorded and compared with a selected control group of 262 subjects without NF1. A mutation analysis of the *NF1* gene was performed in 235 NF1 patients. Associations between spinal deformities, clinical symptoms and genotype were examined by binary logistic regression analysis.

The prevalence of all examined spinal deformities was higher in NF1 patients than in the control group: scoliosis (NF1 46.9% vs control 5%), meningocele (NF1 5.1% vs control 0%), syringomyelia (NF1 3.6% vs control 3.1%), dural ectasia (NF1 44.7% vs control 23.3% by Ahn et al.; NF1 85.5% vs control 61.8% by Oosterhof et al.), widening of nerve root sleeves, neuroforaminal tumors (NF1 39.6% vs control 0%), spinal tumors (NF1 12.7% vs control 3.8%), scalloping of the vertebral bodies (NF1 18.5% vs control 4.2% by Fattori et al.), vertebral compression fractures (NF1 6.9% vs control 2.3%) and herniation of the intervertebral discs (NF1 27.6% vs control 23.7%). Scoliosis, meningocele, dural ectasia, spinal and neuroforaminal tumors and scalloping were significantly more common in the NF1 collective.

Furthermore, an influence of scalloping on the development of scoliosis (OR 3.01; $p=0.002$), meningocele (OR 7.7; $p=0.001$) and neuroforaminal tumors (OR 2.89; $p=0.002$) was observed. Patients with scoliosis (OR 3.13; $p=0.002$), meningocele (OR 7.63; $p=0.001$) or neuroforaminal tumors (OR 2.96; $p=0.002$) had significantly higher odds ratios for the development of scalloping. Neuroforaminal tumors significantly influenced the incidence of dural ectasia according to Ahn et al. (OR 1.93; $p=0.011$), but not according to Oosterhof et al. (OR 1.16; $p=0.69$). A total of 23.3% of the NF1 patients examined were symptomatic. Back pain and motor failure were associated with neuroforaminal tumors, spinal tumors, and scalloping (all $p < 0.05$). Specific mutations of the *NF1* gene had no relevant influence on the development of spinal deformities.

These findings can be helpful in improving the clinical care of NF1 patients by creating awareness of the prevalence and coexistence of spinal deformities and associated symptoms.

Additional note: Parts of this thesis are based on data published with the collaboration of Anna Careddu under the following title: Phenotyping spinal abnormalities in patients with Neurofibromatosis type 1 using whole-body MRI. Scientific Reports, 11 (1) (Well et al., 2021).

7 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1:	REVIDIERTE DIAGNOSEKRITERIEN FÜR NF1. AUS LEGIUS ET AL., 2021: „REVISED DIAGNOSTIC CRITERIA FOR NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 AND LEGIUS-SYNDROME: AN INTERNATIONAL CONSENSUS RECOMMENDATION“.....	9
TABELLE 2:	MERKMALE DER DYSTROPHISCHEN SKOLIOSE ADAPTIERT AUS CRAWFORD AND HERRERA-SOTO, 2007: „SCOLIOSIS ASSOCIATED WITH NEUROFIBROMATOSIS“.....	17
TABELLE 3:	STUDIENKOLLEKTIVE UND SUBGRUPPEN NACH ALTER UND GESCHLECHT.....	34
TABELLE 4:	UNTERSUCHTE MERKMALE.....	36
TABELLE 5:	GENETISCHE SUBGRUPPEN IM NF1 KOLLEKTIV.....	50
TABELLE 6:	VERGLEICH DER PRÄVALENZEN VON SKOLIOSEN IN NF1 UND KONTROLLKOLLEKTIV UND RELATIVE P-WERTE.....	52
TABELLE 7:	LOKALISATION UND KONVEXITÄTSRICHTUNG DER SKOLIOSEN IN NF1 UND KONTROLLKOLLEKTIV.....	53
TABELLE 8:	MENINGOZELEN IN NF1 KOLLEKTIV UND KONTROLLKOLLEKTIV UND P-WERTE IM VERGLEICH.....	54
TABELLE 9:	LOKALISATION DER MENINGOZELEN IM NF1 KOLLEKTIV.....	54
TABELLE 10:	SYRINGOMYELIE IN NF1 UND KONTROLLKOLLEKTIV UND P-WERTE IM VERGLEICH.....	55
TABELLE 11:	LOKALISATION DER SYRINGOMYELIEN IN NF1 UND KONTROLLKOLLEKTIV.....	56
TABELLE 12:	AUFTRETEN EINER DURALEN EKTASIE (GEMESSEN MIT DER METHODE VON AHN ET AL.) INNERHALB DES NF1 KOLLEKTIVS UND DES KONTROLLKOLLEKTIVS NACH GESCHLECHT UND ALTER UND IM VERGLEICH DER STUDIENKOLLEKTIVE MIT RELATIVEN P-WERTEN.....	57
TABELLE 13:	AUFTRETEN EINER DURALEN EKTASIE (GEMESSEN MIT DER METHODE VON OOSTERHOF ET AL.) INNERHALB DES NF1 KOLLEKTIVS AUF DEN WIRBELKÖRPERN L1 BIS S1 UND VERGLEICH NACH GESCHLECHT UND ALTER MIT RELATIVEN P-WERTEN.....	58
TABELLE 14:	AUFTRETEN EINER DURALEN EKTASIE (GEMESSEN MIT DER METHODEN VON OOSTERHOF ET AL.) INNERHALB DES KONTROLLKOLLEKTIVS AUF DEN WIRBELKÖRPERN L1 BIS S1 UND VERGLEICH NACH GESCHLECHT UND ALTER MIT RELATIVEN P-WERTEN.....	58
TABELLE 15:	VERGLEICH IM AUFTRETEN EINER DURALEN EKTASIE (GEMESSEN MIT DER METHODE VON OOSTERHOF ET AL.) ZWISCHEN NF1 UND KONTROLLKOLLEKTIV AUF DEN WIRBELKÖRPERN L1 BIS S1 NACH GESCHLECHT UND ALTER MIT RELATIVEN P-WERTEN.....	59
TABELLE 16:	VORKOMMEN EINER DURALEN EKTASIE IM NF1 KOLLEKTIV, METHODEN NACH AHN ET AL. UND OOSTERHOF ET AL. IM VERGLEICH.....	60
TABELLE 17:	VORKOMMEN EINER DURALEN EKTASIE IM KONTROLLKOLLEKTIV, METHODEN NACH AHN ET AL. UND OOSTERHOF ET AL. IM VERGLEICH.....	60
TABELLE 18:	DURCHMESSER DER FORAMINA INTERVERTEBRALIA AUF HÖHE DER WIRBELKÖRPER L1 BIS S1 MIT MINIMUM-, MAXIMUM- UND DURCHSCHNITTSWERTEN IN MM UND P-WERTEN NACH GESCHLECHT UND ALTER IM VERGLEICH ZWISCHEN DEN ZWEI STUDIENKOLLEKTIVEN.....	61
TABELLE 19:	FORAMINA INTERVERTEBRALIA AUF HÖHE L1-S1 MIT MITTELWERTEN IN MM UND P-WERTEN IM VERGLEICH NACH GESCHLECHT INNERHALB DER ZWEI STUDIENKOLLEKTIVEN.....	61
TABELLE 20:	FORAMINA INTERVERTEBRALIA AUF DEN WIRBELKÖRPERN L1-S1 MIT MITTELWERTEN IN MM UND P-WERTEN IM VERGLEICH NACH ALTERSGRUPPEN INNERHALB DER STUDIENKOLLEKTIVEN.....	62
TABELLE 21:	AUFTRETEN SPINALER RAUMFORDERUNGEN IN NF1 KOLLEKTIV UND KONTROLLKOLLEKTIV UND P-WERTE IM VERGLEICH.....	63
TABELLE 22:	LOKALISATION DER SPINALEN RAUMFORDERUNGEN IN NF1 KOLLEKTIV UND KONTROLLKOLLEKTIV.....	63
TABELLE 23:	AUFTRETEN NEUROFORAMINALER RAUMFORDERUNGEN IN NF1 UND KONTROLLKOLLEKTIV UND RELATIVE P-WERTE.....	64
TABELLE 24:	LOKALISATION DER NEUROFORAMINALEN RAUMFORDERUNGEN IM NF1 KOLLEKTIV.....	64
TABELLE 25:	SCALOPING-DIFFERENZ AUF HÖHE DER WIRBELKÖRPER L1 BIS S1 MIT DURCHSCHNITTSWERTEN IN MM UND P-WERTEN NACH GESCHLECHT UND ALTER IM VERGLEICH ZWISCHEN DEN STUDIENKOLLEKTIVEN (KO=KONTROLLE).....	65
TABELLE 26:	SCALOPING-DIFFERENZ AUF DEN WIRBELKÖRPERN L1 BIS S1 MIT MITTELWERTEN IN MM UND P-WERTEN IM VERGLEICH NACH GESCHLECHT INNERHALB DER STUDIENKOLLEKTIVEN.....	66
TABELLE 27:	SCALOPING-DIFFERENZ AUF DEN WIRBELKÖRPERN L1-S1 MIT MITTELWERTEN IN MM UND P-WERTEN IM VERGLEICH NACH ALTERSGRUPPEN INNERHALB DER STUDIENKOLLEKTIVEN.....	66
TABELLE 28:	AUFTRETEN EINER DURALEN EKTASIE UND SCALOPING (GEMESSEN MIT DER METHODEN VON FATTORI ET AL.) INNERHALB DES NF1 KOLLEKTIVS UND DES KONTROLLKOLLEKTIVS NACH GESCHLECHT UND ALTER UND IM VERGLEICH DER STUDIENKOLLEKTIVEN MIT RELATIVEN P-WERTEN.....	67

TABELLE 29: SINTERUNGSFRAKTUREN IN NF1 KOLLEKTIV UND KONTROLLKOLLEKTIV UND P-WERTE IM VERGLEICH.....	68
TABELLE 30: LOKALISATION DER GESINTERTEN WIRBELKÖRPER IN NF1 UND KONTROLLKOLLEKTIV.	68
TABELLE 31: HERNIATIONEN DER BANDSCHEIBEN IN NF1 UND KONTROLLKOLLEKTIV UND RELATIVE P-WERTE.	69
TABELLE 32: LOKALISATION DER HERNIATIONEN DER BANDSCHEIBEN IN NF1 UND KONTROLLKOLLEKTIV.	69
TABELLE 33: SPINALE DEFORMITÄTEN IN NF1 KOLLEKTIV UND KONTROLLKOLLEKTIV.....	70
TABELLE 34: PRÄVALENZ DER KLINISCHEN SYMPTOMEN IM NF1 KOLLEKTIV.	72
TABELLE 35: KLINISCHE SYMPTOME IM NF1 KOLLEKTIV.	72
TABELLE 36: EINFLUSS DER SPINALEN DEFORMITÄTEN AUF DIE KLINISCHE SYMPTOMATIK DER NF1 PATIENT*INNEN MIT RESPEKTIVEN ODDS-RATIOS UND P-WERTE (SCHMERZ, MOTORISCHER AUSFALL UND SENSIBLER AUSFALL REPRÄSENTIEREN JEWEILS DIE ABHÄNGIGE VARIABLE).....	73
TABELLE 37: SPINALE DEFORMITÄTEN IN DEN SUBGRUPPEN NACH GENETISCHER MUTATION.	74
TABELLE 38: DURCHMESSER DER FORAMINA INTERVERTEBRALIA AUF HÖHE L1-S1 MIT MITTELWERTEN IN MM UND P-WERTEN IM VERGLEICH ZWISCHEN GENETIKGRUPPEN INNERHALB DES NF1 KOLLEKTIVS.....	75
TABELLE 39: SCALOPING-DIFFERENZ NACH HABERMANN ET AL. AUF DEN WIRBELKÖRPERN L1-S1 MIT MITTELWERTEN IN MM UND P-WERTEN IM VERGLEICH ZWISCHEN GENETIKGRUPPEN INNERHALB DES NF1 KOLLEKTIVS.	76
TABELLE 40: PRÄVALENZ DER KLINISCHEN SYMPTOME IM NF1 KOLLEKTIV UND GENETISCHE MUTATION DES NF1-GENS.	77
TABELLE 41: PRÄVALENZ DER KLINISCHEN SYMPTOME IM NF1 KOLLEKTIV UND GENETISCHE MUTATION DES NF1-GENS MIT ODDS-RATIO UND P-WERTEN.	77

8 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES RAS-SIGNALWEGS. IM GESUNDEN ZUSTAND HEMMT NEUROFIBROMIN DIE AKTIVIERUNG VON RAS UND DESSEN SIGNALWEG. SOMIT SORGT ES FÜR EINE REGULATION DER ZELLPROLIFERATION (RICCARDI ET AL., 2020).....	13
ABBILDUNG 2: T2-GEWICHTETE MRT-AUFNAHME MIT FETTSÄTTIGUNG EINES 35 JAHRE ALTEN PATIENTEN MIT NF1 IN KORONALER SCHICHTFÜHRUNG. DARGESTELLT IST EINE LINKSKONVEXE SKOLIOSE IM BEREICH DER THORAKALEN UND LUMBALEN WIRBELSÄULE, VON TH9 BIS L5. MESSUNG DES COBB-WINKELS ZWISCHEN DEN ENDWIRBELN DER KURVE (WEIßE LINIEN ENTLANG DER OBEREN UND UNTEREN ENDPLATTE DER ENDWIRBEL). ES SIND MEHRERE NEUROFORAMINALE RAUMFORDERUNGEN ZU ERKENNEN, FÜNF SIND BEISPIELHAFT MIT PFEILEN MARKIERT.	37
ABBILDUNG 3: T2-GEWICHTETE MRT-AUFNAHMEN EINER 47 JAHRE ALTEN PATIENTIN MIT NF1 IN KORONALER (A) UND AXIALER (B) SCHICHTFÜHRUNG. DARGESTELLT IST EINE MENINGOZELE (PFEIL), DIE SICH AUF HÖHE VON TH3 DURCH DAS ERWEITERTE NEUROFORAMEN (PFEILKOPF) AUSBREITET UND SICH BIS AUF HÖHE VON TH6 AUSDEHNT.	38
ABBILDUNG 4: T2-GEWICHTETE MRT-AUFNAHME EINER 10 JAHRE ALTEN PATIENTIN MIT NF1 IN SAGITTALER SCHICHTFÜHRUNG. DARGESTELLT IST EINE SYRINGOMYELIE DES THORAKALEN MYELONS (PFEILE).....	39
ABBILDUNG 5: T2-GEWICHTETE MRT-AUFNAHME EINER 25 JAHRE ALTEN PATIENTIN MIT NF1 IN SAGITTALER (A) UND AXIALER (B) SCHICHTFÜHRUNG. DARGESTELLT IST EINE DURALE EKTASIE (PFEIL) MIT SCALLOPING DER LUMBALEN WIRBELKÖRPER (PFEILKÖPFE). AUßERDEM IST IN A EINE SPINALE RAUMFORDERUNG ZU SEHEN (STERN).....	40
ABBILDUNG 6: T2-GEWICHTETE MRT-AUFNAHME EINES 16 JAHRE ALTEN PATIENTEN MIT NF1 IN SAGITTALER (A) UND AXIALER (B) SCHICHTFÜHRUNG. DARGESTELLT IST DIE MESSUNG DER DURASACK-RATIO NACH OOSTERHOF ET AL. AM WIRBELKÖRPER L2 (WEIßER STRICH: MITTLERE TIEFE DES WIRBELKÖRPERS; SCHWARZER STRICH: WEITE DES DURASACKS). DIE MESSUNG ERFOLGTE IMMER AUF DER MITTE DER WIRBELKÖRPER: DAFÜR ERFOLGTE GLEICHZEITIG DIE KONTROLLE AUF DER AXIALEN AUFNAHME (WEIßE HILFSLINIE IN B).....	41
ABBILDUNG 7: T2-GEWICHTETE MRT-AUFNAHME EINER 43 JAHRE ALTEN PATIENTIN MIT NF1 IN SAGITTALER (A) UND AXIALER (B UND C) SCHICHTFÜHRUNG. DARGESTELLT SIND DIE FORAMINA INTERVERTEBRALIA UND DEREN MESSUNG AUF L1 (B) UND L2 (C). IN A WIRD DIE MESSUNG AUF DER LINKEN SEITE DARGESTELLT, IN B UND C AUF BEIDEN SEITEN (WEIßE STRICHE).....	42
ABBILDUNG 8: T2-GEWICHTETE MRT-AUFNAHME EINER 43 JAHRE ALTEN PATIENTIN MIT NF1 IN KORONALER SCHICHTFÜHRUNG (A) UND NICHT FETTSUPPRIMIERTEN T2-GEWICHTETEN MRT-AUFNAHMEN DER SELBEN PATIENTIN IN AXIALER SCHICHTFÜHRUNG (B, C UND D). AUF DER KORONALEN ANSICHT SIND NEUROFORAMINALE RAUMFORDERUNGEN ENTLANG DER GESAMTEN WIRBELSÄULE DARGESTELLT (PFEILE). AUF DEN AXIALEN BILDERN SIND JEWEILS DREI BEISPIELE AUS DER LUMBALEN WIRBELSÄULE (PFEILKÖPFE).	43
ABBILDUNG 9: T2-GEWICHTETE MRT-AUFNAHMEN EINER 25 JAHRE ALTEN PATIENTIN MIT NF1 IN SAGITTALER (A) UND AXIALER (B UND C) SCHICHTFÜHRUNG. DARGESTELLT SIND SPINALE RAUMFORDERUNGEN AUF HÖHE L1-L3 (PFEILE). AUßERDEM IST DIE CAUDA EQUINA ZU SEHEN (PFEILKOPF IN B UND C).....	44
ABBILDUNG 10: T2-GEWICHTETE MRT-AUFNAHMEN EINES 16 JAHRE ALTEN PATIENTEN MIT NF1 IN SAGITTALER (A) UND AXIALER (B) SCHICHTFÜHRUNG. DARGESTELLT IST DIE MESSUNG DER SCALLOPING-DIFFERENZ NACH HABERMANN ET AL. BEISPIELHAFT AM WIRBELKÖRPER L2 (WEIßE STRICHE MARKIEREN DIE KRANIALE, MITTLERE UND KAUDALE TIEFE DES WIRBELKÖRPERS). DIE MESSUNG ERFOLGTE IMMER AUF DER MITTE DER WIRBELKÖRPER: DAFÜR ERFOLGTE GLEICHZEITIG DIE KONTROLLE AUF DER AXIALEN AUFNAHME (WEIßE HILFSLINIE IN B).....	45
ABBILDUNG 11: T2-GEWICHTETE MRT-AUFNAHME EINES 39 JAHRE ALTEN PATIENTEN MIT NF1 IN SAGITTALER SCHICHTFÜHRUNG. DARGESTELLT IST EINE SINTERUNGSFRAKTUR DES WIRBELKÖRPERS TH9 (PFEIL).	47
ABBILDUNG 12: T2-GEWICHTETE MRT-AUFNAHME EINES 46 JAHRE ALTEN PATIENTEN MIT NF1 IN SAGITTALER SCHICHTFÜHRUNG. DARGESTELLT IST EIN SCHMORL-KNÖTCHEN DER OBEREN DECKPLATTE DES WIRBELKÖRPERS TH5 (PFEIL).	48
ABBILDUNG 13: T2-GEWICHTETE MRT-AUFNAHMEN EINER 32 JAHRE ALTEN PATIENTIN MIT NF1 IN KORONALER (A) UND AXIALER (B) SCHICHTFÜHRUNG. DARGESTELLT IST EINE LINKSKONVEXE SKOLIOSE IM BEREICH DER LUMBALEN WIRBELSÄULE VON L1 BIS L5. AUF DER KONVEXEN SEITE DER SKOLIOSE BEFINDET SICH EINE MENINGOZELE (PFEIL).....	53
ABBILDUNG 14: ERGEBNISSE DER BINÄREN LOGISTISCHEN REGRESSIONSANALYSE IN DER UNTERSUCHUNG AUF GEGENSEITIGEN EINFLUSS VON SKOLIOSEN, SCALLOPING, DURALER EKTASIE, MENINGOZELEN UND NEUROFORAMINALEN RAUMFORDERUNGEN.....	71

9 Literaturverzeichnis

1. Abbas, J., Hamoud, K., Peled, N., Hershkovitz, I. (2018) 'Lumbar Schmorl's nodes and their correlation with spine configuration and degeneration', *BioMed Research International*, 2018(1). doi: 10.1155/2018/1574020.
2. Ahn, N. U., Sponseller, P. D., Ahn, U. M., Nallamshetty, L., Rose, P. S., Buchowski, J. M., Garrett, E. S., Kuszyk, B. S., Fishmann, E. K., Zinreich, S. J. (2000) 'Dural ectasia in the Marfan syndrome: MR and CT findings and criteria', *Genetics in Medicine*, 2(3), pp. 173–179. doi: 10.1097/00125817-200005000-00003.
3. Alexandru, D. and So, W. (2012) 'Current Evaluation and Management of Vertebral Compression Fractures', *Current Geriatrics Reports*, 7(4), pp. 288–295. doi: 10.1007/s13670-018-0268-7.
4. Alwan, S., Tredwell, S. J. and Friedman, J. M. (2005) 'Is osseous dysplasia a primary feature of neurofibromatosis 1 (NF1)?', *Clinical Genetics*, 67(5), pp. 378–390. doi: 10.1111/j.1399-0004.2005.00410.x.
5. De Andrade, G. C., Braga, O. P., Hisatugo, M. K., Neto, M. A. P., Succi, E., Braga, F. M. (2003) 'Giant intrathoracic meningoceles associated with cutaneous neurofibromatosis type 1: Case report', *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 61(3 A), pp. 677–681. doi: 10.1590/S0004-282X2003000400029.
6. Antônio, J. R., Goloni-Bertollo, E. M. and Trídico, L. A. (2013) 'Neurofibromatosis: chronological history and current issues', *Anais brasileiros de dermatologia*, 88(3), pp. 329–43. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132125.
7. Biesecker, L. (2006) 'The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management', *European Journal of Human Genetics* 14, pp. 1151–1157. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201638.
8. Brink, R. C., Colo, D., Schlösser, T. P. C., Vincken, K. L., Van Stralen, M., Hui, S. C. N., Shi, L., Chu, W. C. W., Cheng, J. C. Y., Castelein, R. M. (2017) 'Upright, prone, and supine spinal morphology and alignment in adolescent idiopathic scoliosis', *Scoliosis and Spinal Disorders*, 12(6), pp. 1–8. doi: 10.1186/s13013-017-0111-5.
9. Büki, G., Zsigmond, A., Czakó, M., Szalai, R., Antal, G., Farkas, V., Fekete, G., Nagy, D., Széll, M., Tihanyi, M., Melegh, B., Hadzsiev, K., Bene, J. (2021) 'Genotype-Phenotype Associations in Patients With Type-1, Type-2, and Atypical NF1 Microdeletions', *Frontiers in Genetics*, 12(June), pp. 1–17. doi: 10.3389/fgene.2021.673025.
10. Cakmur, R., Fadiloglu, S. and Pirnar, T. (1997) 'Unusual association of neurofibromatosis type 1 and idiopathic syringomyelia-bulbia-pontia', *European Journal of Neurology*, 4(1), pp. 303–306.
11. Calvert, P. T., Edgar, M. A. and Webb, P. J. (1989) 'Scoliosis in Neurofibromatosis', *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 71(Br), pp. 246–251.
12. Carey, J. C. and Viskochil, D. H. (1999) 'Neurofibromatosis Type 1: A Model Condition for the Study of the Molecular Basis of Variable Expressivity in Human Disorders', *American Journal of Medical Genetics*, 89, pp. 7–13.
13. Carrillo-Pérez, D. L., De la Mora, H., Cosme-Labarthe, J., Chiquete, E. (2014) 'Neurofibromatosis type 1 and spinal tumor with holocord syringomyelia: A case illustration Carrillo-Pérez', *Revista Mexicana de Neurociencia*, 15(4), pp. 234–238.
14. Casselman, E. S. and Mandell, G. A. (1979) 'Vertebral Scalloping in Neurofibromatosis 1', *Pediatric Radiology*, 131, pp. 89–94. Available at: <http://pubs.rsna.org.ezproxyhost.library.tmc.edu/doi/pdf/10.1148/131.1.89>.

15. Cobb, J. (1948) 'Outline for the study of scoliosis', *The Journal of bone and joint surgery. American Volume*, 5, pp. 261–275
16. Crawford, A. H. and Herrera-Soto, J. (2007) 'Scoliosis associated with neurofibromatosis', *Orthopedic Clinics of North America*, 38(4), pp. 553–562. doi: 10.1016/j.ocl.2007.03.008.
17. Crawford, A. H. and Schorry, E. K. (1999) 'Neurofibromatosis in children: the role of the orthopaedist.', *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 7(4), pp. 217–230. doi: 10.5435/00124635-199907000-00002.
18. Dar, G., Masharawi, Y., Peleg, S., Steinberg, N., May, H., Medlej, B., Peled, N., Hershkovitz, I. (2010) 'Schmorl's nodes distribution in the human spine and its possible etiology', *European Spine Journal*, 19(4), pp. 670–675. doi: 10.1007/s00586-009-1238-8.
19. Demehri, S., Belzberg, A., Blakeley, J., Fayad, L. M. (2014) 'Conventional and functional MR Imaging of peripheral nerve sheath tumors: initial experience', *American Journal of Neuroradiology*, 35, pp. 1615–1620. doi: 10.3174/ajnr.A3910.
20. Durrani, A. A., Crawford, A. H., Chouhdry, S. N., Saifuddin, A., Morley, T. R. (2000) 'Modulation of spinal deformities in patients with neurofibromatosis type 1', *Spine*, 25(1), pp. 69–75. doi: 10.1097/00007632-200001010-00013.
21. Elefteriou, F., Kolanczyk, M., Schindeler, A., Viskochil, D. H., Hock, J. M., Schorry, E. K., Crawford, A. H., Friedman, J. M., Little, D., Peltonen, J., Carey, J. C., Feldman, D., Yu, X., Armstrong, L., Birch, P., Kendler, D. L., Mundlos, S., Yang, F. C., Agiostratidou, G., Hunter-Schaedle, K., Stevenson, D. A. (2009) 'Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: Approaches to therapeutic options', *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 149(10), pp. 2327–2338. doi: 10.1002/ajmg.a.33045.
22. Evans, D. G. R., Huson, S. M., Birch, J. M. (2012) 'Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1', *Journal of medical genetics*, 39(5), pp. 311–4. doi: 10.1136/jmg.39.5.311.
23. Fadzani, M. and Bettany-Saltikov, J. (2017) 'Etiological theories of adolescent idiopathic scoliosis: past and present', *The open orthopaedics Journal*, 11, pp. 1466–1489. doi: 10.2174/1874325001711011466.
24. Farschtschi, S., Mautner, V. F., Lawson McLean, A. C., Schulz, A., Friedrich, R., Rosahl, S. K. (2020) 'The Neurofibromatoses', *Deutsches Ärzteblatt International*, 117, pp. 354–360. doi: 10.1002/9781444345384.ch128.
25. Fattori, R., Anienaber, C., Descovich, B., Ambrosetto, P., Bacchi Reggiani, L., Pepe, G., Kaufmann, U., Negrini, E., Von Kodolitsch, Y., Gensini, G. F. (1999) 'Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome', *Lancet*, 354(9182), pp. 910–913. doi: 10.1016/S0140-6736(98)12448-0.
26. Feldman, D. S., Jordan, C., Fonseca, L. (2010) 'Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis type 1', *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 18(6), pp. 346–357. doi: 10.5435/00124635-201006000-00007.
27. Ferner, R. E. and Gutmann, D. H. (2002) 'International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1', *Cancer research*, 62(5), pp. 1573–1577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11894862>.
28. Firth, D. (1993) 'Bias reduction of maximum likelihood estimates', *Biometrika*, 80(1), pp. 27–38.
29. Friedman, J. M. and Birch, P. H. (1997) 'Type 1 neurofibromatosis: A descriptive

- analysis of the disorder in 1,728 patients', *American Journal of Medical Genetics*, 70(2), pp. 138–143. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19970516)70:2<138::AID-AJMG7>3.0.CO;2-U.
30. Gardner, W. J. (1965) 'Hydrodynamic Mechanism of Syringomyelia: Its Relationship To Myelocele', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 28, pp. 247–259. doi: 10.1136/jnnp.28.3.247.
 31. Genant, H. K., Wu, C. Y., Van Kuijk, C., Nevitt, M. C. (1993) 'Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique', *Journal of Bone and Mineral Research*, 8(9), pp. 1137–1148. doi: 10.1002/jbmr.5650080915.
 32. Gross, A. M., Wolters, P. L., Dombi, E., Baldwin, A., Whitcomb, P., Fisher, M. J., Weiss, B., Kim, A., Bornhorst, M., Shah, A. C., Martin, S., Roderick, M. C., Pichard, D. C., Carbonell, A., Scott, M. P., Therrien, J., , Kapustina, O., Heisey, K., Clapp, W., Zhang, C., Peer, C. J., Figg, W. D., Smith, M., Glod, J., Blakeley, J. O., Steinberg, S. M., Venzon, D. J., Doyle, L. A., Widemann, B. C. (2020) 'Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas', *The New England Journal of Medicine*, 382(15), pp. 1430-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1912735.
 33. Gupta, N., Dwivedi, A., Patel, P., Gupta, S. (2014) 'Dural ectasia', *Indian Journal of Anaesthesia*, 58(2), pp. 199–201. doi: 10.4103/0019-5049.130829.
 34. Gutmann, D. H., Fernen, R. E., Listernick, R. H., Korf, B. R., Wolters, P. L., Johnson, K. J. (2017) 'Neurofibromatosis type 1', *Nature Reviews Disease Primers*, 3, pp. 1–18. doi: 10.1038/nrdp.2017.4.
 35. Habermann, C. R., Weiss, F., Schoder, V., Cramer, M. C., Kemper, J., Wittkugel, O., Adam, G. (2005) 'MR evaluation of dural ectasia in Marfan syndrome: reassessment of the established criteria in children, adolescents, and young adults', *Radiology*, 234(2), pp. 535–541. doi: 10.1148/radiol.2342031497.
 36. Hirbe, A. C. and Gutmann, D. H. (2014) 'Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care', *The Lancet Neurology*, 13(8), pp. 834–843. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
 37. Huson, S. M., Compston, D. A. S., Clark, P., Harper, P. S. (1989) 'A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity', *Journal of Medical Genetics*, 26(11), pp. 704–711. doi: 10.1136/jmg.26.11.704.
 38. Incecik, F., Ozlem, H., Altunbasak, S. (2013) 'Optic pathway glioma, scoliosis, Chiari type 1 malformation and syringomyelia in a patient with neurofibromatosis type 1', *Journal of Neurosciences in rural practice*, 4(1), pp. 141–143. doi: 10.4103/0976-3147.116473.
 39. Jagannathan, D., Indiran, V., Hithaya, F. (2016) 'Prevalence and clinical relevance of Schmorl's nodes on magnetic resonance imaging in a tertiary hospital in Southern India', *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(5), pp. TC06–TC09. doi: 10.7860/JCDR/2016/19511.7757.
 40. Jaremko, J. L., MacMahon, P. J., Torriani, M., Merker, V. L., Mautner, V. F., Plotkin, S. R., Bredella, M. A. (2012) 'Whole-body MRI in neurofibromatosis: Incidental findings and prevalence of scoliosis', *Skeletal Radiology*, 41(8), pp. 917–923. doi: 10.1007/s00256-011-1333-x.
 41. Jett, K. and Friedman, J. M. (2010) 'Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1', *Genetics in Medicine*, 12(1), pp. 1–11. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181bf15e3.
 42. Kehrer-Sawatzki, H., Mautner, V. F., Cooper, D. N. (2017) 'Emerging genotype–

- phenotype relationships in patients with large NF1 deletions', *Human Genetics*, 136(4), pp. 349–376. doi: 10.1007/s00439-017-1766-y.
43. Khong, P. L., Goh, W. H. S., Wong, V. C. N., Fung, C. W., Ooi, G. C. (2003) 'MR Imaging of spinal tumors in children with neurofibromatosis 1', *American Journal of Roentgenology*, (180), pp. 413–417. doi: 10.2214/ajr.180.2.1800413.
 44. Kluwe, L., Friedrich, R. E., Farschtschi, S. C., Hagel, C., Kehrer-Sawatzki, H., Mautner, V. F. (2020) 'Null phenotype of neurofibromatosis type 1 in a carrier of a heterozygous atypical NF1 deletion due to mosaicism', *Human Mutation*, 41(7), pp. 1226–1231. doi: 10.1002/humu.24022.
 45. Kresak, J. and Walsh, M. (2016) 'Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis', *Journal of Pediatric Genetics*, 05(02), pp. 098–104. doi: 10.1055/s-0036-1579766.
 46. Kwok, E. S. H., Sawatzky, B., Birch, P., Friedman, J. M., Tredwell, S. J. (2002) 'Vertebral scalloping in neurofibromatosis type 1: a quantitative approach', *Canadian Journal of Surgery*, 45(3), pp. 181–184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3686947/>.
 47. Kyere, K. A., Than, K. D., Wang, A. C., Rahman, S. U., Valdivia-Valdivia, J. M., La Marca, F., Park, P. (2012) 'Schmorl's nodes', *European Spine Journal*, 21(11), pp. 2115–2121. doi: 10.1007/s00586-012-2325-9.
 48. Lammert, M., Friedman, J. M., Kluwe, L., Mautner, V. F. (2005) 'Prevalence of neurofibromatosis 1 in german children at elementary school enrollment', *Archives of Dermatological Research*, 141(1), pp. 71–74. doi: 10.1001/archderm.141.1.71.
 49. Lammert, M., Friedman, J. M., Roth, H. J., Friedrich, R. E., Kluwe, L., Atkins, D., Schooler, T., Mautner, V. F. (2006) 'Vitamin D deficiency associated with number of neurofibromas in neurofibromatosis 1', *Journal of medical genetics*, 43(10), pp. 810–813. doi: 10.1136/jmg.2006.041095.
 50. Legendre, C. M., Charpentier-Côté, C., Drouin, R., Bouffard, C. (2011) 'Neurofibromatosis Type 1: Persisting Misidentification of the 'Elephant Man' Disease', *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 24(1), pp. 112–114. doi: <https://doi.org/10.3122/jabfm.2011.01.100219>.
 51. Legendre, C. M., Charpentier-Côté, C., Drouin, R., Bouffard, C. (2011) 'Neurofibromatosis Type 1 and the 'Elephant Man's' Disease: the confusion persists: an ethnographic study', *PLoS One*, 6(2): e16409. doi: 10.1371/journal.pone.0016409.
 52. Legius, E., Messiaen, L., Wolkenstein, P., Pancza, P., Avery, R. A., Berman, Y., Blakeley, J., Babovic-Vuksanovic, D., Cunha, K. S., Ferner, R., Fisher, M. J., Friedman, J. M., Gutmann, D. H., Kehrer-Sawatzki, H., Korf, B. R., Mautner, V. F., Peltonen, S., Rauen, K. A., Riccardi, V., Schorry, E., Stemmer-Rachamimov, A., Stevenson, D. A., Tadini, G., Ullrich, N. J., Viskochil, D., Wimmer, K., Yohay, K., International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC), Huson, S. M., Evans, D. G., Plotkin, S.R. (2021): 'Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius-syndrome: an international consensus recommendation', *Genetics in Medicine*, 23(8), pp. 1506–1513. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5.
 53. Lenchik, L., Rogers, L. F., Delmas, P. D., Genant, H. K. (2004) 'Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists', *American Journal of Roentgenology*, 183(4), pp. 949–958. doi: 10.2214/ajr.183.4.1830949.
 54. Malla, H. P., Park, B. J., Koh, J. S., Jo, D. J. (2016) 'Giant intrathoracic

- meningocele and breast cancer in a neurofibromatosis type I patient', *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 59(6), pp. 650–654. doi: 10.3340/jkns.2016.59.6.650.
55. Mautner, V. F., Hartmann, M., Kluwe, L., Friedrich, R. E., Fünsterer, C. (2006) 'MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1', *Neuroradiology*, 48(3), pp. 160–165. doi: 10.1007/s00234-005-0033-4.
 56. Mautner, V. F., Asuagbor, F. A., Dombi, E., Fünsterer, C., Kluwe, L., Wenzel, R., Widemann, B.C., Friedman, J. M. (2008) 'Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1', *Neuro-Oncology*, 10(4), pp. 593–598. doi: 10.1215/15228517-2008-011.
 57. Meany, H., Dombi, E., Reynolds, J., Whatley, M., Kurwa, A., Tsokos, M., Salzer, W., Gillespie, A., Baldwin, A., Derdak, J., Widemann, B. (2013) '18-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography (FDG- PET) evaluation of nodular lesions in patients with neurofibromatosis type 1 and Plexiform Neurofibromas (PN) or Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST)', *Pediatric Blood and Cancer*, 60(1), pp. 59–64. doi: 10.1002/pbc.24212.18-Fluorodeoxyglucose-Positron.
 58. Van Meerbeeck, S. F. L., Verstraete, K. L., Janssens, S., Mortier, G. (2009) 'Whole body MR imaging in neurofibromatosis type 1', *European Journal of Radiology*, 69(2), pp. 236–242. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.10.024.
 59. Memarpour, R., Tashtoush, B., Issac, L., Gonzalez-Ibarra, F. (2015) 'Syringomyelia with Chiari I Malformation Presenting as Hip Charcot Arthropathy: A Case Report and Literature Review', *Case Reports in Neurological Medicine*, pp. 1–6. doi: 10.1155/2015/487931.
 60. Miles, J., Pennybacker, J., Sheldon, P. (1969) 'Intrathoracic meningocele. Its development and association with neurofibromatosis', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 32(2), pp. 99–110. doi: 10.1136/jnnp.32.2.99.
 61. Mitchell, G. E., Lourie, H., Berne, A. S. (1967) 'The various causes of scalloped vertebrae with notes on their pathogenesis', *Radiology*, 89(1), pp. 67–74. doi: 10.1148/89.1.67.
 62. National Institute of Health Consensus Development Conference (1988) 'Neurofibromatosis. Conference statement', *Archives of Neurology*, (45) pp. 575–578.
 63. Negrini, S., Donzelli, S., Aulisa, A. G., Czaprowski, D., Schreiber, S., De Mauroy, J. C., Diers, H., Grivas, T. B., Knott, P., Kotwicki, T., Lebel, A., Marti, C., Maruyama, T., O'Brien, J., Price, N., Parent, E., Rigo, M., Romano, M., Stikeleather, L., Wynne, J., Zaina, F. (2018) '2016 SOSORT guidelines: Orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth', *Scoliosis and Spinal Disorders*, 13(3), pp. 1–48. doi: 10.1186/s13013-017-0145-8.
 64. Nguyen, R., Dombi, E., Widemann, B. C., Solomon, J., Fuensterer, C., Kluwe, L., Friedman, J. M., Mautner, V. F. (2012) 'Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7(75), pp. 1 –7. doi: 10.1186/1750-1172-7-75.
 65. Nguyen, R., Jett, K., Harris, G. J., Cai, W., Friedman, J. M., Mautner, V. F. (2014) 'Benign whole body tumor volume is a risk factor for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1', *Journal of Neuro-Oncology*, 116, pp. 307–313. doi: 10.1007/s11060-013-1293-1.
 66. Nguyen, R., Dombi, E., Akshintala, S., Baldwin, A., Widemann, B. C. (2015)

- 'Characterization of spinal findings in children and adults with neurofibromatosis type 1 enrolled in a natural history study using magnetic resonance imaging', *Journal of Neuro-Oncology*, 121(1), pp. 209–215. doi: 10.1007/s11060-014-1629-5.
67. Oosterhof, T., Groenink, M., Hulsmans, F. J., Mulder, B. J., Van der Wall, E. E., Smit, R., Hennekam, R. C. (2001) 'Quantitative Assessment of Dural Ectasia as a Marker for Marfan Syndrome', *Radiology*, 220(2), pp. 514–518. doi: 10.1148/radiology.220.2.r01au08514.
 68. Pasmant, E., Vidaud, M., Vidaud, D., Wolkenstein, P. (2012) 'Neuro fi bromatosis type 1: from genotype to phenotype', *Journal of medical genetics*, 49, pp. 483–489. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-100978.
 69. Patel, N. B. and Stacy, G. S. (2012) 'Musculoskeletal manifestations of neurofibromatosis type 1', *American Journal of Roentgenology*, 199(1), pp. 99–106. doi: 10.2214/AJR.11.7811.
 70. Pyeritz, R. E., Fishman, E. K., Bernhardt, B. A., Siegelman, S. S.(1988) 'Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome', *American journal of human genetics*, 43(5), pp. 726–32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1715546/>.
 71. De Raedt, T., Brems, H., Wolkenstein, P., Vidaud, D., Pilotti, S., Perrone, F., Mautner, V. F., Frahm, S., Sciot, R., Legius, E. (2003) 'Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients', *American journal of human genetics*, 72(5), pp. 1288–92. doi: 10.1086/374821.
 72. Rai, S. K. and Rai, P. K. (2015) 'Volume change theory for syringomyelia: A new perspective', *Asian Journal of Neurosurgery*, 10(4), p. 245. doi: 10.4103/1793-5482.162680.
 73. Ramachandran, M., Tsirikos, A. I., Lee, J., Saifuddin, A. (2004) 'Whole-spine magnetic resonance imaging in patients with neurofibromatosis type 1 and spinal deformity', *Journal of Spinal Disorders and Techniques*, 17(6), pp. 483–491. doi: 10.1097/01.bsd.0000133466.97241.50.
 74. Rasmussen, S. A., Yang, Q., Friedman, J. M. (2001) 'Mortality in Neurofibromatosis 1: An Analysis Using U.S. Death Certificates', *American Journal of Human Genetics*, 68, pp. 1110–1118. doi: 10.1086/320121.
 75. Ratner, N. and Miller, S. J. (2015) 'A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor', *Nature reviews cancer*, 15(5), pp. 290–301. doi: 10.1038/nrc3911.A.
 76. Rhodes, S. D., Zhang, W., Yang, D., Yang, H., Chen, S., Wu, X., Li, X., Yang, X., Mohammad, K. S., Guise, T. A., Bergner, A. L., Stevenson, D. A., Yang, F. C., (2015) 'Dystrophic spinal deformities in a neurofibromatosis type 1 murine model', *PLoS ONE*, 10(3), pp. 1–19. doi: 10.1371/journal.pone.0119093.
 77. Riccardi, C., Perrone, L., Napolitano, F., Sampaolo, S., Melone, M. A. B. (2020) 'Understanding the biological activities of vitamin d in type 1 neurofibromatosis: New insights into disease pathogenesis and therapeutic design', *Cancers*, 12(10), pp. 1–44. doi: 10.3390/cancers12102965.
 78. Rodrigues, J. C. L., Mortimer, A. M., Love, S., Renowden, S. A. (2012) 'A rare cause of neural foraminal widening', *Journal of Radiology Case Reports*, 6(12), pp. 1–8. doi: 10.3941/jrcr.v6i12.1236.
 79. Rojnueangnit, K., Xie, J., Gomes, A., Sharp, A., Callens, T., Chen, Y., Liu, Y., Cochran, M., Abbott, M. A., Atkin, J., Babovic-Vuksanovic, D., Barnett, C. P., Crenshaw, M., Bartholomew, D. W., Basel, L., Bellus, G., Ben-Shachar, S., Bialer,

- M. G., Bick, D., Blumberg, B., Cortes, F., David, K. L., Destree, A., Duat-Rodriguez, A., Earl, D., Escobar, L., Eswara, M., Ezquieta, B., Frayling, I. M., Frydman, M., Gardner, K., Gripp, K. W., Hernández-Chico, C., Heyrman, K., Ibrahim, J., Janssens, S., Keena, B. A., Llano-Rivas, I., Leppig, K., McDonald, M., Misra, V. K., Mulbury, J., Narayanan, V., Orenstein, N., Galvin-Parton, P., Pedro, H., Pivnick, E. K., Powell, C. M., Randolph, L., Raskin, S., Rosell, J., Rubin, K., Seashore, M., Schaaf, C. P., Scheuerle, A., Schultz, M., Schorry, E., Schnur, R., Siqueland, E., Tkachuk, A., Tonsgard, J., Upadhyaya, M., Verma, I. C., Wallace, S., Williams, C., Zackai, E., Zonana, J., Lazaro, C., Claes, K., Korf, B., Martin, Y., Legius, E., Messiaen, L. (2015) 'High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p . Arg1809 : Genotype – Phenotype Correlation', *Human Mutation*, 36(11), pp. 1052–1063. doi: 10.1002/humu.22832.
80. Ross, J. S., Moore, K. R., Borg, B., Crim, J., Shah, L. M. (2010) 'Diagnostic Imaging: Spine', 2nd Edition, Salt Lake City, Utah: Amirsys, Available from: Books@Ovid at <http://ovidsp.ovid.com>.
81. Ruggieri, M., Polizzi, A., Spalice, A., Salpietro, V., Caltabiano, R., D'Orazi, V., Pavone, P., Pirrone, C., Magro, G., Platania, N., Cavallaro, S., Muglia, M., Nicita, F. (2015) 'The natural history of spinal neurofibromatosis: a critical review of clinical and genetic features', *Clinical Cancer Research*, 87, pp. 401–410. doi: 10.1111/cge.12498.
82. Ruggieri, M., Praticó, A. D., Caltabiano, R., Polizzi, A. (2018): 'Early history of the different forms of neurofibromatosis from ancient Egypt to the British Empire and beyond: First descriptions, medical curiosities, misconceptions, landmarks, and the persons behind the syndromes', *American Journal of Medical Genetics*, 176, pp. 1–36. doi: 10.1002/ajmg.a.38486.
83. Salamon, J., Mautner, V. F., Adam, G., Derlin, T. (2015) 'Multimodal Imaging in Neurofibromatosis Type 1-associated Nerve Sheath Tumors', *RöFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 187(12), pp. 1084–92. doi: 10.1055/s-0035-1553505.
84. Shen, M. H., Harper, P. S., Upadhyaya, M. (1996) 'Review article Molecular genetics of neurofibromatosis (NF1)', *Journal of Medical Genetics*, 33, pp. 2–17. doi: 10.1136/jmg.33.1.2.
85. Sherman, J. L., Barkovich, A. J., Citrin, C. M. (1986) 'The MR appearance of syringomyelia', *American Journal of Neuroradiology*, 7(6), pp. 985–995. doi: 10.2214/ajr.148.2.381.
86. Stäbler, A., Bellan, M., Weiss, M., Gärtner, C., Brossmann, J., Reiser, M. F. (1997) 'MR Imaging of enhancing intraosseous disk herniation (Schmorl's Nodes)', *American Journal Roentgenology*, 168(4), pp. 933–938. doi: 10.2214/ajr.168.4.9124143.
87. Staedtke, V., Bai, R. Y., Blakeley, J. O. (2017) 'Cancer of the Peripheral Nerve in Neurofibromatosis Type 1', *Neurotherapeutics*, 14(2), pp. 298–306. doi: 10.1007/s13311-017-0518-y.
88. Stevenson, D. A., Moyer-Mileur, L. J., Murray, M., Slater, H., Sheng, X., Carey, J.C., Dube, B., Viskochil, D. H.(2007) 'Bone Mineral Density in Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1', *The Journal of Pediatrics*, 150(1), pp. 83–88. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.10.048.
89. Stevenson, D. A. M., Viskochil, D. H., Carey, J. C., Sheng, X., Murray, M., Moyer-Mileur, L., Shelton, J., Roberts, W.L., Bunker, A. M., Hanson, H., Bauer, S., D'Astous, J. L. (2011) 'Pediatric 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in

- Neurofibromatosis Type 1', *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 24(3–4), pp. 169–174. doi: 10.1515/jpem.2011.092.
90. Thakkar, S. D., Feigen, U., Mautner, V. F. (1999) 'Spinal tumours in neurofibromatosis type 1: An MRI study of frequency, multiplicity and variety', *Neuroradiology*, 41(9), pp. 625–629. doi: 10.1007/s002340050814.
 91. Tibbles, J., Cohen, M. M. Jr. (1986) 'The Proteus syndrome: the Elephant Man diagnosed', *British medical journal, Medical History*, 293, pp. 683-685. doi: 10.1136/bmj.293.6548.683.
 92. Tsirikos, A. I., Ramachandran, M., Lee, J., Saifuddin, A. (2004) 'Assessment of vertebral scalloping in neurofibromatosis type 1 with plain radiography and MRI', *Clinical Radiology*, 59(11), pp. 1009–1017. doi: 10.1016/j.crad.2004.04.006.
 93. Tsirikos, A. I., Saifuddin, A., Noordeen, M. H. (2005) 'Spinal deformity in neurofibromatosis type-1: diagnosis and treatment', *European Spine Journal*, 14(5), pp. 427–439. doi: 10.1007/s00586-004-0829-7.
 94. Upadhyaya, M., Huson, S. M., Davies, M., Thomas, N., Chuzhanova, N., Giovannini, S., Evans, D. G., Howard, E., Kerr, B., Griffiths, S., Consoli, C., Side, L., Adams, D., Pierpont, M., Hachen, R., Barnicoat, A., Li, H., Wallace, P., Van Biervliet, J. P., Stevenson, D., Viskochil, D., Baralle, D., Haan, E., Riccardi, V., Turnpenny, P., Lazaro, C., Messiaen, L. (2007) 'An Absence of Cutaneous Neurofibromas Associated with a 3-bp Inframe Deletion in Exon 17 of the NF1 Gene (c . 2970-2972 delAAT): Evidence of a Clinically Significant NF1 Genotype-Phenotype Correlation', *The American Journal of Human Genetics*, 80, pp. 140–151. doi: 10.1086/510781.
 95. Wang, K., Zhao, J., Zhang, Y., Su, Y. (2018) 'Pediatric intramedullary schwannoma with syringomyelia: a case report and literature review', *BMC Pediatrics*, 18(1), pp. 4–9. doi: 10.1186/s12887-018-1341-2.
 96. Weigang, E., Ghanem, N., Chang, X. C., Richter, H., Frydrychowicz, A., Szabó, G., Dudeck, O., Knirsch, W., Von Samson, P., Langer, M., Beyersdorf, F. (2006) 'Evaluation of three different measurement methods for dural ectasia in Marfan syndrome', *Clinical radiology*, 61(11), pp. 971–978. doi: 10.1016/j.crad.2006.05.015.
 97. Well, L., Salamon, J., Kaul, M. G., Farschtschi, S., Herrmann, J., Geier, K. I., Hagel, C., Bockhorn, M., Bannas, P., Adam, G., Mautner, V. F., Derlin, T. (2019) 'Differentiation of peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1 using diffusion-weighted magnetic resonance imaging', *Neuro-Oncology*, 21(4), pp. 508–516. doi: 10.1093/neuonc/nyo199.
 98. Well, L., Döbel, K., Kluwe, L., Bannas, P., Farschtschi, S., Adam, G., Mautner, V. F., Salamon, J. (2021) 'Genotype-phenotype correlation in neurofibromatosis type-1: NF1 whole gene deletions lead to high tumor-burden and increased tumor-growth', *PLoS Genetics*, 17(5), pp. 1–17. doi: 10.1371/journal.pgen.1009517.
 99. Williams, V. C., Lucas, J., Babcock, M. A., Gutmann, D. H., Korf, B., Maria, B. L. (2009) 'Neurofibromatosis Type 1 Revisited', *Pediatrics*, 123, pp. 124–133. doi: 10.1542/peds.2007-3204.
 100. Yusuf, A., Pillai, A., Menon, S. K., Panikar, D. (2014) 'Massive spontaneous hemothorax, giant intrathoracic meningocele, and kyphoscoliosis in neurofibromatosis type 1', *Journal of Surgical Technique and Case Report*, 6(1), pp. 33–26. doi: 10.4103/2006-8808.135151.
 101. Zhang, J., Tong, H., Fu, X., Zhang, Y., Liu, J., Cheng, R., Liang, J., Peng, J., Sun, Z., Liu, H., Zhang, F., Lu, W., Li, M., Yao, Z. (2015) 'Molecular Characterization of

NF1 and Neurofibromatosis Type 1 Genotype-Phenotype Correlations in a Chinese Population', *Scientific Reports*, 5, pp. 1–5. doi: 10.1038/srep11291.

102. Zhang, L., Dessouky, R., Xi, Y., Chhabra, A., Le, L. Q. (2017) 'Clinical value of multiparametric whole-body magnetic resonance imaging over whole-spine magnetic resonance imaging in patients with neurofibromatosis type 1', *World Neurosurgery*, 108, pp. 729–737. doi: 10.1016/j.wneu.2017.09.066.
103. Zhao, C. M., Zhang, W. J., Huang, A. B., Chen, Q., He, Y. L., Zhang, W., Yang, H. L. (2015) 'Coexistence of multiple rare spinal abnormalities in type 1 neurofibromatosis: a case report and literature review', *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(10), pp. 17289–17294. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4694221/>.

10 Anhang

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich bei allen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben, zu bedanken.

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Salamon und meinem Betreuer Herrn Dr. med. Well danke ich für die Überlassung des Themas der Dissertation, der wissenschaftlichen Betreuung der Arbeit, der fachlichen Ratschläge und der ständigen Erreichbarkeit.

Auch möchte ich mich bei der Neurofibromatose Ambulanz des UKE beim gesamten Team für die Kollaboration und der freundlichen Hilfe bei der Datenerhebung bedanken. Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung möchte ich mich auch herzlichst bedanken. Ganz besonders möchte ich auch meinen Eltern auf Sardinien danken, dass Sie mir diesen beruflichen Weg ermöglicht haben und mich immer weiter ermuntert haben, diese Arbeit zu vollenden. Zuletzt möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mich während dieser Zeit unterstützt haben, insbesondere meiner Schwester Lucia und meinem Freund Jaspas. Ohne euch alle wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Anna Careddu,

geboren am 15.10.1992 in Sassari (Italien)

Schulische Laufbahn

2006 – 2011 Naturwissenschaftliches Gymnasium „G. Spano“ in Sassari

2002 – 2012 Conservatorio di Musica „L. Canepa“ in Sassari, Diplom in Musik mit Hauptfach Harfe

Studium

2014 – 2021 Universität Hamburg, Studium der Humanmedizin

2018 – 2019 Auslandssemester, Universität Basel

2012 – 2014 Hochschule für Musik Karlsruhe, Bachelor in Musik (Künstlerisch und Pädagogisch) mit Hauptfach Harfe

Berufliche Laufbahn

2022 – heute Krankenhaus Winsen, Assistenzärztin in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

2022 Marienkrankenhaus Hamburg, Assistenzärztin in der Anästhesiologie

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: