

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik  
für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Prof. Dr. med Dr. med. dent.  
Martin Gossau

## **Evaluation zur Lebensqualität von Patienten mit plexiformen Neurofibromen im Rahmen einer Neurofibromatose Typ 1 im Hinblick auf eine Operation der plexiformen Neurofibrome**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Nina Gradl  
aus Neufahrn bei Freising

Hamburg 2024

Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: **09.09.2024**

Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: **Prof. Dr. Robert Schulz**

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: **Prof. Dr. Dr. Reinhard Friedrich**

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	5
1. Arbeitshypothese und Fragestellung .....	9
2. Einleitung.....	11
2.1 Neurofibromatose Typ 1 (NF1) .....	11
2.1.1 Epidemiologie.....	11
2.1.2 Ätiologie .....	11
2.1.3 Pathophysiologie .....	12
2.1.4 Diagnostik .....	13
2.1.5 Wachstum von plexiformen Neurofibromen .....	16
2.1.6 Therapieoptionen .....	18
2.2 Lebensqualität von Neurofibromatose-Patienten .....	20
3. Material und Methoden.....	25
3.1 Studiendesign .....	25
3.2 Fallzahlberechnung .....	25
3.3 Studienteilnehmer und Rekrutierung .....	25
3.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	26
3.5 Ethische Aspekte .....	26
3.6 Datenschutz.....	27
3.7 Datenerhebung .....	28
3.8 Datenauswertung und Statistik .....	29
4. Ergebnisse .....	30
4.1 Allgemeine Patientendaten .....	30
4.2 Neurofibromatose .....	30
4.3 Reduktion des plexiformen Neurofibroms .....	31
4.4 Emotionen.....	34
4.5 Außenwirkung.....	43
4.6 Funktion .....	46
4.7 Gesamtbeurteilung Operation.....	50
5. Diskussion .....	52
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	52
5.2 Auswirkung der Operation auf die soziale Funktionsfähigkeit.....	52

5.3 Auswirkung der Operation auf die körperlichen Funktionen.....	53
5.4 Auswirkung der Operation auf die psychischen Funktionen .....	55
5.5 Bedeutung für die Praxis.....	56
5.5 Limitationen der Studie .....	58
5.6 Schlussfolgerung und Ausblick .....	59
6. Zusammenfassung .....	61
7. Summary .....	62
8. Abkürzungsverzeichnis .....	63
9. Literaturverzeichnis .....	64
10. Danksagung .....	74
11. Lebenslauf.....	75
12. Anhang .....	76
Anhang I: Anschreiben .....	76
Anhang II: Einwilligungserklärung.....	77
Anhang III: Fragebogen .....	79
13. Eidesstattliche Erklärung.....	86

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Klinische Manifestationen von NF1. A. Café-au-lait-Flecken, B. Axilläres Freckling, C. und D. Dermale Neurofibrome, E. Lisch-Knötchen im Auge .....	15
Abbildung 2 Verteilung der drei Wachstumsmuster von plexiformen Neurofibromen, eigene Darstellung basierend auf den Daten von Mautner et al. (2006) .....	16
Abbildung 3 Größe der plexiformen Neurofibrome nach Wachstumsmuster, eigene Darstellung basierend auf den Daten von Mautner et al. (2006) .....	17
Abbildung 4 Lokalisation der plexiformen Neurofibrome nach Wachstumsmuster, eigene Darstellung basierend auf den Daten von Mautner et al. (2006) .....	17
Abbildung 5 Art der Beeinträchtigung durch die plexiformen Neurofibrome nach Wachstumsmuster, eigene Darstellung basierend auf den Daten von Mautner et al. (2006) .....	18
Abbildung 6 Anzahl der Operationen.....	31
Abbildung 7 Subjektive Einschätzung der Zufriedenheit mit der letzten OP auf einer Skala von 1 = „sehr zufrieden“ bis 5 = „sehr unzufrieden“ .....	32
Abbildung 8 Subjektive Einschätzung der Zufriedenheit mit der letzten OP auf einer Skala von 1 = „sehr zufrieden“ bis 5 = „sehr unzufrieden“ im Vergleich von Patienten mit Neurofibromen im Kopf-/Halsbereich und in anderen Körperregionen .....	32
Abbildung 9 Weiterempfehlung der OP auf einer Skala von 1 = „auf jeden Fall“ bis 5 = „keinesfalls“ .....	33
Abbildung 10 Weiterempfehlung der OP auf einer Skala von 1 = „auf jeden Fall“ bis 5 = „keinesfalls“ im Vergleich von Patienten mit Neurofibromen im Kopf-/Halsbereich und in anderen Körperregionen.....	34
Abbildung 11 Stigmatisierung aufgrund des Fibroms auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP .....	35
Abbildung 12 Scham aufgrund des Fibroms auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP .....	35

Abbildung 13 Verstecken des Fibroms auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP .....	36
Abbildung 14 Akzeptanz des Körpers auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP .....	36
Abbildung 15 Gefühle der Frustration, Hilflosigkeit und Mutlosigkeit auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP .....	37
Abbildung 16 Angst vor Fortschreiten der Erkrankung auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP .....	38
Abbildung 17 Beeinträchtigung der Zukunftspläne aufgrund der Erkrankung auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ .....	39
Abbildung 18 Einfluss der Erkrankung auf die Familienplanung auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP .....	40
Abbildung 19 Beeinträchtigung durch mangelndes Interesse oder mangelnde Freude auf einer Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 3 = „beinahe jeden Tag“ vor der OP und während der letzten zwei Wochen .....	40
Abbildung 20 Beeinträchtigung durch Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit auf einer Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 3 = „beinahe jeden Tag“ vor der OP und während der letzten zwei Wochen .....	41
Abbildung 21 Beeinträchtigung durch Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung auf einer Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 3 = „beinahe jeden Tag“ vor der OP und während der letzten zwei Wochen.....	41
Abbildung 22 Beeinträchtigung durch die Unfähigkeit, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren, auf einer Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 3 = „beinahe jeden Tag“ vor der OP und während der letzten zwei Wochen .....	42
Abbildung 23 Beeinträchtigung von Arbeit, Haushalt oder dem Umgang mit anderen durch die Beschwerden auf einer Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 3 = „beinahe jeden Tag“ vor der OP und während der letzten zwei Wochen .....	42
Abbildung 24 Einschätzung der Beliebtheit auf einer Skala von 1 = „gut“ bis 5 = „schlecht“ vor und nach der OP.....	43

Abbildung 25 Einschätzung der Fähigkeit, Freundschaften zu schließen, auf einer Skala von 1 = „gut“ bis 5 = „schlecht“ vor und nach der OP .....	44
Abbildung 26 Einschätzung der Fähigkeit, eine romantische Beziehung zu führen, auf einer Skala von 1 = „gut“ bis 5 = „schlecht“ vor und nach der OP .....	44
Abbildung 27 Einschätzung des Aussehens auf einer Skala von 1 = „gut“ bis 5 = „schlecht“ vor und nach der OP .....	45
Abbildung 28 Einschätzung des Selbstbewusstseins auf einer Skala von 1 = „gut“ bis 5 = „schlecht“ vor und nach der OP .....	45
Abbildung 29 Anteil der Patienten mit Schmerzen durch das Neurofibrom auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP .....	46
Abbildung 30 Anteil der Patienten mit generalisierten Schmerzen durch das Neurofibrom auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP .....	47
Abbildung 31 Anteil der Patienten mit lokalen Schmerzen durch das Neurofibrom auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP .....	47
Abbildung 32 Anteil der Patienten mit einer Beeinträchtigung im Alltag auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP .....	48
Abbildung 33 Anteil der Patienten mit Einschränkung der Mobilität oder beim Gehen auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP .....	48
Abbildung 34 Anteil der Patienten mit einer Beeinträchtigung des Sexuallebens auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP .....	49
Abbildung 35 Anteil der Patienten mit einer Beeinträchtigung durch die Erkrankung in verschiedenen Lebensbereichen vor und nach der OP .....	49
Abbildung 36 Allgemeine Veränderung der Erkrankung durch die OP .....	50

Abbildung 37 Veränderung der Lebensqualität durch die OP auf einer Skala von -  
10 = „viel schlechter“ bis 10 = „viel besser“ .....51

## 1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die für die Entstehung peripherer Nervenscheidentumoren prädestiniert und somit als präkanzerös einzustufen ist (Ferner and Gutmann, 2013, Jiang et al., 2021). Patienten mit dieser Erkrankung entwickeln in der Pubertät häufig Neurofibrome (Friedrich and Diekmeier, 2017, Copley-Merriman et al., 2021, Ge et al., 2022). Die Neurofibrome können entweder dermalen Ursprungs sein und auf die Hautoberfläche begrenzt sein oder aber aus Nervenstämmen entstehen und ein charakteristisches Wachstumsmuster aus kanzerösen Neuronen aufweisen. Diese Neurofibrom-Art wird als plexiformes Neurofibrom bezeichnet und tritt nahezu ausschließlich bei Patienten mit NF1 auf (Nguyen et al., 2011, Hirbe and Gutmann, 2014a). Das plexiforme Neurofibrom geht mit funktionalen und ästhetischen Problemen einher und beeinträchtigt somit massiv die Lebensqualität der Patienten (Ren et al., 2020, Yang et al., 2022). Zudem stellt das plexiforme Neurofibrom eine präkanzeröse Läsion dar. Die derzeit einzige wirksame Therapie ist somit die Resektion oder Teilresektion (Choi et al., 2022, Fisher et al., 2022). Erfahrungsberichte zu der operativen Behandlung des plexiformen Neurofibroms und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten sind rar (Nambi et al., 2008, Desai, 2017, Friedrich et al., 2005).

In der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wird die operative Behandlung des plexiformen Neurofibroms seit Jahren durchgeführt (Friedrich et al., 1998, Friedrich et al., 2005, Friedrich and Diekmeier, 2017). Das Ziel der vorliegenden Studie war es daher, die Lebensqualität von NF1-Patienten nach der operativen Behandlung von plexiformen Neurofibromen zu evaluieren. Da die Studie explorativ und ergebnisoffen durchgeführt wurde, konnte keine Arbeitshypothese aufgestellt werden.

Die zugrundeliegende Forschungsfrage ist wie folgt:

*Führt eine Operation der plexiformen Neurofibrome im Rahmen einer Neurofibromatose Typ 1 mit Reduktion des plexiformen Neurofibroms zu einer Beschwerdelinderung der Patienten?*

Zusätzlich sollten folgende sekundäre Forschungsfragen beantwortet werden:

*Kommt es zu einer Veränderung der Lebensqualität der Patienten durch die Beschwerdelinderung?*

*Ist es sinnvoll, diese Operation weiterhin im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchzuführen?*

## 2. Einleitung

### 2.1 Neurofibromatose Typ 1 (NF1)

#### 2.1.1 Epidemiologie

Über 90 % aller Neurofibromatose-Fälle sind vom Typ 1 (Farschtschi et al., 2020). Die Prävalenz wird mit einer von 3000 Geburten angegeben, jedoch variieren die Prävalenzwerte stark zwischen Ländern (Farschtschi et al., 2020). Mit dieser Prävalenz stellt die NF1 die häufigste autosomal dominant vererbte Erkrankung mit Tumordisposition dar (AWMF, 2022). Es ist unklar, ob die Unterschiede zwischen Ländern auf tatsächlich unterschiedliche Prävalenzen zurückzuführen sind. Tatsächliche Unterschiede zwischen Populationen könnten beispielsweise auf unterschiedliche Mutationsraten zurückzuführen sein (Gutmann et al., 2017). NF1 scheint bei Männern und Frauen und in verschiedenen ethnischen Gruppen gleich häufig aufzutreten (Huson et al., 1989).

#### 2.1.2 Ätiologie

Es handelt sich bei NF1 um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung. Es handelt sich um eine komplexe Erkrankung, die mit dem Nervensystem und dem Bewegungsapparat mehrere Körpersysteme gleichzeitig betrifft. NF1 wird durch eine Mutation in dem Neurofibromin-Gen im Chromosom 17q11.2 verursacht, die zu einem Funktionsverlust führt (Wallace et al., 1990, Viskochil et al., 1990). Die Mutation kann entweder vererbt worden oder *de novo* entstanden sein, wobei beides etwa gleich häufig auftritt. Die erbliche Form der NF1 tritt meist generalisiert, also im ganzen Körper auf, während somatische Mutationen zu einer segmentalen NF1, auch als Mosaik-NF1 bezeichnet, führen können, die nur bestimmte Körperteile betrifft (Gutmann et al., 2017). Es zeigt sich bei NF1-Patienten eine extreme Variabilität in der klinischen Manifestation.

Bei einer Mosaik-NF1 kommt es zu einer segmentalen Veränderung des NF1-Gens, die Mutationen können aber auch ausschließlich das gonadale NF1 in den Eizellen

und Spermien betreffen oder zu generalisierten Veränderungen des Gens führen (Gutmann et al., 2017). Ein solches erbliches Mosaik tritt jedoch wesentlich seltener auf als Einzelmutationen.

### 2.1.3 Pathophysiologie

Neurofibromin wird in vielen Zelltypen exprimiert, unter anderem in Neuronen, Gliazellen, Endothelzellen und Immunzellen, wobei es vermutlich in den verschiedenen Zelltypen unterschiedliche Funktionen hat (Gutmann et al., 2017, Bergoug et al., 2020). Bei Neurofibromin handelt es sich um einen Tumorsuppressor, der in den Signalweg Ras/Raf/ERK/MAPK involviert ist (Abramowicz and Gos, 2014). Die Hauptfunktion dieses Signalweges ist die Weiterleitung von extrazellulären Signalen an den Zellkern und die Aktivierung von Zellwachstum, Zellteilung, Zelldifferenzierung und Zellmigration (Molina and Adjei, 2006). Neurofibromin aktiviert in diesem Signalweg Ras und somit GTPasen, indem es an der Umwandlung von aktivem GTP-gebundenem Ras zu inaktivem GDP-gebundenem Ras beteiligt ist (Gutmann et al., 2017). Wird nun aufgrund von Mutationen kein oder zu wenig Neurofibromin exprimiert, wie es bei der NF1 der Fall ist, kommt es zu einer Deregulierung von Ras und GTPasen, sodass der Ras/Raf/ERK/MAPK-Signalweg hyperaktiviert ist und ein vermehrtes Zellwachstum stattfinden kann (Lau et al., 2000, Bergoug et al., 2020, Basu et al., 1992). Ein weiterer Signalweg, in den Neurofibromin involviert ist, ist der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)/Akt-Signalweg. Hier kontrolliert Ras die Bildung von zyklischem AMP (cAMP) nach Aktivierung von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Fehlt Neurofibromin aufgrund von Mutationen, so ist der PI3K/Akt-Signalweg hyperaktiviert (Lau et al., 2000).

Das *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) ist ein Sensor für Wachstumsfaktoren, Nährstoffe und den zellulären Energiehaushalt und steuert somit eine Vielzahl von zellulären Prozessen (Hay and Sonenberg, 2004). mTOR wird durch Wachstumsfaktoren über den PI3K-Signalweg aktiviert und somit ist dieser Signalweg bei NF1 ebenfalls dereguliert (Johannessen et al., 2005). Die Tatsache, dass Neurofibromin in verschiedene Signalwege involviert ist, erklärt die

unterschiedlichen Konsequenzen von Mutationen für verschiedene Zelltypen (Gutmann et al., 2017).

#### 2.1.4 Diagnostik

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Neurofibromatose-Patienten sind in der S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren“ der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen und der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie festgehalten (AWMF, 2022). Diese Leitlinie wurde unter Beteiligung des Bundesverbandes für Neurofibromatose erstellt. Eine NF1 kann sich sowohl kutan als auch nicht-kutan manifestieren. Eine NF1-Diagnose wird dann gestellt, wenn zwei der folgenden Kriterien zutreffen (Ferner et al., 2007, AWMF, 2022, Farschtschi et al., 2020, Legius et al., 2021):

- mindestens sechs Milchkafee-Flecken auf der Haut (scharf abgegrenzte Läsionen mit homogenem Erscheinungsbild) mit mindestens 5 mm Durchmesser bei präpubertären Patienten und mindestens 15 mm Durchmesser bei postpubertären Patienten,
- mindestens zwei Neurofibrome oder ein plexiformes Neurofibrom, die überall am Körper, sowohl kutan als auch nicht-kutan, auftreten können,
- Freckling (Sommersprossen) im Bereich der Leiste oder Achselhöhle,
- mindestens zwei Lisch-Knötchen (Hyperpigmentierungen) in der Iris,
- Tumor des Sehnervs (Optikus-Gliom),
- Dysplasien der langen Röhrenknochen bei Vorliegen oder Fehlen einer Pseudarthrose,
- diagnostizierte NF1 bei einem Verwandten ersten Grades.

Diese diagnostischen Kriterien wurden durch Legius et al. (2021) ergänzt, unter anderem durch die Formulierung definierter diagnostischer Kriterien für die Abgrenzung der NF1 vom Legius-Syndrom. Ergänzend zu den oben genannten Kriterien wurde das Vorliegen einer heterozygoten pathogenen NF1-Genvariante

mit einem Anteil von 50 % in scheinbar normalem Gewebe in die diagnostischen Kriterien inkludiert.

Die klinischen Manifestationen von NF1 sind in Abbildung 1 dargestellt. Bei Vorliegen von zwei oder mehr Neurofibromen oder einem plexiformen Neurofibrom ist bei Patienten unter 30 Jahren eine genauere klinische Untersuchung auf weitere NF1-typische Merkmale, wie beispielsweise Skoliose oder Verhaltensauffälligkeiten, sowie eine genetische Beratung indiziert (AWMF, 2022).

A.



B.



C.



D.



E.



*Abbildung 1 Klinische Manifestationen von NF1. A. Café-au-lait-Flecken, B. Axilläres Freckling, C. und D. Dermale Neurofibrome, E. Lisch-Knötchen im Auge*

Bildquellen:

A., B. und C. <https://bv-nf.de/nf1-neurofibromatose-typ-1/merkmale-nf1/>

D. <https://www.merckmanuals.com/en-ca/professional/pediatrics/neurocutaneous-syndromes/neurofibromatosis>

E. <https://emedicine.medscape.com/article/1219222-overview?form=fpf>

### 2.1.5 Wachstum von plexiformen Neurofibromen

Plexiforme Neurofibrome können sowohl unmittelbar unter der Haut auftreten als auch tiefer im Kopf- und Hals-Bereich, im Oberkörper oder in den Extremitäten liegen (Friedrich et al., 2003). Hierbei nehmen sie verschiedene, charakteristische Wachstumsmuster ein, die im MRI erkennbar sind (Mautner et al., 2006, Friedrich et al., 2003, Peh et al., 1997, Jabra and Taylor, 1993). Friedrich et al. (2003) und Mautner et al. (2006) identifizierten mittels MRI drei voneinander abgrenzbare Wachstumsmuster von plexiformen Neurofibromen:

1. oberflächliche, nicht-invasive Tumore, die sich auf die Cutis und Subcutis der Haut beschränken („superficial“),
2. verdrängende Tumore, die sich in den tieferen Hautschichten oder in Bereichen unter der Haut befinden („displacing“), und
3. invasive Tumore, die nicht klar vom umliegenden Gewebe abgrenzbar sind und deren Resektion sich daher schwierig gestaltet („invasive“).

In einer MRI-gestützten Untersuchung von 256 Patienten mit plexiformen Neurofibromen zeigte sich in einer Studie von Mautner et al. (2006) eine Verteilung von 23 % oberflächlichen Tumoren, 30 % verdrängenden Tumoren und 47% invasive Tumore. Die Größe, Lokalisation und Auswirkungen dieser drei Wachstumsmuster in der Studie von Mautner et al. (2006) ist in den Abbildungen 2 bis 5 dargestellt.

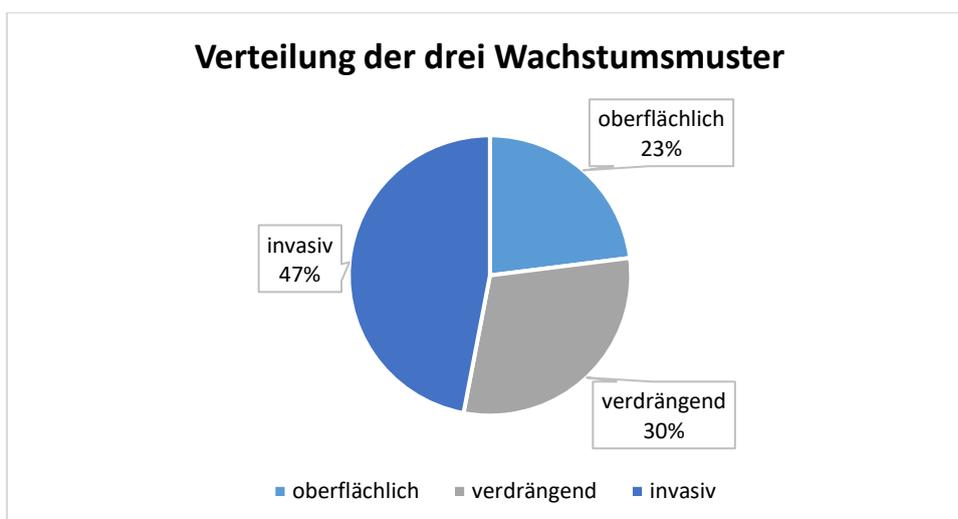


Abbildung 2 Verteilung der drei Wachstumsmuster von plexiformen Neurofibromen, eigene Darstellung basierend auf den Daten von Mautner et al. (2006)

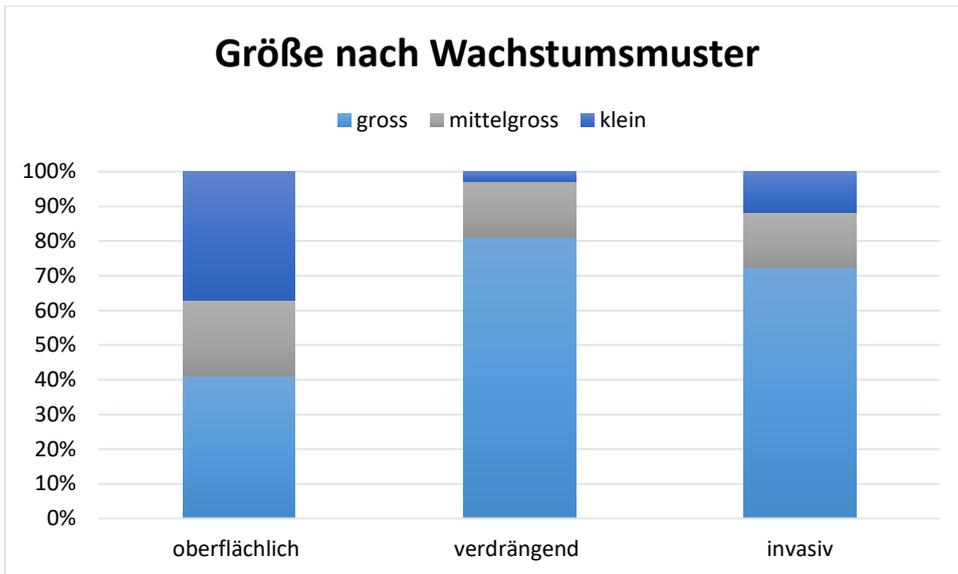


Abbildung 3 Größe der plexiformen Neurofibrome nach Wachstumsmuster, eigene Darstellung basierend auf den Daten von Mautner et al. (2006)

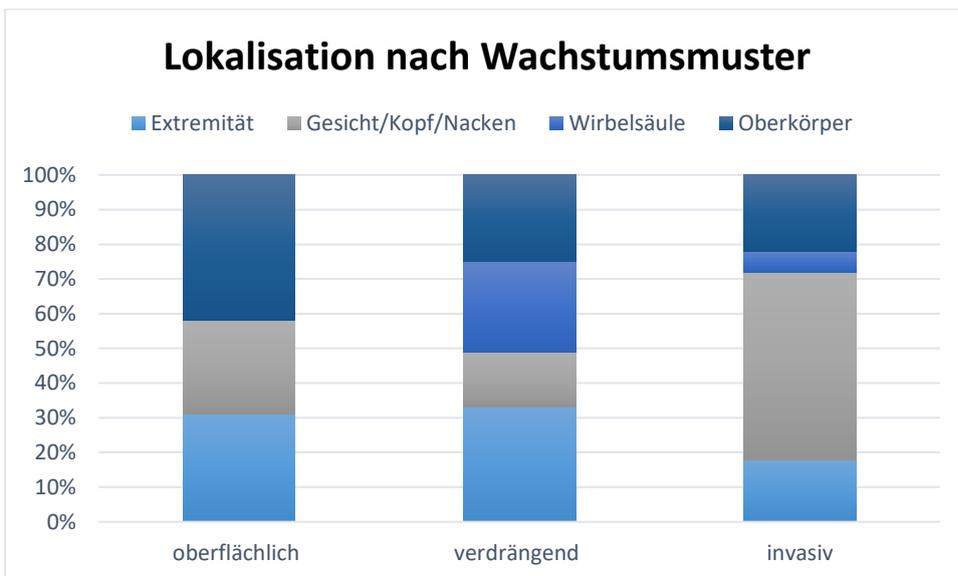


Abbildung 4 Lokalisation der plexiformen Neurofibrome nach Wachstumsmuster, eigene Darstellung basierend auf den Daten von Mautner et al. (2006)

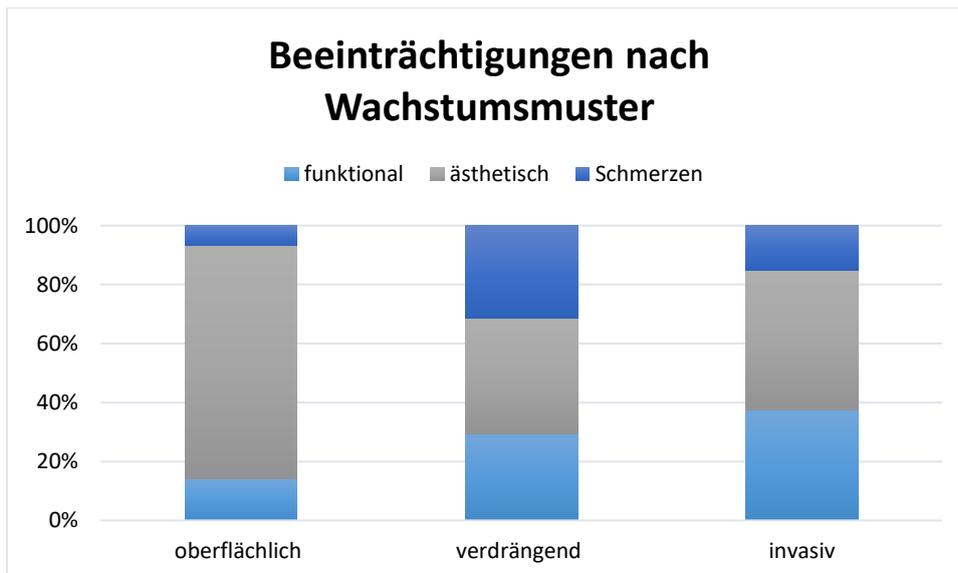


Abbildung 5 Art der Beeinträchtigung durch die plexiformen Neurofibrome nach Wachstumsmuster, eigene Darstellung basierend auf den Daten von Mautner et al. (2006)

Es zeigten sich für die drei Wachstumsmuster unterschiedliche Größen, Lokalisationen und Beeinträchtigungen. Die größten Neurofibrome wurden bei einem verdrängenden Wachstum beobachtet, gefolgt von invasivem Wachstum. Während oberflächliche Neurofibrome hauptsächlich am Oberkörper auftraten, so waren verdrängende Neurofibrome am ganzen Körper zu finden. Invasive Neurofibrome traten überwiegend im Gesicht, am Kopf oder im Nacken auf. Die Beeinträchtigung durch die Neurofibrome war bei oberflächlichen Neurofibromen überwiegend ästhetischer Natur, während verdrängende und invasive Wachstumsmuster zusätzlich mit Schmerzen und funktionalen Beeinträchtigungen assoziiert waren.

#### 2.1.6 Therapieoptionen

Für Neurofibromatosen besteht derzeit keine Heilung. Entsprechend der S2k-Leitlinie stehen NF1-Patienten verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung (AWMF, 2022). Diese umfassen eine Beobachtung des Patienten auf neurologische Veränderungen bei regelmäßigen Kontrollen, eine operative Resektion, eine operative Teilresektion, eine medikamentöse Therapie, eine Radiotherapie, eine Chemotherapie bei Optikus-Gliomen sowie eine Kombination aus mehreren dieser

Therapieansätze (AWMF, 2022). Insbesondere bei der operativen Voll- oder Teilresektion steht die Beibehaltung der Nervenfunktion im Vordergrund. Laut Leitlinie kommt eine nicht-chirurgische Therapie vornehmlich für solche Patienten infrage, die mit einem inoperablen plexiformen Neurofibrom diagnostiziert wurden, unter starken Schmerzen leiden, für eine Operation aufgrund eines erhöhten Risikos nicht geeignet sind oder neurologische Defizite aufweisen (AWMF, 2022).

Die nicht-chirurgischen Therapien setzen an der Rolle von Neurofibromin als Inhibitor von Ras an. Selumetinib ist ein Inhibitor von MEK, einer Kinase im Ras/Raf/ERK/MAPK-Signalweg, und zielt darauf ab, die Hyperaktivierung dieses Signalwegs durch das Fehlen von Neurofibromin zu blockieren (Casey et al., 2021, de Blank et al., 2022, Mukhopadhyay et al., 2021). Alternativ können mTOR-Inhibitoren wie Everolimus bei NF1-Patienten zum Einsatz kommen (Ullrich et al., 2020, AWMF, 2022).

NF1-Patienten sollten durch ein interdisziplinäres Team, bestehend aus Dermatologen, Neurologen und genetischen Beratern, betreut werden. Bei den regelmäßigen Kontrollen ist auf die Entwicklung und Progression von Nerventumoren zu achten, insbesondere intraspinale Tumore. Zudem ist das Risiko anderer Tumorerkrankungen bei NF1-Patienten erhöht, unter anderem das für periphere Nervenscheidentumore, Rhabdomyosarkome und gastrointestinale Stroma-Tumore (Laycock-van Spyk et al., 2011, Garrouche et al., 2018, Crucis et al., 2015).

Plexiforme Neurofibrome prädestinieren betroffene Patienten für die Transformation zu malignen hochgradigen Sarkomen, den malignen peripheren Nervenscheidentumoren, sowie Glioblastomen, Astrozytomen und Tumoren in anderen Körperregionen (Mammakarzinom, Leukämie, gastrointestinale Tumore) (Hirbe and Gutmann, 2014b, Williams et al., 2009). Die maligne Transformation geht mit Funktionseinschränkungen und einer schweren Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie einer ungünstigen Prognose einher (Ferner and Gutmann, 2002). Bei Verdacht auf eine maligne Transformation, beispielsweise durch eine erhöhte Symptomlast oder Wachstum der Neurofibrome, ist daher eine frühe Differenzialdiagnose indiziert (Ferner and Gutmann, 2002).

## 2.2 Lebensqualität von Neurofibromatose-Patienten

Insbesondere die Hautprobleme, Zukunftsängste und Unsicherheit mit den Therapieoptionen können die Lebensqualität von NF1-Patienten negativ beeinflussen (Wolkenstein et al., 2009, Wolkenstein et al., 2001). Die Lebensqualität von NF1-Patienten wurde in mehreren Studien untersucht (Acar et al., 2022, Cole-Price et al., 2020, Ren et al., 2020, Sanagoo et al., 2019, Wolkenstein et al., 2009, Wolkenstein et al., 2001, Yoshida et al., 2022, Hamoy-Jimenez et al., 2022, Maguiness et al., 2021). Hierfür kamen meist standardisierte und validierte Fragebögen zum Einsatz, wie beispielsweise der Short Form 36 Health Survey (SF-36) oder der EQ-5D-5L (Brazier et al., 1992, Hinz et al., 2014).

Auch Fragebögen wie Skindex oder der Dermatology Life Quality Index (DLQI), die sich gezielt mit der Lebensqualität im Zusammenhang mit Hautproblemen befassen, wurden für die Befragung von NF1-Patienten verwendet (Chren, 2012). Es wurden aber auch NF1-spezifische Fragebögen entwickelt und validiert, um der besonderen Lebenssituation dieser Patienten gerecht zu werden (Crawford et al., 2022, Ferner et al., 2017, Fertitta et al., 2022, Heaney et al., 2020). Hier sind beispielsweise der Impact of NF1 on Quality of Life (INF1-QOL), der Neurofibromatosis Type 1 Adult Quality of Life (NF1-AdQoL) und der Pediatric Quality of Life Inventory Neurofibromatosis Type 1 (PedsQL-NF1) zu nennen (Ferner et al., 2017, Crawford et al., 2022, Nutakki et al., 2018). Im Folgenden werden die Ergebnisse von aktuellen Studien zur Lebensqualität von NF1-Patienten zusammengefasst.

Hamoy-Jimenez et al. evaluierten mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Lebensqualität von 162 erwachsenen NF1-Patienten und verwendeten für die Datenerhebung den SF-36, den PedsQL, den EQ-5D-5L und Schmerz-Assessments (Hamoy-Jimenez et al., 2022). Die Ergebnisse der SF-36- und EQ-5D-5L-Fragebögen unterschieden sich nicht zwischen Männern und Frauen, aber Frauen schnitten in den emotionalen Domänen und bei Fragen zu Ängsten des PedsQL-NF1-Fragebogens signifikant schlechter ab als Männer.

Maguiness et al. testeten die Eignung von Skindex für NF1-Patienten anhand der Korrelation mit klinischen Parametern und verschiedenen Kliniken, in denen die Patienten behandelt wurden (Maguiness et al., 2021). Es konnten durch die

Befragung von 79 NF1-Patienten an zwei Kliniken bestimmte Parameter identifiziert werden, die mit den Skindex-Scores korrelierten, unter anderem das weibliche Geschlecht und die Anzahl der kutanen Neurofibrome der Haut, besonders dann, wenn sie im Gesichtsbereich auftraten. Die Autoren schlussfolgerten, dass NF1-bedingte Hautprobleme die Lebensqualität beeinträchtigen können und NF1-Patienten zur Verbesserung der Lebensqualität dermatologisch behandelt werden sollten.

Ren et al. bewerteten die Lebensqualität von NF1-Patienten und identifizierten Faktoren, die die Lebensqualität beeinflussen könnten (Ren et al., 2020). Das Ziel war es, mögliche Unterschiede zwischen erkrankten Kindern und Erwachsenen hinsichtlich der Lebensqualität aufzuzeigen. Von 27 pädiatrischen und erwachsenen NF1-Patienten wurde der INF1-QOL-Fragebogen ausgefüllt. Die Ergebnisse zeigten, dass Erwachsene stärker durch die Krankheit in ihrer Lebensqualität eingeschränkt waren als Kinder. Zudem war die Anzahl der Neurofibrome ein Faktor, der die Dimension „Ausblick auf das Leben“ signifikant negativ beeinflusste. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Lebensqualität in Abhängigkeit vom Ort der Neurofibrome (kranial oder nicht-kranial).

Roy et al. betrachteten den Aspekt der beeinträchtigten exekutiven Funktionen und der Auswirkung auf die Lebensqualität bei Kindern mit NF1 (Roy et al., 2021). Hierfür wurden pädiatrische NF1-Patienten mit gesunden Kindern anhand eines speziell für Kinder entwickelten Lebensqualität-Fragebogens (Kidscreen-52) verglichen. Im Vergleich zu gesunden Kindern zeigte sich eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität von NF1-Patienten, und diese Beeinträchtigung korrelierte signifikant mit der Beeinträchtigung von exekutiven Funktionen.

Foji et al. bewerteten die Lebensqualität von 20 NF1-Patienten anhand von unstrukturierten Interviews (Foji et al., 2021). Die Autoren beobachteten eine große psychische Belastung der NF1-Patienten durch die Krankheit. Aspekte wie das Versagen im Leben, Entbehungen und Einschränkungen und

Anpassungsschwierigkeiten an die Krankheit sowie Isolation waren zentrale Themen, die zu einer beeinträchtigten Lebensqualität beitragen.

Mahajan et al. untersuchten den Einfluss des klinischen Schweregrads auf die Lebensqualität von NF1-Patienten (Mahajan et al., 2022). Hierfür füllten 40 NF1-Patienten den DLQI aus und die Ergebnisse wurden insgesamt und für einzelne Dimensionen ausgewertet. Es zeigte sich, dass der durchschnittliche DLQI-Score so niedrig war, dass von einer schweren Beeinträchtigung der Lebensqualität auszugehen ist. Die NF1-Patienten waren insbesondere durch die Hautläsionen in den Aktivitäten des täglichen Lebens kompromittiert, beispielsweise durch die Wahl der Kleidung, um die Läsionen zu verdecken, und Schamgefühle.

Ferner et al. verwendeten den INF1-QOL-Fragebogen, um Faktoren mit einem besonderen negativen Einfluss auf die Lebensqualität zu identifizieren (Ferner et al., 2017). Angstzustände und Depressionen, die Lebensperspektive und der klinische Schweregrad waren Faktoren, die signifikant mit den INF1-QOL-Scores korrelierten und somit Einflussfaktoren auf die Lebensqualität sein könnten.

Yoshida et al. untersuchten im Rahmen einer Querschnittsstudie die gesundheitsbezogene Lebensqualität von NF1-Patienten anhand des EQ-5D-5L und der visuellen Analogskala (Yoshida et al., 2022). Sowohl die EQ-5D-5L-Scores als auch die Werte auf der visuellen Analogskala unterschritten signifikant die von gesunden Probanden aus der Allgemeinbevölkerung.

In einer Literaturübersicht und Meta-Analyse von Sanagoo et al. kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die Lebensqualität von Patienten mit NF1 maßgeblich herabgesetzt ist (Sanagoo et al., 2019). Dies betraf sowohl körperliche als auch psychische Dimensionen sowie die soziale Funktionsfähigkeit.

Copley-Merriman et al. kamen anhand ihrer systematischen Literaturübersicht zu dem Schluss, dass insbesondere plexiforme Neurofibrome bei NF1-Patienten die Lebensqualität erheblich belasten (Copley-Merriman et al., 2021). Als Einflussfaktoren auf die Lebensqualität arbeiteten die Autoren Schmerzen, eine Beeinträchtigung der körperlichen Funktionen, eine emotionale Belastung, eine Beeinträchtigung der sozialen Funktionen und Stigmatisierung heraus. Sie

schlussfolgerten, dass derzeit ein Mangel an geeigneten Therapieoptionen für NF1-Patienten besteht, anhand derer die Lebensqualität verbessert werden kann.

Während die bereits beschriebenen Studien sich auf die allgemeine und gesundheitsbezogene Lebensqualität von NF1-Patienten konzentrierten, so existieren weniger Studien zu den Auswirkungen von NF1-Therapien auf die Lebensqualität. Die wenigen verfügbaren Studien werden im Folgenden zusammengefasst.

Mace et al. untersuchten, inwiefern ein Mind-Body-Programm für NF-Patienten zu einer Verbesserung der Resilienz und somit der Lebensqualität beitragen könnte (Mace et al., 2021). Hierfür wurden 228 NF-Patienten gebeten, einen Fragebogen zur Lebensqualität (körperliche Gesundheit, psychische Gesundheit, soziale Beziehungen, Umwelt), emotionalen Belastung (Depression, Angst, Stress) und Resilienz (Dankbarkeit, Optimismus, Bewältigung, Achtsamkeit, Empathie) auszufüllen. Anschließend wurden solche Parameter herausgearbeitet, die die Resilienz und somit auch die Lebensqualität beeinflussen könnten. Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen emotionalem Stress und der Lebensqualität, und dieser Zusammenhang wurde signifikant durch die Resilienz beeinflusst. Die Autoren schlussfolgerten, dass Mind-Body-Programme die Resilienz und somit auch die Lebensqualität von NF1-Patienten stärken könnten.

Taylor und Lewis untersuchten im Rahmen einer Literaturübersicht die Auswirkung einer chirurgischen Resektion von Neurofibromen auf die Lebensqualität von NF1-Patienten und verglichen verschiedene Operationsmethoden bezüglich der Unterschiede im Patientenergebnis (Taylor and Lewis, 2019). Die elektrochirurgische High-Quantity-Resektion, im Rahmen derer Hunderte von Tumoren in einer einzigen Sitzung entfernt werden können, wurde von den Autoren als besonders patientenfreundlich und wirksam in Bezug auf eine Verbesserung der Lebensqualität betrachtet.

Cole-Price et al. untersuchten die Lebensqualität von Patienten mit NF1, NF2 oder Schwannomatose nach der Resektion von Fibromatosen (Cole-Price et al., 2020). Hierfür wurde ein Fragebogen verwendet, der Items zu Aktivitäten des täglichen

Lebens, dem allgemeinen Gesundheitszustand, Schmerzen und den Erfahrungen mit dem operativen Eingriff umfasste. Das am häufigsten von den Patienten berichtete Symptom waren Schmerzen, und diese konnten durch die Operation signifikant reduziert werden. Ebenso zeigte sich nach der Resektion eine Verbesserung der Lebensqualität und die Mehrheit der Patienten gab an, den Eingriff nicht zu bereuen und ihn erneut durchführen zu lassen.

Auch Fijałkowska und Antoszewski beurteilten die Situation von NF1-Patienten nach der chirurgischen Resektion von Neurofibromen (Fijałkowska and Antoszewski, 2020). Sie generierten hierfür einen speziellen Fragebogen mit Items zu dem Allgemeinzustand, der Lebensqualität und den Erfahrungen mit der Operation. Sowohl das Selbstvertrauen der Patienten als auch die Lebensqualität wurden durch den chirurgischen Eingriff gestärkt.

Basierend auf den vorherigen Studien ergibt sich eine Forschungslücke dahingehend, dass meist nicht zwischen dermalen und plexiformen Neurofibromen unterschieden wurde. Dies ist jedoch insbesondere in Hinblick auf die Tumorerkrankungen, die aus diesen beiden unterschiedlichen Tumorarten resultieren können, relevant, da plexiforme Neurofibrome nicht nur zu Hauttumoren, sondern insbesondere zu neuronalen Tumorerkrankungen führen können.

### **3. Material und Methoden**

#### 3.1 Studiendesign

Es wurde eine monozentrische, explorative Querschnittsstudie durch eine retrospektive Befragung von Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 durchgeführt, die sich im Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2020 im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf einer operativen Behandlung des plexiformen Neurofibroms unterzogen hatten.

#### 3.2 Fallzahlberechnung

Die Untersuchung wurde als explorative, retrospektive Studie durchgeführt, sodass weder eine Hypothese formuliert werden konnte noch Effektgrößen zur Verfügung standen. Daher konnte keine konkrete Fallzahlberechnung erfolgen. Es wurde aber anhand der Häufigkeiten der Operationen im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf davon ausgegangen, dass bei etwa zwei operativen Eingriffen bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 und plexiformem Neurofibrom pro Woche etwa 150 Patienten für eine Kontaktaufnahme zur Verfügung standen. Ferner wurde mit einer Responserate von 60 % gerechnet und einem Ausschluss von weiteren 10 % der Patienten anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### 3.3 Studienteilnehmer und Rekrutierung

Patienten, die für die Studie infrage kommen könnten, wurden anhand der Operations-Codes (Diagnosecode nach International Classification of Diseases/ ICD-10 und Operations-Code der Prozedur) identifiziert. Alle anhand der Operations-Codes identifizierten Neurofibromatose-Typ-1-Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2020 im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf aufgrund eines plexiformen Neurofibroms operativ behandelt worden waren, wurden postalisch zu der Teilnahme an der Studie kontaktiert. Die Sendung enthielt ein Anschreiben mit Erläuterungen zu der Kontaktaufnahme, ein Patienteninformationsschreiben mit Erläuterungen zum Studiendesign und zum

Datenschutz, eine Einwilligungserklärung sowie den Fragebogen zu der Lebensqualitätsveränderung nach der Operation, der die Grundlage der Studie bildet. Das Anschreiben und die Einwilligungserklärung befinden sich in Anhang I und II. Ein an die Studiengruppe adressierter rückfrankierter Umschlag wurde der Sendung beigelegt. Drei Monate nach dem Versand des Schreibens wurden die bis dahin eingegangenen Fragebögen ausgewertet, da zu diesem Zeitpunkt von keiner weiteren Rücksendung ausgegangen wurde, und die Datenerhebung abgeschlossen.

### 3.4 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden alle anhand der Operations-Codes identifizierten Neurofibromatose-Typ-1-Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2020 im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf aufgrund eines plexiformen Neurofibroms operativ behandelt worden waren. Der chirurgische Behandler war Prof. Dr. Dr. Friedrich vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Einbezogen wurden Patienten, bei denen das PNF im histopathologischen Befund gesichert wurde und die sowohl die Einwilligungserklärung als auch den vollständig ausgefüllten Fragebogen an die Studiengruppe zurückschickten. Ausgeschlossen wurden vulnerable Patientengruppen (Minderjährige, Schwangere, betreute erwachsene Patienten) sowie Patienten, bei denen während des Eingriffs auch an anderen Manifestationen der Neurofibromatose operiert wurde oder kutan disseminierte Tumoren an der Haut vorlagen.

### 3.5 Ethische Aspekte

Die Studie wurde durch die Hamburger Ethikkommission am 15.11.2021 genehmigt (Ethikvotum-Nummer: 2021-100632-BO-ff). Die Rekrutierung aller im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf operierten Patienten wurde als ethisch vertretbar eingeschätzt, da es sich bei dem Versand des Fragebogens nicht um eine invasive Intervention handelte und nicht mit körperlichen oder geistigen Schäden aufgrund der Rekrutierung zu rechnen war. Die Patienten wurden im Rahmen des Anschreibens und der Patienteninformation umfassend über die Einwilligung zu der

Studienteilnahme, über die Verwendung von personenbezogenen Daten und ihre Rechte aufgeklärt. Zudem wurden sie darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und die Einwilligungen zur Verarbeitung ihrer patientenbezogenen Daten jederzeit widerrufen und die Fragebögen verworfen werden können.

### 3.6 Datenschutz

Der Datenschutzbeauftragte des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf wurde in die Planung dieser Studie miteinbezogen. In dem Anschreiben an die Patienten wurde im Detail erläutert, warum sie das Schreiben erhalten und dass die Auswahl auf einem entsprechenden Auswertungsprozess basierte. Es kam also zu keinem willkürlichen Zugriff auf die Daten der Patienten. Die Patienten wurden ferner in dem Anschreiben über das Ziel und den Ablauf der Studie und die damit verbundene Verwendung von patientenbezogenen Daten informiert. Die Patienteninformation enthielt zudem eine Erklärung dazu, wer Zugriff auf die Patientendaten hat, wie die Daten geschützt werden und wo und wie lange die Daten gespeichert werden. Des Weiteren enthielt die Patienteninformation Erläuterungen zu den Risiken und Nutzen der Datenerhebung und der Möglichkeit, ihre Einwilligung zu der Verwendung ihrer Daten zurückzuziehen.

Im Rahmen der Einwilligungserklärung wurde auf die relevanten Paragraphen der Datenschutz-Grundverordnung und deren Einhaltung hingewiesen. Die Antworten der Patienten wurden direkt an das Studienteam adressiert, sodass keine weiteren Personen Zugriff auf die Fragebögen oder Patientendaten hatten. Die Patientendaten wurden pseudonymisiert und der Pseudonymisierungsschlüssel wurde in Papierform mit den Fragebögen abgelegt. Eine digitale Weiterverarbeitung der Daten erfolgte nur nicht-rückverfolgbar und passwortgeschützt. Die Fragebögen und der Pseudonymisierungsschlüssel werden 10 Jahre aufgehoben, sofern in dieser Zeit kein Widerruf durch die Patienten erfolgt, und anschließend vernichtet.

### 3.7 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte anhand eines Fragebogens zu der Veränderung der Lebensqualität durch eine Operation von plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1. Der Fragebogen wurde vom Studienteam selbst entwickelt und fragt Punkte der allgemeinen Anamnese ab, anschließend NF1 betreffende Punkte und zuletzt Aspekte der Lebensqualität. Hier wurde vor allem auf die Themen „Emotion, Funktion und Außenwirkung“ eingegangen.

Der Fragebogen untergliederte sich in folgende Teile:

1. Allgemeines
  - Pseudonummer
  - Geschlecht
  - weitere Erkrankungen
2. Neurofibromatose
  - Region des plexiformen Neurofibroms
  - weitere Symptome der Neurofibromatose Typ 1
  - Einschätzung der Belastung durch Neurofibrom und andere Symptome
3. Reduktion des plexiformen Neurofibroms
  - Anzahl der Operationen aufgrund des Neurofibroms
  - Zufriedenheit mit der letzten Operation
  - Weiterempfehlung der Operation
4. Emotion
  - Stigmatisierung in der Öffentlichkeit
  - Scham
  - Verstecken des Neurofibroms
  - Akzeptanz des Körpers
  - Frustration, Hilflosigkeit, Mutlosigkeit
  - Angst vor Fortschreiten der Erkrankung
  - Beeinflussung der Zukunftspläne
  - Beeinflussung der Familienplanung/des Kinderwunsches
5. Beeinträchtigung durch Beschwerden
  - wenig Interesse oder Freude an Tätigkeiten

- Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit
  - Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung
  - Unfähigkeit, Sorgen zu kontrollieren
6. Außenwirkung
- Beliebtheit
  - Fähigkeit, Freundschaften zu schließen
  - romantische Beziehungen führen
  - Selbstbewusstsein
  - Aussehen
7. Funktion
- Schmerzen durch das Neurofibrom
  - Beeinträchtigung im Alltag
  - Einschränkung der Mobilität
  - Beeinträchtigung des Sexuallebens
  - am meisten beeinträchtigter Aspekt
8. Zusammenfassung
- allgemeine Veränderung der Erkrankung durch die Operation
  - Ausmaß der Veränderung der Lebensqualität durch die Operation

Der Fragebogen ist in voller Länge in Anhang III aufgeführt.

### 3.8 Datenauswertung und Statistik

Die Datenauswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 27, IBM, Armonk, USA). Die Antworten der handschriftlich ausgefüllten zurückgeschickten Fragebögen wurden nach der Pseudonymisierung zur Datenauswertung in eine Microsoft-Excel-Tabelle übertragen. Der Fragebogen wurde zunächst deskriptiv anhand der absoluten und relativen Antworthäufigkeiten ausgewertet. Für die Anzahl der Jahre seit den Operationen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Unterschiede zwischen den Antworthäufigkeiten zu der Situation vor und nach der Operation wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests ermittelt, wobei bei einem p-Wert  $< 0,05$  von einem statistisch signifikanten Unterschied ausgegangen wurde.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Allgemeine Patientendaten

Von 142 kontaktierten Patienten nahmen 74 an der Studie teil. Es waren 29 Teilnehmer (39,2 %) männlich. Neben der Neurofibromatose hatten 23 Teilnehmer (31,1 %) weitere Erkrankungen. Diese umfassten Asthma (n = 6, 8,4 %), Hypothyreose (n = 4, 5,6 %), Bluthochdruck (n = 2, 2,8 %) sowie Diabetes, Multiple Sklerose, Migräne, Hirntumor, Arthrose, Allergien, Gallensteine, Sarkom, Divertikulose, Mammakarzinom, Depression und Inkontinenz (jeweils n = 1, 1,4 %).

### 4.2 Neurofibromatose

Bei den meisten Patienten (n = 44, 59,5 %) trat das plexiforme Neurofibrom in multiplen Regionen (Kopf, Hals, Rücken, Bauch, Arme, Beine, Hüfte) auf. Die häufigste isolierte Region war der Kopf (n = 11, 14,9 %), gefolgt von einem Arm (n = 5, 6,8 %) und einem Bein (n = 4, 5,4 %). Im Bauchbereich, am Hals, an der Hüfte und am Rücken kam ein isoliertes Neurofibrom nur bei jeweils zwei Patienten (2,7 %) vor.

Weitere Symptome der Neurofibromatose neben dem plexiformen Neurofibrom traten bei 58 Patienten (78,4 %) einzeln oder in Kombination auf. Sie umfassten Hauttumore (n = 33, 44,9 %), Lernschwäche (n = 28, 38,1 %), Skoliose (n = 26, 35,4 %), Optikus-Gliome (n = 16, 21,9 %), Bindegewebsschwäche (n = 2, 2,8 %), Café-au-lait-Flecken (n = 2, 2,8 %) sowie epileptische Anfälle, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Dyskalkulie, Pseudoarthrose, Schmerzzustände und Wortfindungsstörungen (jeweils n = 1, 1,4 %). Es empfanden 79,7 % (n = 59) der Patienten das plexiforme Neurofibrom als eine größere Belastung als die anderen Manifestationen der Neurofibromatose.

### 4.3 Reduktion des plexiformen Neurofibroms

Die meisten Patienten ( $n = 67$ , 90,5 %) hatten sich mehreren Operationen aufgrund des Neurofibroms unterzogen (Abbildung 6), wobei die meisten Patienten vier Operationen hatten ( $n = 16$ , 21,6 %). Die erste Operation war im Durchschnitt  $16,3 \pm 13,1$  Jahre her (Spanne: 2 bis 58 Jahre), die zweite  $13,9 \pm 10,9$  Jahre (Spanne: 2 bis 58 Jahre), die dritte  $9,3 \pm 6,7$  Jahre (Spanne: 1 bis 31 Jahre) und die vierte  $4,7 \pm 4,4$  Jahre (Spanne 0 bis 21 Jahre).

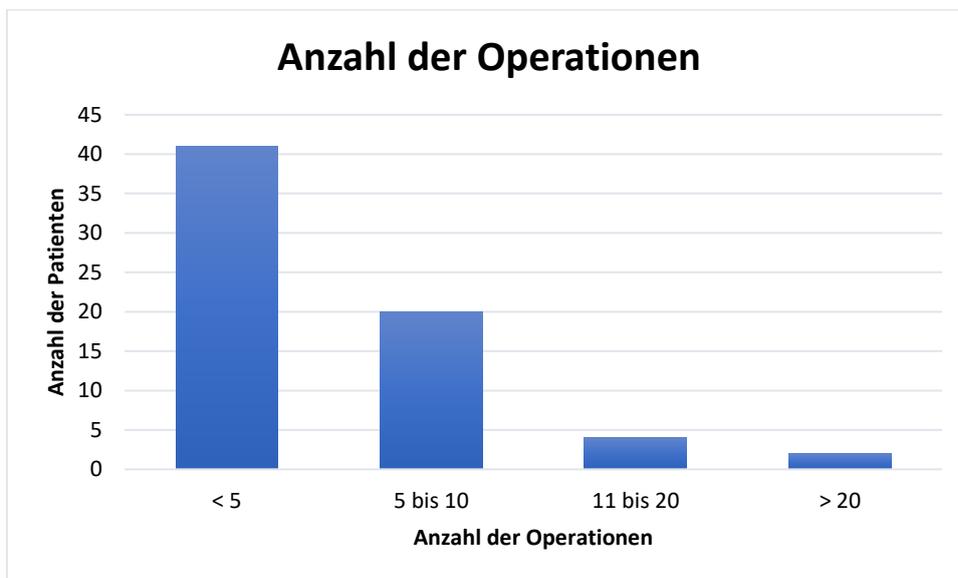


Abbildung 6 Anzahl der Operationen

Auf die Frage, ob die Patienten mit der letzten Operation zufrieden waren, wählten die meisten Patienten ( $n = 43$ , 58,1 %) auf einer Skala von 1 = „sehr zufrieden“ bis 5 = „sehr unzufrieden“ die 1 und waren demzufolge sehr zufrieden mit der letzten Operation (Abbildung 7).

Um herauszufinden, inwiefern Neurofibrome im Kopf-/Halsbereich im Vergleich zu Neurofibromen in anderen Körperregionen die Zufriedenheit mit der letzten OP beeinflussen, wurde die Zufriedenheit in zwei Patientengruppen analysiert und verglichen: Patienten mit Läsionen im Kopf-/Halsbereich ( $n = 47$ ) und Patienten mit Läsionen in anderen Körperregionen ( $n = 47$ ). Abbildung 8 zeigt den Vergleich beider Patientengruppen. Mehr Patienten mit einem Neurofibrom im Kopf-/Halsbereich waren sehr zufrieden mit der letzten OP als Patienten mit Neurofibromen in anderen Körperregionen. Gleichzeitig waren Patienten mit

Neurofibromen im Kopf-/Halsbereich häufiger unzufrieden (Bewertung = 3 oder 4). Diese Unterschiede erreichten jedoch marginal keine statistische Signifikanz (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,054$ ).

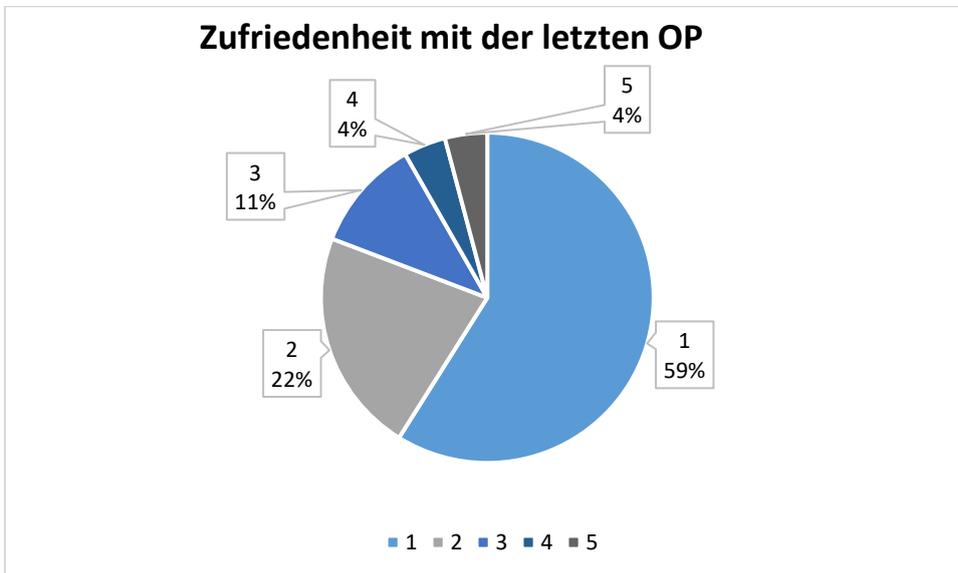


Abbildung 7 Subjektive Einschätzung der Zufriedenheit mit der letzten OP auf einer Skala von 1 = „sehr zufrieden“ bis 5 = „sehr unzufrieden“

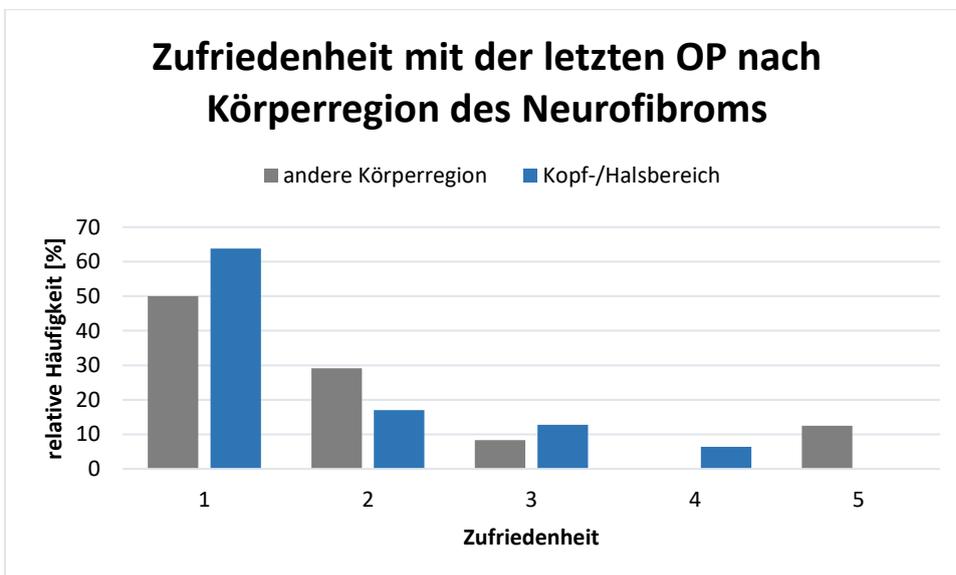


Abbildung 8 Subjektive Einschätzung der Zufriedenheit mit der letzten OP auf einer Skala von 1 = „sehr zufrieden“ bis 5 = „sehr unzufrieden“ im Vergleich von Patienten mit Neurofibromen im Kopf-/Halsbereich und in anderen Körperregionen

Dieselbe Skala lag der Frage zugrunde, ob die Patienten die Operation weiterempfehlen würden, und 67,6 % der Patienten ( $n = 50$ ) wählten die 1

(Abbildung 9). Gründe für keine Weiterempfehlung waren ein langwieriger Heilungsverlauf (n = 3, 4,1 %), Schmerzen (n = 3, 4,1 %) sowie Unzufriedenheit mit dem OP-Ergebnis, Entzündung nach der OP, Lähmung des rechten Fußes, schlechtes Gefühl im Operationsbereich, kurzes Anhalten der Schmerzfreiheit und eine schlechte Betreuung (jeweils n = 1, 1,4 %).

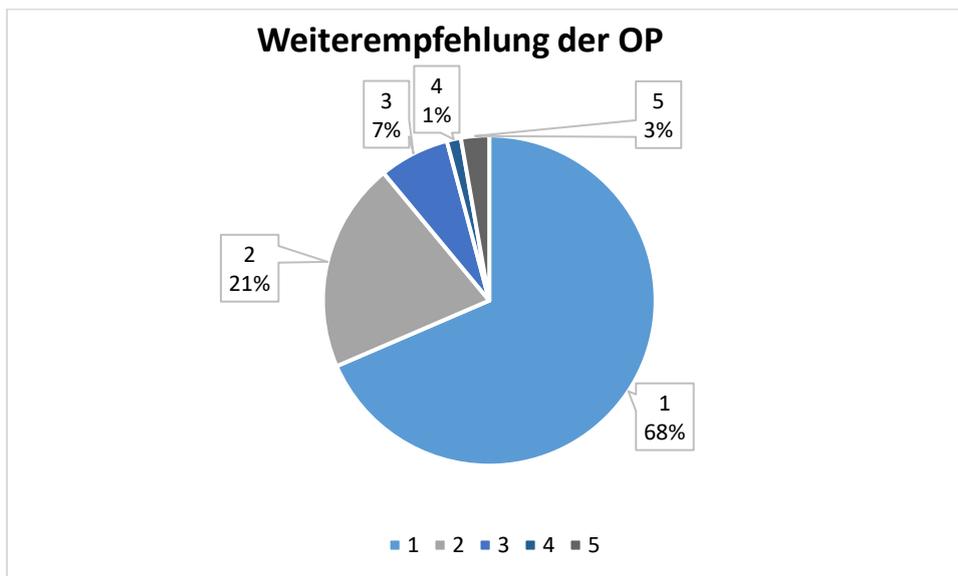


Abbildung 9 Weiterempfehlung der OP auf einer Skala von 1 = „auf jeden Fall“ bis 5 = „keinesfalls“

Im Gruppenvergleich von Patienten mit Neurofibromen im Kopf-/Halsbereich mit Patienten mit Neurofibromen in anderen Körperregionen zeigten sich hinsichtlich der Weiterempfehlung keine signifikanten Gruppenunterschiede (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,381$ , Abbildung 10).

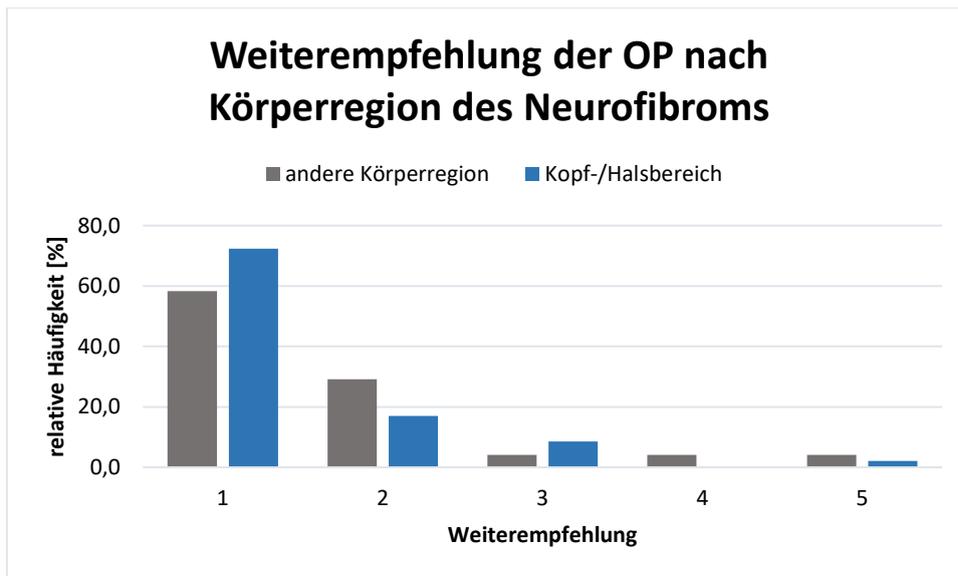


Abbildung 10 Weiterempfehlung der OP auf einer Skala von 1 = „auf jeden Fall“ bis 5 = „keinesfalls“ im Vergleich von Patienten mit Neurofibromen im Kopf-/Halsbereich und in anderen Körperregionen

#### 4.4 Emotionen

Die Patienten wurden gebeten, auf einer Skala von 1 = „auf jeden Fall“ bis 5 = „gar nicht“ verschiedene emotionale Aspekte vor und nach der Operation zu beurteilen. Unterschiede in den Antworthäufigkeiten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz geprüft.

Die Frage „Haben Sie im Rahmen des plexiformen Neurofibroms Stigmatisierung in der Öffentlichkeit erlebt?“ beantworteten auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ 27 % der Patienten vor der OP mit einer 1, während dies nach der OP nur noch 20,3 % der Patienten taten (Abbildung 11). Die Unterschiede in den Antworthäufigkeiten vor und nach der OP waren statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

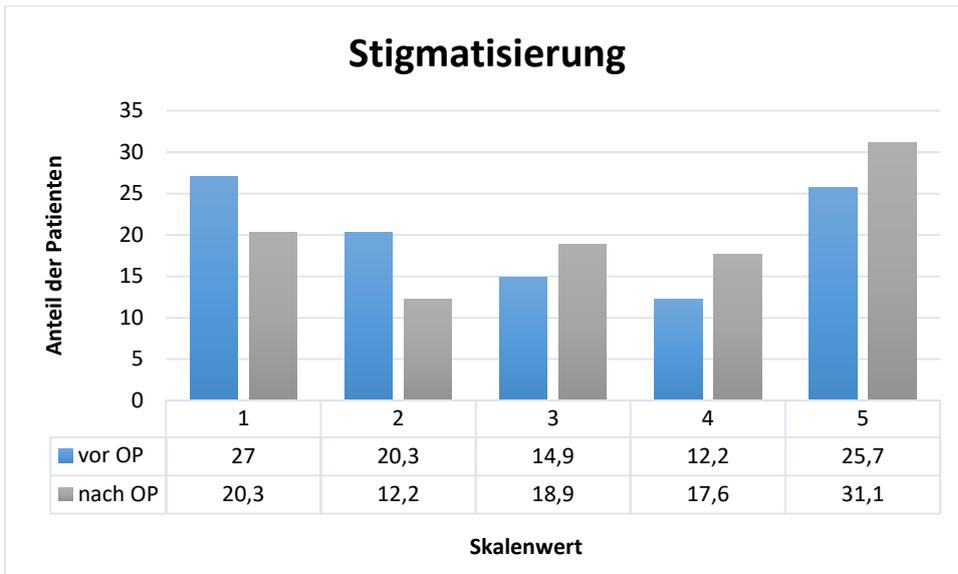


Abbildung 11 Stigmatisierung aufgrund des Fibroms auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP

Auch die Anzahl derer, die angaben, aufgrund des Fibroms keine Scham zu empfinden, nahm nach der OP signifikant zu ( $p < 0,001$ , Abbildung 12).

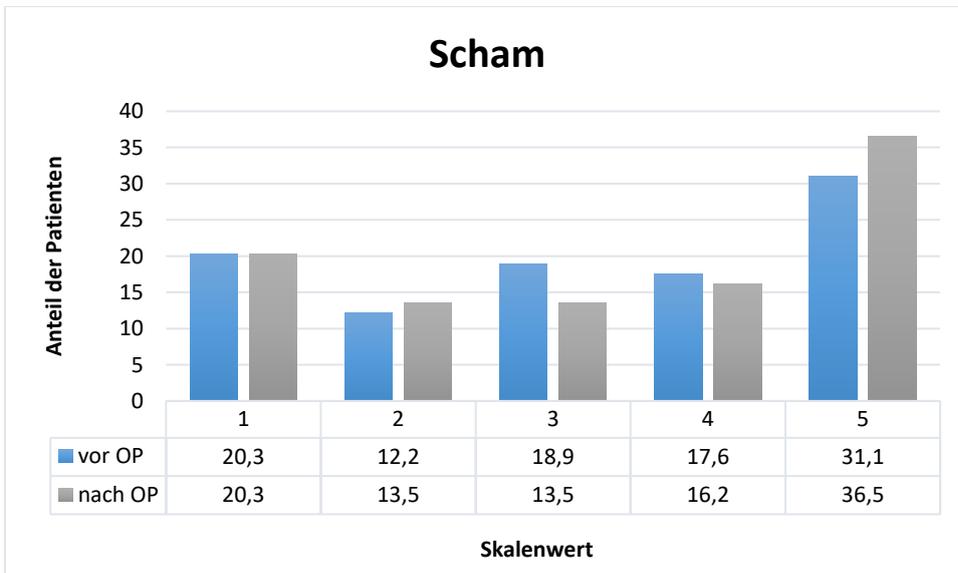


Abbildung 12 Scham aufgrund des Fibroms auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP

Die Patienten wurden gefragt, ob sie versuchen, das Fibrom durch ihre Kleidung, durch Tattoos oder anderweitig zu verstecken. Auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ tendierten mehr Patienten vor der OP als nach der OP dazu, ihr Fibrom abzudecken ( $p < 0,001$ , Abbildung 13). Am häufigsten

taten sie dies mit ihrer Kleidung (n = 26, 35,2 %). Andere Methoden waren Tattoos (n = 3, 4,2 %) oder Sonnenbrille, Make-up und Haare (jeweils n = 1, 1,4 %).

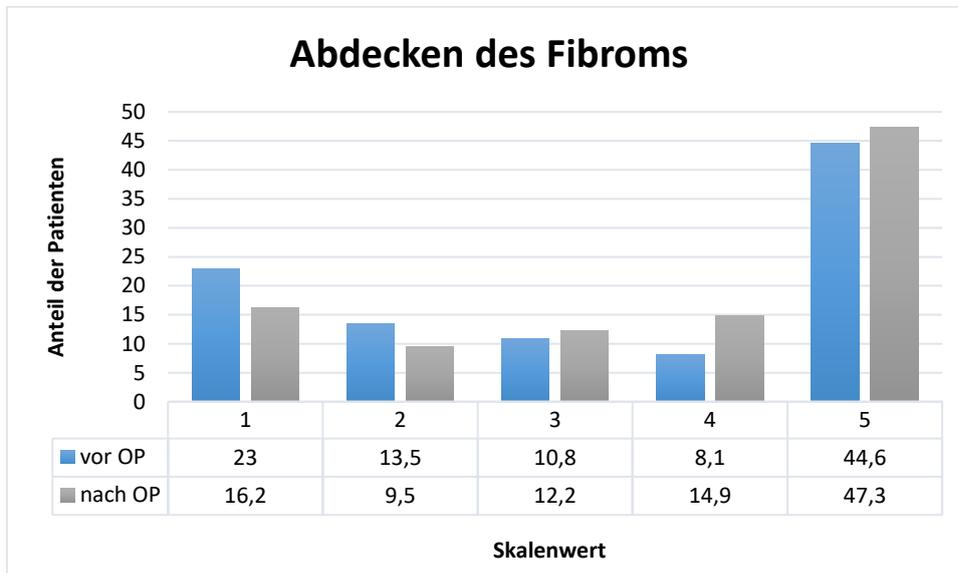


Abbildung 13 Verstecken des Fibroms auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP

Die Patienten beantworteten die Frage „Können Sie Ihren Körper so akzeptieren, wie er ist?“ auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor der OP überwiegend mit einer 3 (n = 36,5 %, Abbildung 14), während die Akzeptanz des Körpers nach der OP signifikant zunahm ( $p < 0,001$ ).

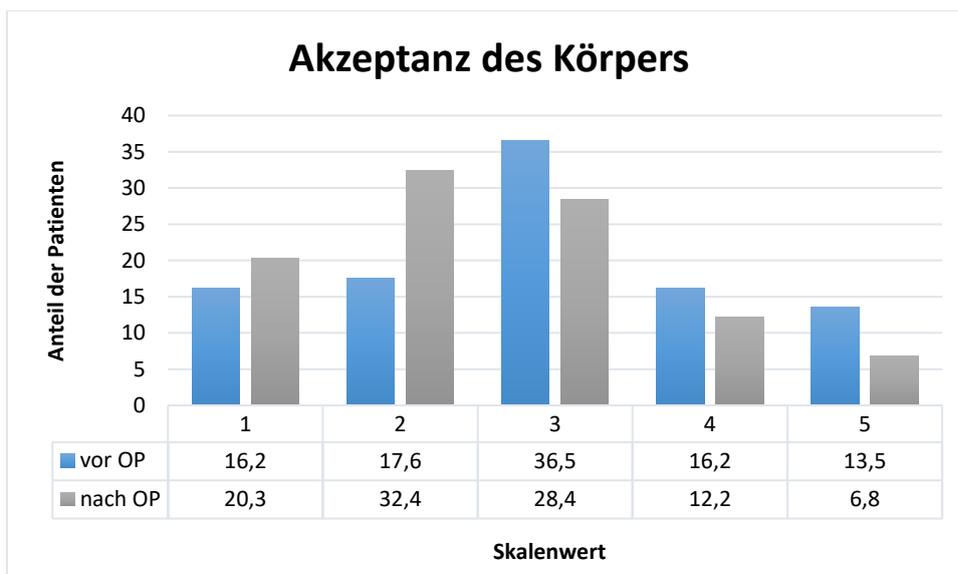


Abbildung 14 Akzeptanz des Körpers auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP

Die Frage „Haben Sie durch die Erkrankung Gefühle der Frustration, Hilflosigkeit oder Mutlosigkeit erlebt?“ beantworteten die Patienten vor der OP auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ überwiegend mit 1 oder 2 (1: 31,1 %, 2: 20,3 %, Abbildung 15). Nach der OP nahm die Anzahl derer, die eher häufiger diese Gefühle erlebten, signifikant ab ( $p < 0,001$ ).

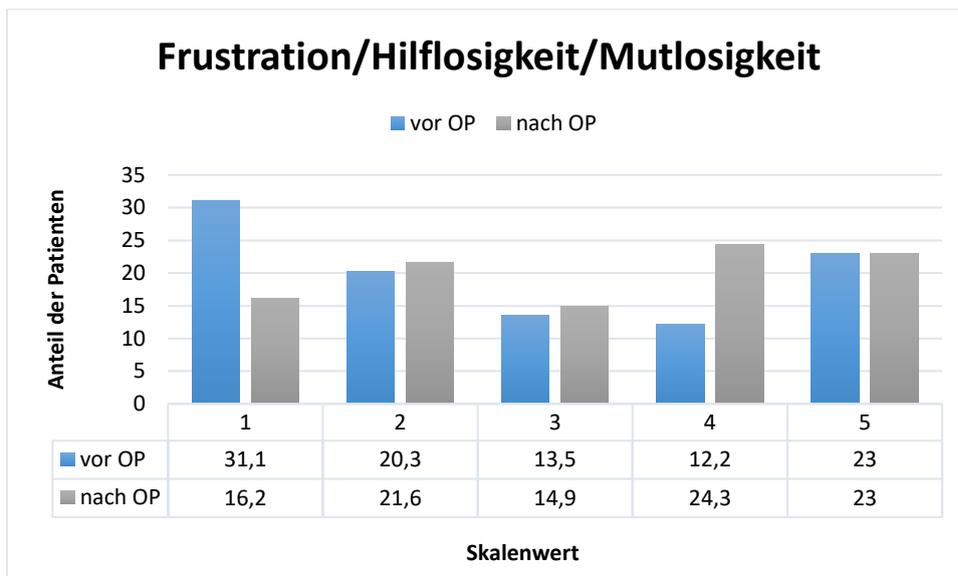


Abbildung 15 Gefühle der Frustration, Hilflosigkeit und Mutlosigkeit auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP

Vor der OP hatten 37,8 % der Patienten große Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankung, während dies nach der OP auf 29,7 % der Patienten zutraf (Abbildung 16). Die Unterschiede in den Antworthäufigkeiten vor und nach der OP waren im Chi-Quadrat-Test signifikant ( $p < 0,001$ ).

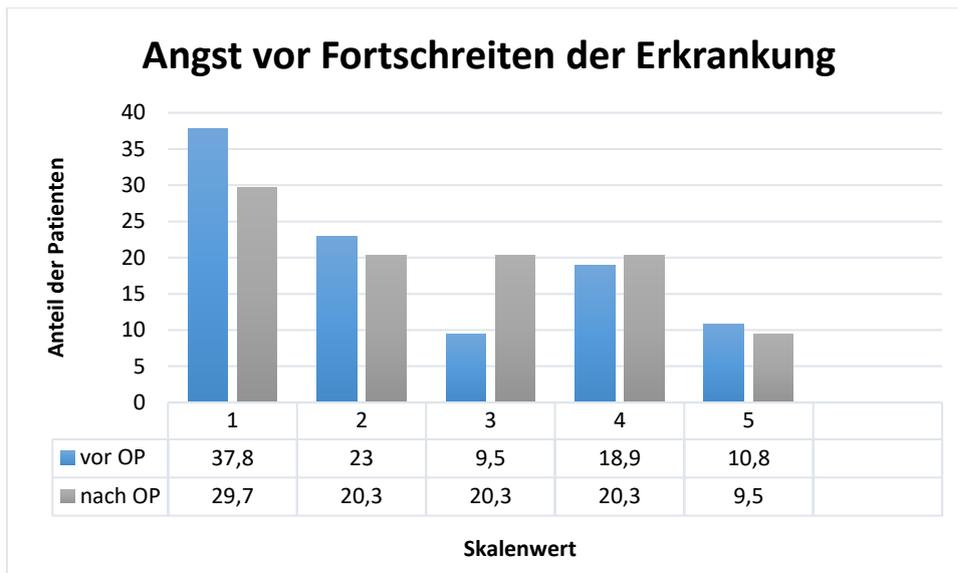


Abbildung 16 Angst vor Fortschreiten der Erkrankung auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP

Die meisten Patienten gaben auf die Frage „Wovor haben Sie Angst?“ die Angst vor einer Progression der Erkrankung an (n = 19, 25,8 %). Weitere Ängste umfassten die Angst vor Erblinden, einer malignen Transformation, Querschnittslähmungen, Schmerzen, Schüben, Wundheilungsstörungen, Amputation, Arbeitsunfähigkeit und einer frühen Mortalität.

Die Frage „Haben Sie Angst, dass aufgrund Ihrer bestehenden Erkrankung eine bösartige Tumorerkrankung entstehen könnte?“ sollte auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ beantwortet werden. Es bewerteten 24 Patienten (32,4 %) diese Frage mit 1, neun Patienten (12,2 %) mit einer 2, 24 Patienten (32,4 %) mit 3, acht Patienten (10,8 %) mit 4 und neun Patienten (12,2 %) mit 5.

Vor der OP empfanden 25,7 % der Patienten eine starke Beeinflussung ihrer Zukunftspläne durch die Erkrankung, während dies nach der OP nur noch auf 21,6 % der Patienten zutraf (Abbildung 17). Diese Unterschiede in den Antworthäufigkeiten waren statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Die häufigsten Beeinträchtigungen wurden in den Bereichen Kinderwunsch (n = 13, 17,6 %) und beruflicher Werdegang (n = 13, 17,6 %) berichtet. Andere genannte

Beeinträchtigungen waren Diskriminierung (n = 2, 2,7 %), Anpassung an Einschränkungen oder Mobilitätseinschränkung (jeweils n = 1, 1,4 %).

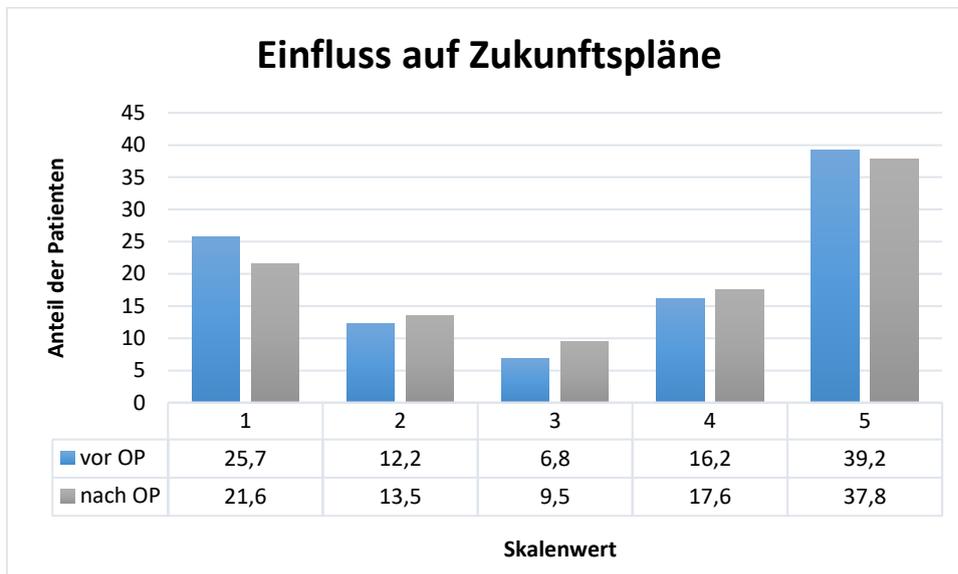


Abbildung 17 Beeinträchtigung der Zukunftspläne aufgrund der Erkrankung auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“

Auch die Familienplanung oder der Kinderwunsch wurden bei 28,4 % der Patienten vor und nach der OP von der Erkrankung beeinflusst (Abbildung 18). Nach der OP zeigte sich eine leichte, aber signifikante Zunahme der Patienten, deren Familienplanung nicht durch die Erkrankung beeinflusst wurde ( $p < 0,001$ ). Der häufigste Grund für den Einfluss auf die Familienplanung war die Angst vor Vererbung (n = 32, 43,2 %) und ein Patient (1,4 %) berichtete von Problemen bei der Partnerfindung.

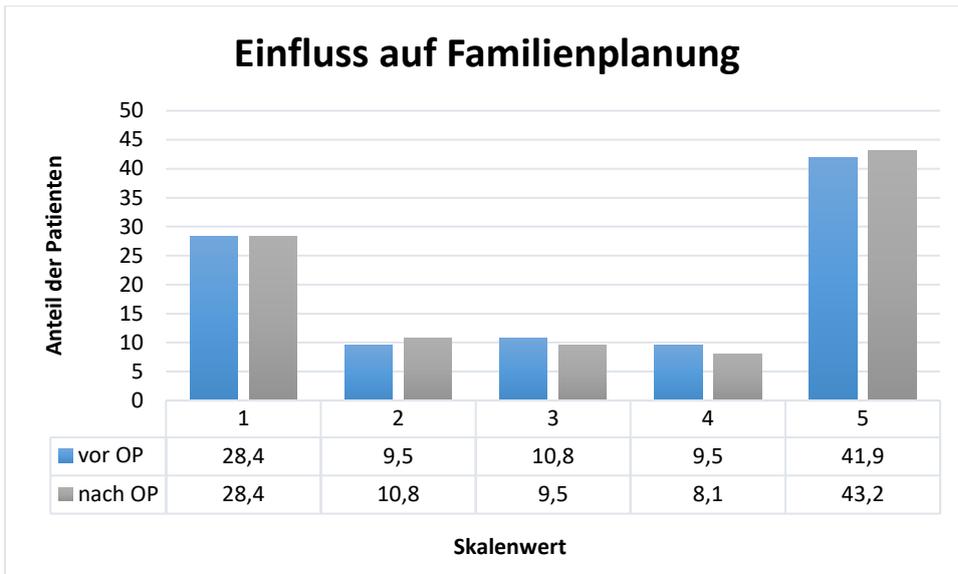


Abbildung 18 Einfluss der Erkrankung auf die Familienplanung auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP

Die Patienten wurden gebeten, auf einer Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 3 = „beinahe jeden Tag“ ihre Beeinträchtigung durch bestimmte Beschwerden vor der OP und in den letzten beiden Wochen einzustufen. Für alle Beschwerden zeigte sich eine signifikante Verringerung der Beeinträchtigung nach der OP ( $p < 0,001$ , Abbildungen 19 bis 22).

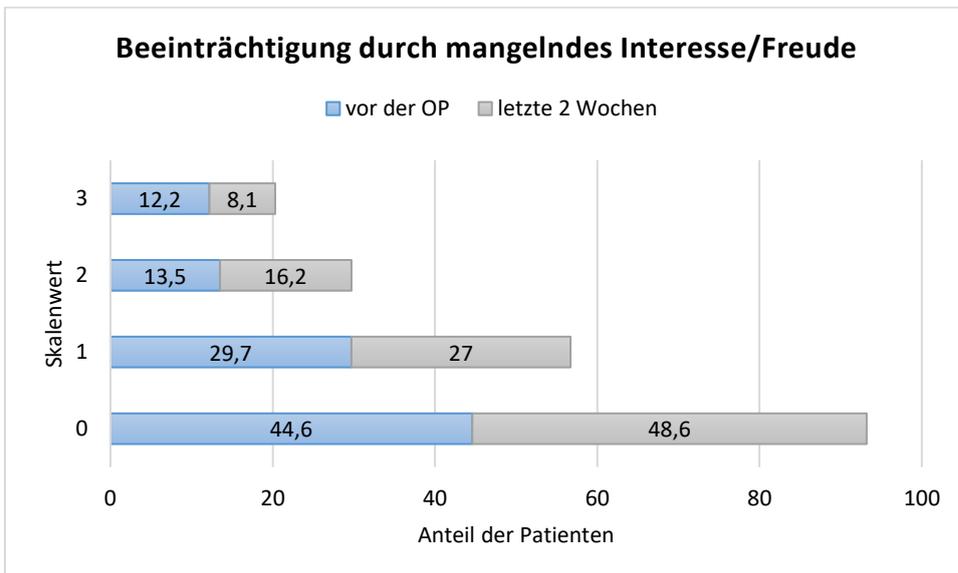


Abbildung 19 Beeinträchtigung durch mangelndes Interesse oder mangelnde Freude auf einer Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 3 = „beinahe jeden Tag“ vor der OP und während der letzten zwei Wochen

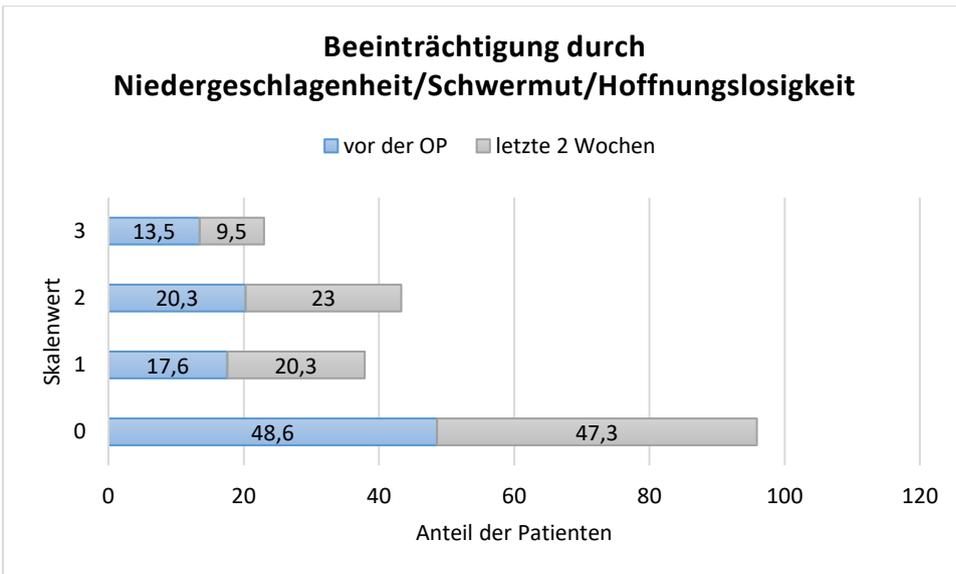


Abbildung 20 Beeinträchtigung durch Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit auf einer Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 3 = „beinahe jeden Tag“ vor der OP und während der letzten zwei Wochen

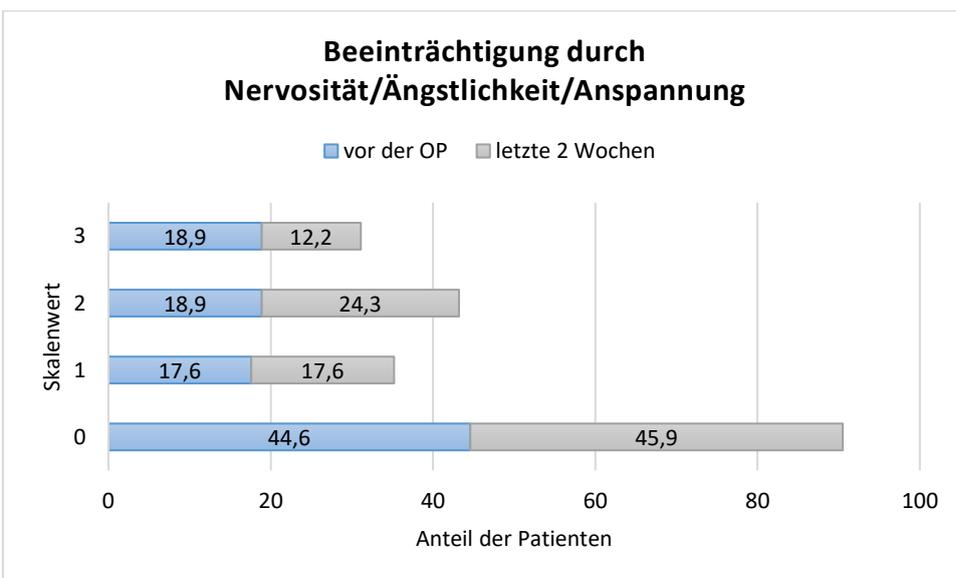


Abbildung 21 Beeinträchtigung durch Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung auf einer Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 3 = „beinahe jeden Tag“ vor der OP und während der letzten zwei Wochen

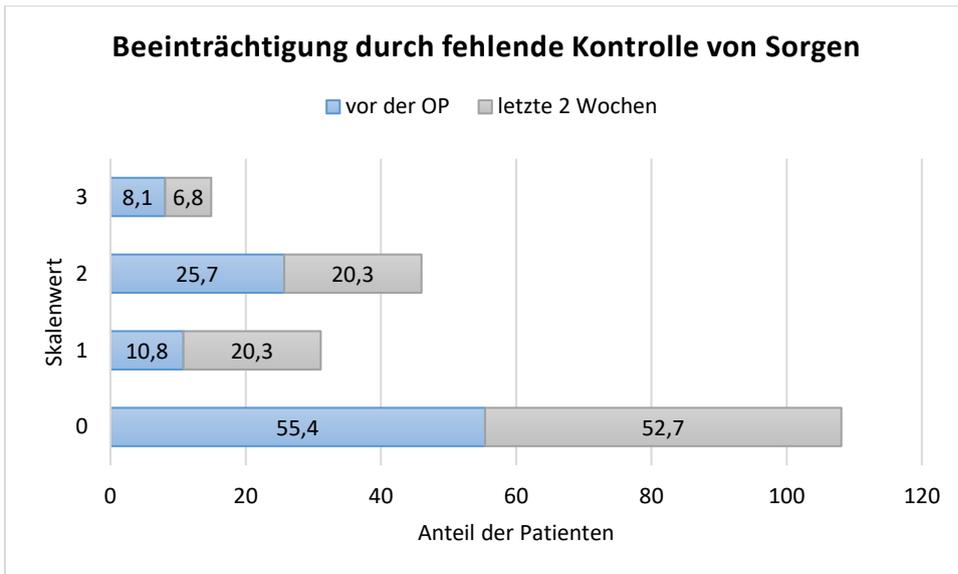


Abbildung 22 Beeinträchtigung durch die Unfähigkeit, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren, auf einer Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 3 = „beinahe jeden Tag“ vor der OP und während der letzten zwei Wochen

Auch die Beeinträchtigung von Arbeit, Haushalt und dem Umgang mit anderen verbesserte sich nach der OP signifikant ( $p < 0,001$ , Abbildung 23).

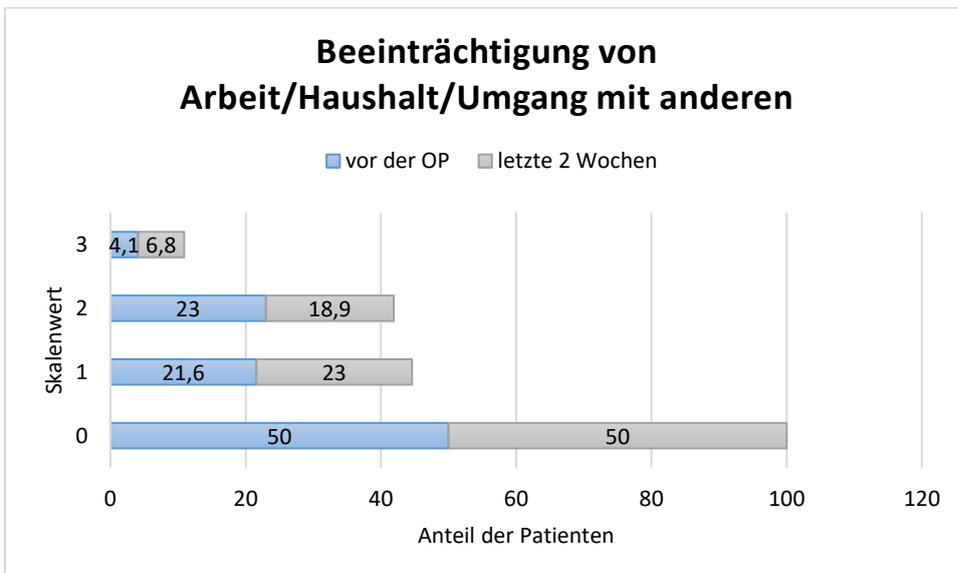


Abbildung 23 Beeinträchtigung von Arbeit, Haushalt oder dem Umgang mit anderen durch die Beschwerden auf einer Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 3 = „beinahe jeden Tag“ vor der OP und während der letzten zwei Wochen

#### 4.5 Außenwirkung

Bezüglich der Außenwirkung der Patienten wurden sie gebeten, verschiedene Aspekte auf einer Skala von 1 = „gut“ bis 5 = „schlecht“ vor und nach der OP einzuordnen. Nach der OP schätzten mehr Patienten ihre Beliebtheit mit 1 oder 2 ein als vor der OP und weniger Patienten mit 4 oder 5 ( $p < 0,001$ , Abbildung 24), sodass sich die subjektive Beliebtheit verbesserte.

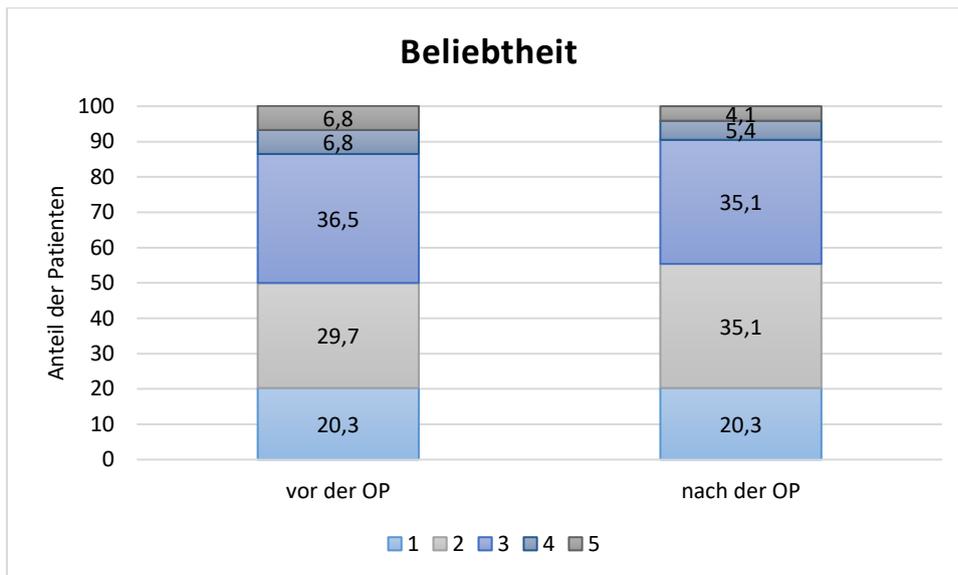


Abbildung 24 Einschätzung der Beliebtheit auf einer Skala von 1 = „gut“ bis 5 = „schlecht“ vor und nach der OP

Auch die Fähigkeit, Freundschaften zu schließen, verbesserte sich durch die OP signifikant, da mehr Patienten dies nach der OP mit 1 oder 2 einstufen ( $p < 0,001$ , Abbildung 25).

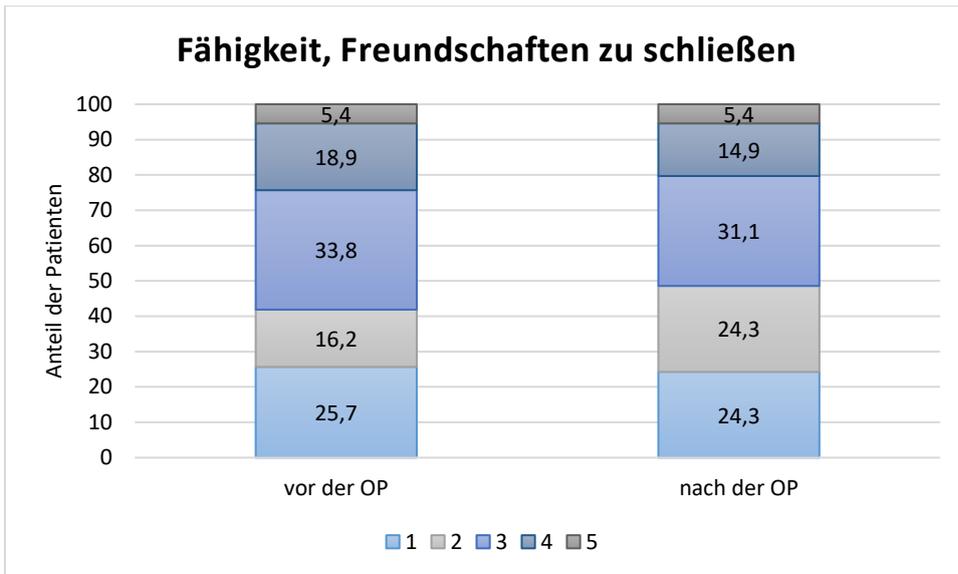


Abbildung 25 Einschätzung der Fähigkeit, Freundschaften zu schließen, auf einer Skala von 1 = „gut“ bis 5 = „schlecht“ vor und nach der OP

Auf die Frage „Wie leicht fällt es Ihnen, eine romantische Beziehung zu führen?“ antworteten nach der OP signifikant weniger Patienten mit einer 4 oder 5 ( $p < 0,001$ , Abbildung 26).

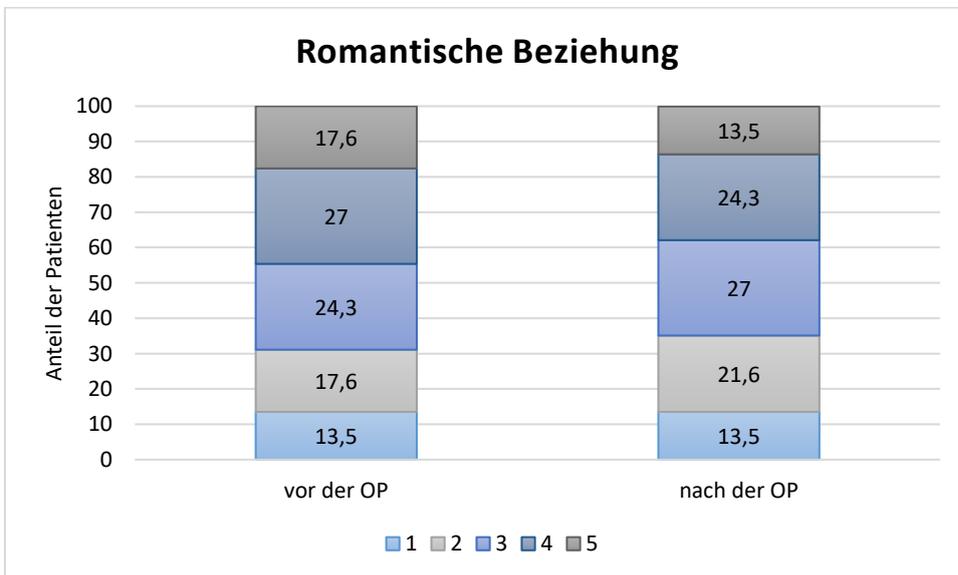


Abbildung 26 Einschätzung der Fähigkeit, eine romantische Beziehung zu führen, auf einer Skala von 1 = „gut“ bis 5 = „schlecht“ vor und nach der OP

Auch die subjektive Einschätzung des Selbstbewusstseins und des Aussehens verbesserte sich nach der OP signifikant ( $p < 0,001$  für beide, Abbildungen 27 und 28).

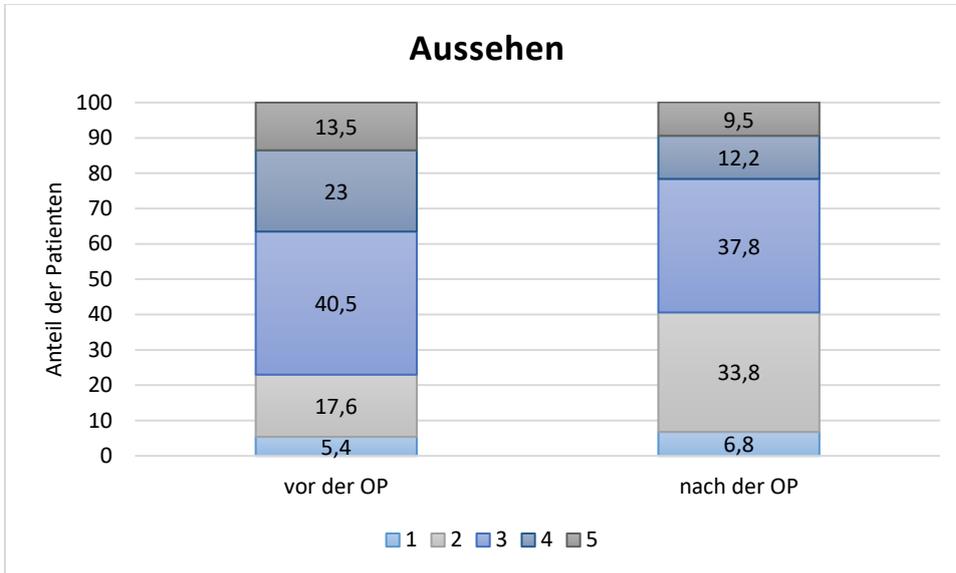


Abbildung 27 Einschätzung des Aussehens auf einer Skala von 1 = „gut“ bis 5 = „schlecht“ vor und nach der OP

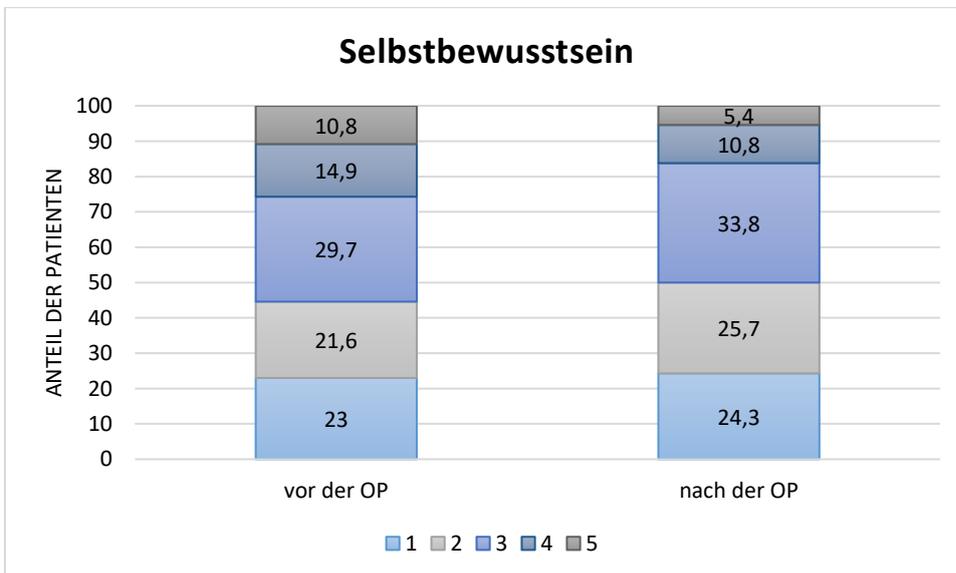


Abbildung 28 Einschätzung des Selbstbewusstseins auf einer Skala von 1 = „gut“ bis 5 = „schlecht“ vor und nach der OP

## 4.6 Funktion

Die Fragen zur Funktion konzentrierten sich auf Schmerzen und funktionelle Beeinträchtigungen im Alltag. Die Frage, ob die Patienten Schmerzen durch das Neurofibrom haben, beantworteten auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ nach der OP signifikant mehr Patienten mit einer 4 oder 5, sodass also mehr Patienten keine Schmerzen durch das Neurofibrom hatten ( $p < 0,01$ , Abbildung 29).

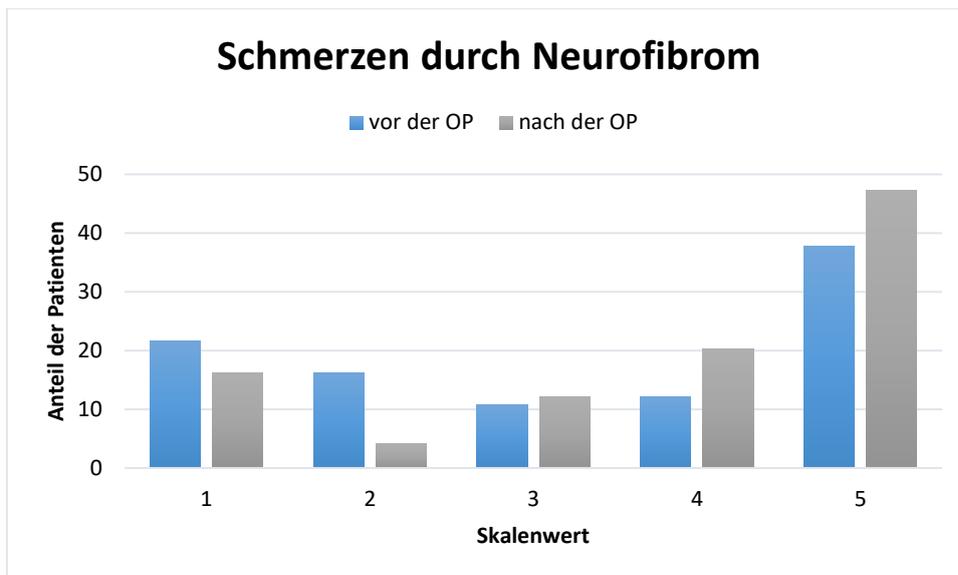


Abbildung 29 Anteil der Patienten mit Schmerzen durch das Neurofibrom auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP

Auf die Frage „Würden Sie Ihre Schmerzen als generalisiert, das heißt am ganzen Körper, beschreiben?“ antworteten die Patienten vor und nach der OP mit derselben Häufigkeit, und die meisten Patienten hatten keine generalisierten Schmerzen ( $n = 54$ , 73 %, Abbildung 30).

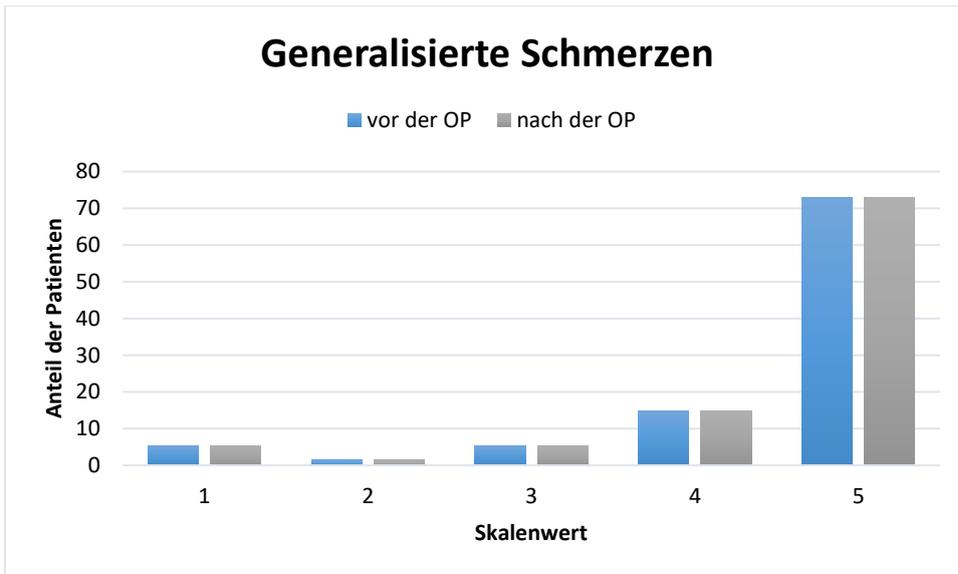


Abbildung 30 Anteil der Patienten mit generalisierten Schmerzen durch das Neurofibrom auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP

Die Häufigkeit von lokalen Schmerzen bei Berührung der Tumorregion nahm nach der OP signifikant ab ( $p < 0,001$ , Abbildung31).

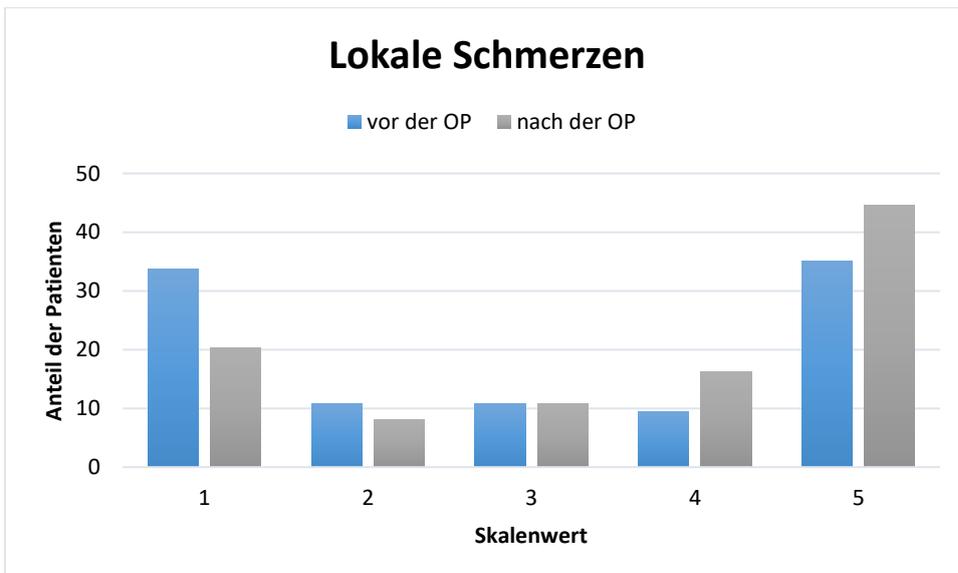


Abbildung 31 Anteil der Patienten mit lokalen Schmerzen durch das Neurofibrom auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP

Auch das Gefühl, durch die Erkrankung im Alltag stark beeinträchtigt zu sein, reduzierte sich nach der OP signifikant ( $p < 0,001$ , Abbildung 32).

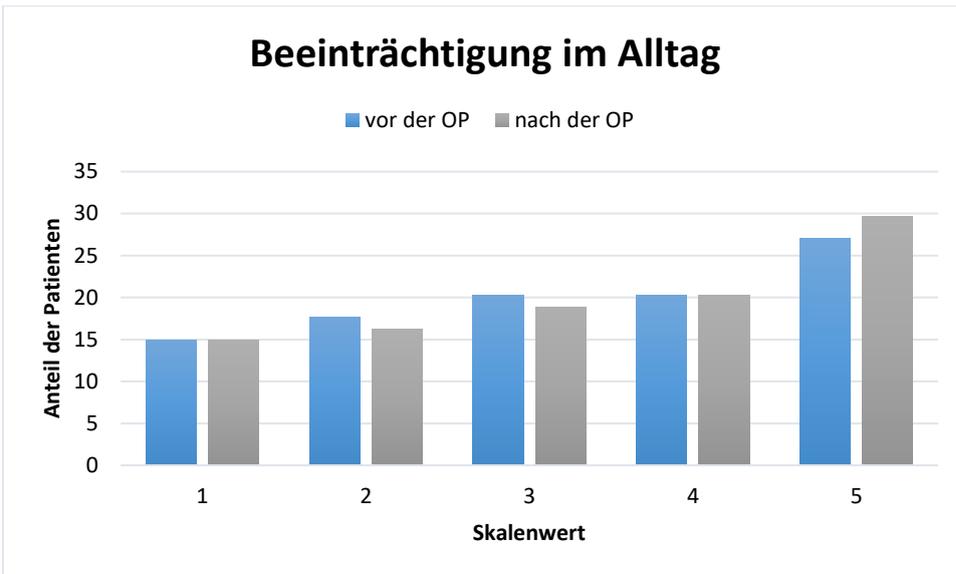


Abbildung 32 Anteil der Patienten mit einer Beeinträchtigung im Alltag auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP

Auch mögliche Einschränkungen in der Mobilität oder beim Gehen durch das plexiforme Neurofibrom verbesserten sich nach der OP signifikant, ebenso wie die Beeinträchtigungen des Sexuallebens ( $p < 0,01$ , Abbildungen 33 und 34).

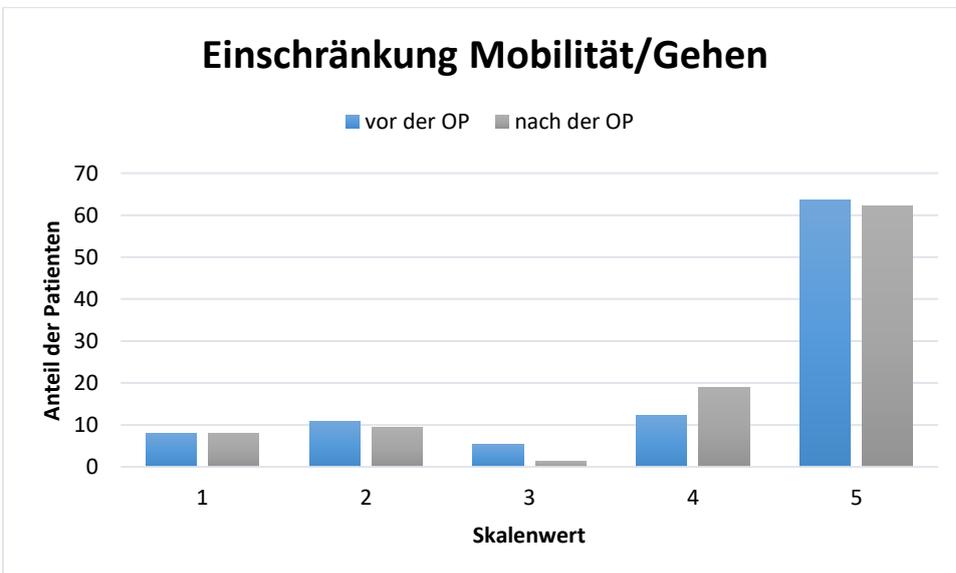


Abbildung 33 Anteil der Patienten mit Einschränkung der Mobilität oder beim Gehen auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP

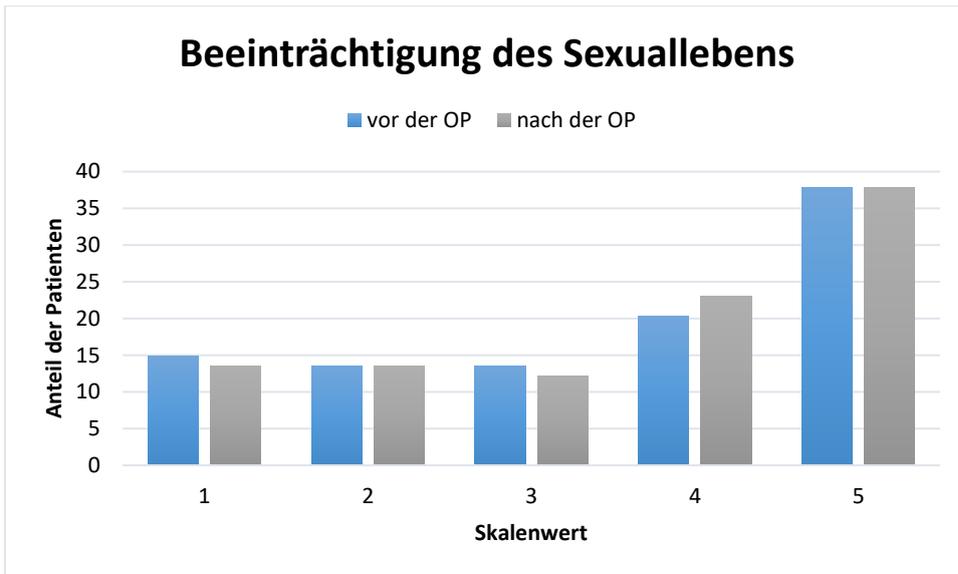


Abbildung 34 Anteil der Patienten mit einer Beeinträchtigung des Sexuallebens auf einer Skala von 1 = „trifft unbedingt zu“ bis 5 = „trifft gar nicht zu“ vor und nach der OP

Auf die Frage, welche Lebensbereiche besonders durch die Erkrankung beeinflusst werden, wählten die meisten Patienten sowohl vor als auch nach der OP das Selbstbild aus (vor der OP: n = 29, 39,2 %; nach der OP: n = 30, 40,5 %, Abbildung 35). Der einzige signifikante Unterschied in den Antworthäufigkeiten betraf romantische Beziehungen, auf die sich die Erkrankung nach der OP weniger auswirkte als vorher ( $p < 0,001$ ).

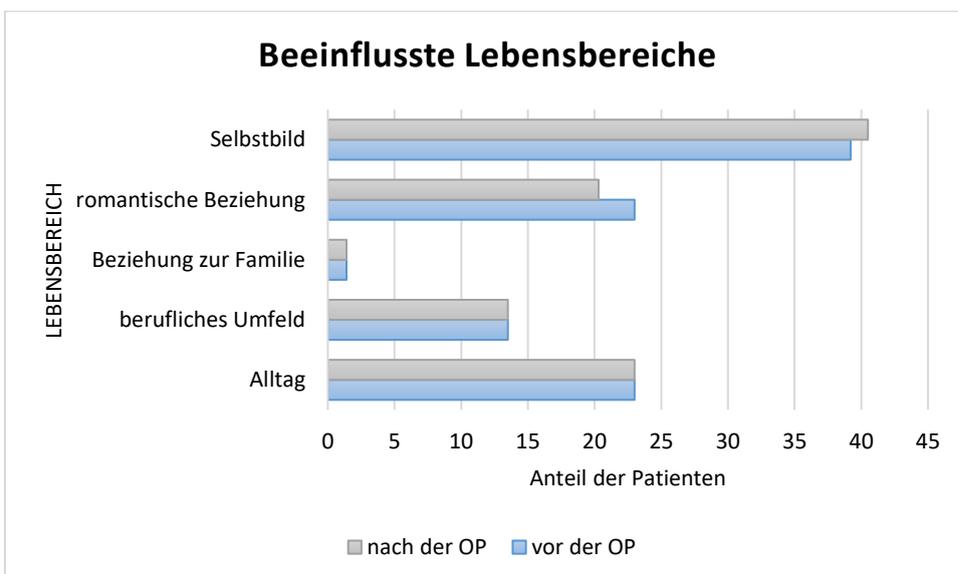


Abbildung 35 Anteil der Patienten mit einer Beeinträchtigung durch die Erkrankung in verschiedenen Lebensbereichen vor und nach der OP

## 4.7 Gesamtbeurteilung Operation

Für eine Gesamtbeurteilung der OP wurden die Patienten gefragt: „Wie würden Sie eine allgemeine Veränderung Ihrer Erkrankung in Bezug auf die Operation bewerten?“ Wie aus Abbildung 36 ersichtlich wird, beobachteten die meisten Patienten eine deutliche und positive Veränderung der Erkrankung durch die OP.

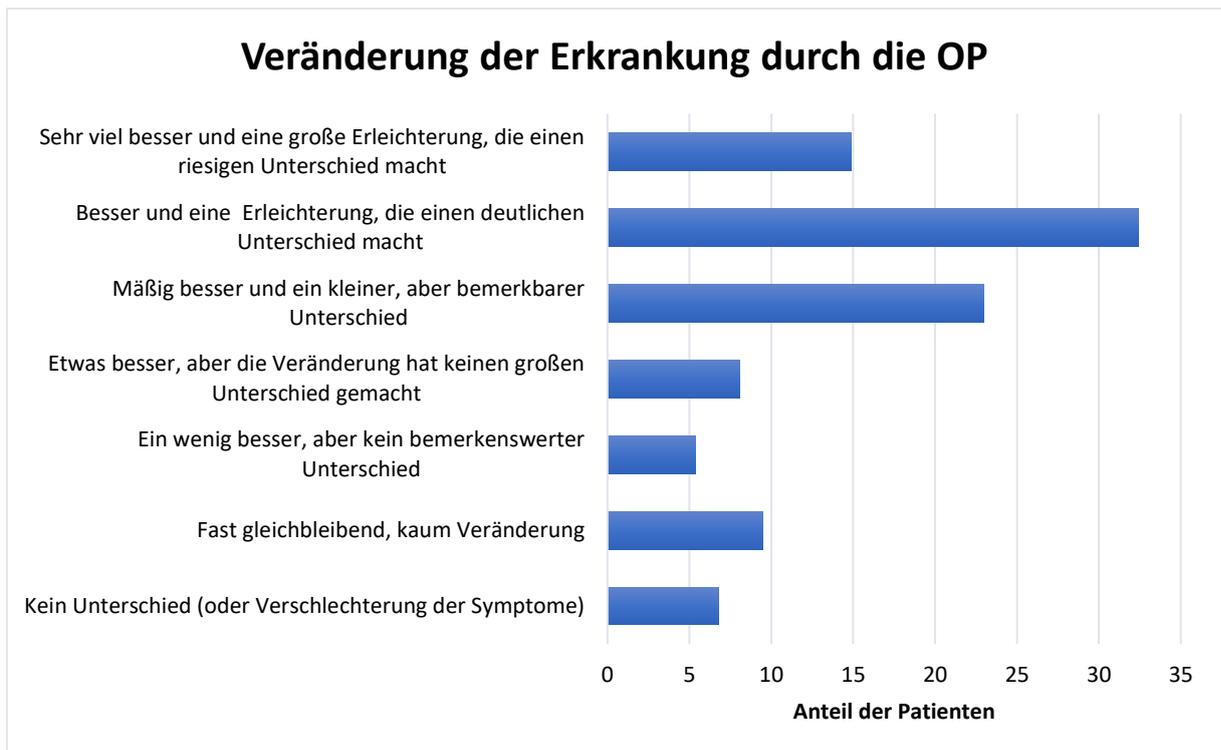


Abbildung 36 Allgemeine Veränderung der Erkrankung durch die OP

Die Patienten wurden zudem gebeten, auf einer Skala von -10 = „viel schlechter“ bis 10 = „viel besser“ das Ausmaß der Veränderung der Lebensqualität durch die OP zu beurteilen. Die meisten Patienten beobachteten eine Verbesserung ihrer Lebensqualität durch die OP (Abbildung 37).

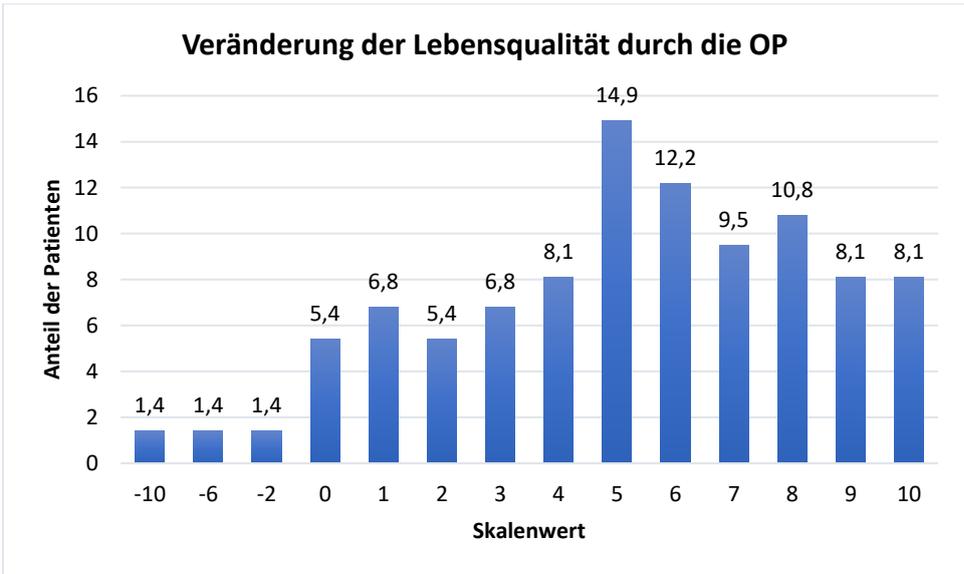


Abbildung 37 Veränderung der Lebensqualität durch die OP auf einer Skala von -10 = „viel schlechter“ bis 10 = „viel besser“

## 5. Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel dieser explorativen Studie war es, die Lebensqualität von NF1-Patienten nach der operativen Behandlung von plexiformen Neurofibromen zu evaluieren. Es ging dabei vornehmlich darum, die Durchführbarkeit und Effektivität der Operation einzuordnen, um für zukünftige Patienten eine Therapieentscheidung treffen zu können.

Die Hauptergebnisse der Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die Patienten beurteilten die Operation insgesamt überwiegend positiv und stellten mindestens eine mäßig positive Veränderung der Erkrankung fest.
2. Durch die Operation verbesserte sich die soziale Funktionsfähigkeit (Stigmatisierung, Beliebtheit, Freundschaften, romantische Beziehungen, Verdecken der Neurofibrome).
3. Durch die Operation verbesserten sich physisch-funktionale Aspekte (Schmerzen, Beeinträchtigungen im Alltag).
4. Durch die Operation verbesserten sich psychische Aspekte (Selbstwahrnehmung, Selbstbewusstsein, Angst vor Fortschreiten der Erkrankung, Scham, Akzeptanz des eigenen Körpers).
5. Patienten, die die Operation eher negativ bewerteten, begründeten dies mit einem langwierigen postoperativen Heilungsprozess und Ausbleiben einer deutlichen Verbesserung.

Diese Ergebnisse werden im Folgenden mit vorherigen Studien verglichen und im Kontext der bestehenden Fachliteratur eingeordnet.

### 5.2 Auswirkung der Operation auf die soziale Funktionsfähigkeit

NF1-Patienten empfinden aufgrund der Neurofibrome oft Scham und haben eine reduzierte Körperakzeptanz, was dazu führt, dass sie sich zurückziehen, keine sozialen Kontakte pflegen und in der Öffentlichkeit die Neurofibrome aus Angst vor Stigmatisierung verdecken (Bannon et al., 2022, Doser et al., 2022, Foji et al., 2021).

Dies führt wiederum dazu, dass die Lebensqualität massiv beeinträchtigt wird und die Patienten in Isolation mit wenigen oder keinen sozialen Kontakten leben. Ein Therapieziel sollte es daher sein, das Aussehen der Patienten so zu verbessern, dass sie nicht mehr das Gefühl haben, sich in der Öffentlichkeit verstecken zu müssen, und ein stärkeres Selbstbewusstsein entwickeln können. Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Studie scheint dies durch die operative Behandlung der plexiformen Neurofibrome möglich zu sein.

Viele Patienten gaben an, dass ihre Scham aufgrund der Erkrankung nach der Operation abnahm, während die subjektiv empfundene Beliebtheit zunahm, ebenso wie die Akzeptanz des Körpers, das Selbstbewusstsein und die Anzahl der Freundschaften. Auch fühlten sich die Patienten nach der Operation oft bestärkt, romantische Beziehungen eingehen zu können. Dies ist im Einklang mit einer vorherigen Studie, die die soziale Funktionsfähigkeit nach einer operativen Behandlung von NF1-Patienten anhand eines Fragebogens evaluierte. So beobachteten Fijałkowska und Antoszewski ein vermehrtes Gefühl von NF1-Patienten nach der Operation, soziale Kontakte zu pflegen, während die Patienten vor der Operation angegeben hatten, eher seltener soziale Kontakte pflegen zu wollen (Fijałkowska and Antoszewski, 2020).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine operative Behandlung der plexiformen Fibrome dazu führen kann, dass sich die Patienten selbstbewusster und wohler fühlen und somit weniger Angst davor haben, am sozialen Leben teilzunehmen oder Stigmatisierung zu erfahren.

### 5.3 Auswirkung der Operation auf die körperlichen Funktionen

NF1-Patienten leiden unter Schmerzen und eingeschränkten physischen Funktionen, was wiederum ihre Funktionsfähigkeit im Alltag maßgeblich beeinträchtigt (Hamoy-Jimenez et al., 2022, Mahajan et al., 2022, Sanagoo et al., 2019, Copley-Merriman et al., 2021). Daher sollte ein zentrales Behandlungsziel für NF1-Patienten sein, die Schmerzen zu lindern und die selbstständige Alltagsbewältigung zu fördern (Ferner et al., 2007).

In der vorliegenden Studie wurde eine signifikante Reduzierung der Schmerzen nach der operativen Behandlung der plexiformen Neurofibrome festgestellt. Während sich generalisierte Schmerzen vor und nach der Operation subjektiv nicht veränderten, so verbesserten sich lokale Schmerzen, die Funktionsfähigkeit im Alltag, die Mobilität und das Sexualleben. Auch die Familienplanung wurde nach der Operation als weniger durch die Krankheit beeinflusst eingestuft. Dies stimmt mit den Beobachtungen einer vorherigen Studie überein, in der eine Intervention zu einer Reduktion der Schmerzen und einer verbesserten physischen Funktionsfähigkeit beitrug. In dieser Studie von Cole-Price et al. zeigten Umfrageergebnisse von NF1-Patienten, die sich einer operativen Behandlung der Neurofibrome unterzogen hatten, eine signifikante Abnahme der körperlichen Schmerzen und der schmerzbedingten Beeinträchtigungen nach der Operation (Cole-Price et al., 2020).

Die Tatsache, dass sich in der vorliegenden Studie generalisierte Schmerzen nicht durch die Operation verbesserten, könnte dadurch erklärt werden, dass die Schmerzen vornehmlich durch die Neurofibrome selbst und nicht etwa durch die systemischen Auswirkungen der Erkrankung hervorgerufen wurden. Es ist jedoch bisher noch unklar, inwiefern Neurofibrome Schmerzen hervorrufen. In vorherigen Studien beschriebene, durch Neurofibrome verursachte Schmerzen wurden als neuropathische Schmerzen, entzündungsbedingte Schmerzen, Knochenschmerzen und Bauchschmerzen wahrgenommen (Créange et al., 1999, Kim et al., 2009, Gross et al., 2020). Es wurde spekuliert, dass die Schmerzen nicht durch die Tumore selbst hervorgerufen werden, sondern durch eine krankheitsbedingte Veränderung von Signalwegen, die am Schmerzempfinden beteiligt sind, so dass die Patienten stärkere Schmerzen empfinden (Ji et al., 1999).

In der vorliegenden Studie bestanden bei knapp einem Drittel der Patienten Komorbiditäten, die für die generalisierten Schmerzen verantwortlich sein könnten. Insgesamt ist aber basierend auf den vorliegenden Ergebnissen davon auszugehen, dass die operationsbedingte Reduzierung von lokalen Schmerzen durch die operative Behandlung von plexiformen Neurofibromen zu einer geringeren psychischen und physischen Belastung und somit zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen könnte.

#### 5.4 Auswirkung der Operation auf die psychischen Funktionen

Die psychische Belastung von Patienten mit NF1 wurde in verschiedenen Studien beschrieben (Sanagoo et al., 2019, Copley-Merriman et al., 2021, Ferner et al., 2017). Es zeigte sich beispielsweise in mehreren Studien von Wolkenstein et al., dass Zukunftsängste von NF1-Patienten zu einer reduzierten Lebensqualität führen (Wolkenstein et al., 2009, Wolkenstein et al., 2001). Foji et al. fanden heraus, dass NF1-Patienten ihre Lebenssituation durch eine mangelnde Anpassung an die Erkrankung und damit verbundene Zukunftsängste geprägt sahen (Foji et al., 2021).

Die Daten der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass die psychische Gesundheit und somit die Lebensqualität von Patienten mit NF1 durch eine operative Behandlung der plexiformen Neurofibrome verbessert werden kann. Viele Patienten betrachteten die Operation als förderlich, ihren Körper mehr zu akzeptieren und weniger Scham aufgrund der Erkrankung zu empfinden. Auch Zukunftsängste und Ängste vor dem Fortschreiten der Erkrankung konnten durch die Operation reduziert werden, ebenso wie Gefühle der Frustration, Hilflosigkeit oder Mutlosigkeit aufgrund der Erkrankung. Dies ist im Einklang mit vorherigen Studien, in denen Interventionen eine Verbesserung der psychischen Gesundheit von NF1-Patienten aufzeigten.

In der Interventionsstudie von Mace et al., die ein Mind-Body-Programm hinsichtlich der Auswirkungen auf die Lebensqualität von NF1-Patienten evaluierten, konnte demonstriert werden, dass emotionaler Stress (Angstzustände, Depressionen, Stress) aufgrund einer mangelnden Resilienz der Patienten mit einer verminderten Lebensqualität einhergeht, und dass diese Resilienz durch ein Mind-Body-Programm gestärkt werden kann, wodurch es zu einer Verbesserung der Lebensqualität kommt (Mace et al., 2021).

Fijałkowska und Antoszewski kamen zu dem Schluss, dass eine operative Behandlung von NF1-Patienten dazu führt, dass die Patienten selbstbewusster werden und sich wohler fühlen (Fijałkowska and Antoszewski, 2020). Auch hier wurde die Selbsteinschätzung mithilfe eines Fragebogens evaluiert. Es fehlen bis heute allerdings Studien, die die Verbesserung der psychischen Belastung durch

die Erkrankung nach der Operation anhand von standardisierten objektiven Messmethoden evaluieren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass sich die psychische Gesundheit von NF1-Patienten tatsächlich durch die Operation verbessern könnte. Dies liegt vermutlich auch darin begründet, dass sich auch die physische Situation der Patienten verändert hat, so dass sie weniger Schmerzen hatten. Gleichzeitig ist aber auch davon auszugehen, dass durch die Operation Angstzustände und Depressionen dadurch reduziert werden können, dass sich die Patienten aufgrund der Verbesserung des Hautbildes weniger stigmatisiert und insgesamt selbstbewusster fühlen, und dies insgesamt in einer besseren Lebensqualität resultiert.

Allerdings gibt es derzeit keine Studien, mit denen die Ergebnisse der vorliegenden Studie direkt verglichen werden können, da sich die Interventionen voneinander unterscheiden. Der Fokus vorheriger Studien lag überwiegend auf der Charakterisierung von Patienten mit dermalen Fibromen, während in der vorliegenden Studie der Fokus auf der Behandlung von plexiformen Neurofibromen lag.

### 5.5 Bedeutung für die Praxis

Die Ergebnisse der Studie deuten basierend auf dem subjektiven Empfinden der Patienten darauf hin, dass die Operation einen geeigneter Therapieansatz für NF1-Patienten darstellt. Die Tatsache, dass sich in nahezu allen erfragten Bereichen der Lebensqualität dieser Patienten insgesamt eine Besserung nach der Operation zeigte, lässt vermuten, dass sich durch die Behandlung der plexiformen Neurofibrome sowohl psychische als auch physische Funktionen der Patienten verbessern lassen.

In diesem Zusammenhang muss jedoch berücksichtigt werden, dass es keine Vergleichsgruppe gab, die mit alternativen Ansätzen oder medikamentös behandelt wurde, so dass ein direkter Vergleich der positiven Auswirkungen einer Operation mit anderen Therapieansätzen basierend auf der vorliegenden Studie nicht möglich

ist. Zudem wurden die Ergebnisse des Fragebogens nicht mit den klinischen Daten der Patienten korreliert, so dass unklar bleibt, inwiefern sich das subjektive positive Empfinden der Patienten in ihrem klinischen Ergebnis widerspiegelt. Es erscheint jedoch bezüglich der Therapiepräferenzen vielversprechend, dass viele Patienten die Operation insgesamt positiv bewerten, sie weiterempfehlen würden und eine Verbesserung der Lebensqualität nach der Operation wahrgenommen haben.

Es ist basierend auf früheren Erkenntnissen klar, dass nicht alle NF1-Patienten für eine Operation in Frage kommen (Fisher et al., 2022). Bei invasivem Wachstum beispielsweise können die Fibrome nicht reseziert werden, ohne Teile des umliegenden Gewebes zu verletzen oder mitentfernen zu müssen (Canavese and Krajcich, 2011, Fisher et al., 2022). Je nach Lokalisation der Fibrome besteht außerdem bei der Resektion die Gefahr einer neuronalen Verletzung (Ikuta et al., 2022). Bevor die Operation als Therapieoption in Frage kommt, muss daher das Wachstumsmuster der plexiformen Neurofibrome sorgfältig und individuell mittels MRI evaluiert werden (Friedrich et al., 1998, Mautner et al., 2006).

Es ist denkbar, dass sich auch eine Kombination von verschiedenen Interventionen als nützlich für die psychische und physische Gesundheit erweisen könnte, beispielsweise als Kombination einer Operation mit einer Mindfulness-Intervention ähnlich der in der Studie von Mace et al. (2021). Buono et al. fanden durch eine Umfrage unter NF1-Patienten heraus, dass der Einsatz von alternativen, komplementären Therapien, wie beispielsweise Sport, Yoga, Psychotherapie, Physiotherapie, Meditation und Akupunktur signifikant dazu beitragen können, die Schmerzsymptomatik zusätzlich zu den Auswirkungen der Operation zu lindern und die Beeinträchtigung der Patienten bei Alltagsaktivitäten zu reduzieren (Buono et al., 2019). Gleichzeitig beobachteten Wolters et al. in ihrer Studie mit Jugendlichen, die an NF1 erkrankt waren, dass der Zusammenhang zwischen den krankheitsbedingten Schmerzen und der beeinträchtigten Lebensqualität auf soziale und emotionale Probleme zurückzuführen ist (Wolters et al., 2015).

Eine Verbesserung der psychischen Gesundheit von NF1-Patienten sollte auf jeden Fall einen zentralen Aspekt der Therapieplanung darstellen, da die Neurofibrome und das damit verbundene Aussehen und Selbstbild der Patienten zu

Schamgefühlen führen, welche wiederum eine Isolation der Betroffenen zur Folge haben könnten.

### 5.5 Limitationen der Studie

Diese Studie weist einige Limitationen auf, die ihre Übertragbarkeit in die Praxis einschränken könnten. Zum einen ist hier die Tatsache zu nennen, dass die Daten anhand eines Fragebogens erhoben wurden, den die Patienten ausfüllten. Dies bedeutet, dass die Ergebnisse ihr subjektives Empfinden bzw. ihre subjektive Einschätzung widerspiegeln, dies jedoch objektiv, z. B. durch einen Arzt, anders bewertet werden könnte.

Zudem wurden nur Patienten aus einer einzelnen Klinik in die Studie eingeschlossen. Da jede Klinik ihre eigenen Operationsprotokolle und Handlungsanweisungen hat, ist es denkbar, dass die Operation von Patienten, die in einer anderen Klinik versorgt wurden, anders eingeschätzt werden würde. Bezüglich der Patientenkohorte ist zu berücksichtigen, dass knapp ein Drittel der Patienten neben der Neurofibromatose andere Krankheiten hatte, die möglicherweise auch die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität einschränken könnten. Es ist daher möglich, dass Patienten mit mehreren Komorbiditäten insgesamt unzufriedener mit der Operation waren, weil ihre Lebensqualität zusätzlich durch andere Erkrankungen beeinträchtigt wurde und der Effekt der Operation daher vielleicht nicht so positiv eingestuft wurde, wie dies bei Patienten ohne weitere Komorbiditäten war.

Hinzu kommt, dass möglicherweise ein gewisser Selektionsbias dadurch besteht, dass die Patienten dort befragt wurden, wo sie auch operiert wurden. Es ist denkbar, dass die Patienten deshalb besonders positiv antworteten, um den Kontakt zu ihrem Versorger nicht zu belasten. Nichtsdestotrotz war den Patienten bekannt, dass die Fragebögen anonymisiert ausgewertet werden, sodass das Risiko einer zu positiven Beantwortung aus diesem Grund eher gering eingeschätzt wird.

## 5.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass die Operation der plexiformen Neurofibrome bei Patienten mit einer NF1 zu einer Linderung der funktionalen, psychischen und sozialen Probleme beiträgt. Die Hauptforschungsfrage (*„Führt eine Operation der plexiformen Neurofibrome im Rahmen einer Neurofibromatose Typ 1 mit Reduktion des plexiformen Neurofibroms zu einer Beschwerdelinderung der Patienten?“*) muss demzufolge mit Ja beantwortet werden.

Die meisten Patienten schätzten das Ergebnis der Operation positiv ein und würden die Operation weiterempfehlen. Insgesamt zeigte sich eine Verbesserung von vielen Aspekten der Lebensqualität, unter anderem Freundschaften und romantische Beziehungen sowie eine geringere Stigmatisierung. Die Forschungsfrage *„Kommt es zu einer Veränderung der Lebensqualität der Patienten durch die Beschwerdelinderung?“* muss demzufolge ebenfalls mit Ja beantwortet werden.

Alle Patienten der vorliegenden Studie wurden im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf operiert. Da insgesamt eine große Zufriedenheit mit dem postoperativen Ergebnis und der Lebensqualität bestand, muss die Forschungsfrage *„Ist es sinnvoll, diese Operation weiterhin im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchzuführen?“* auch mit Ja beantwortet werden.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die Operation von plexiformen Neurofibromen allgemein zu empfehlen ist, um die Lebenssituation der Patienten mit NF1 zu verbessern. Zukünftige Studien sollten eruieren, warum manche Patienten die Operation eher negativ betrachteten oder subjektiv keine Verbesserung ihrer Situation feststellten. Durch ein Herausarbeiten der Gründe für Unzufriedenheit mit der Operation lässt sich das postoperative Ergebnis in Zukunft noch weiter verbessern. Zudem zeichnet sich basierend auf dieser und vorherigen Studien ab, dass NF1-Patienten von einer Kombinationstherapie aus verschiedenen Ansätzen profitieren würden, und es daher einer individualisierten Beurteilung der Patienten bedarf. So kommen manche Patienten beispielsweise nicht für eine Operation in Frage oder sprechen nicht auf eine medikamentöse

Behandlung an, sodass man im Einzelfall entscheiden muss, inwiefern komplementäre Ansätze zielführend sein könnten.

## 6. Zusammenfassung

Neurofibromatose Typ 1 ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die für die Entstehung peripherer Nervenscheidentumoren prädestiniert. Patienten mit dieser Erkrankung entwickeln in der Pubertät häufig Neurofibrome, die operativ entfernt werden können. Es ist jedoch bisher unklar, inwiefern die Operation zu einer Linderung der Beschwerden und einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen kann. Das Ziel dieser Studie war es daher, die Lebensqualität von Neurofibromatose-Typ-1-Patienten nach der operativen Behandlung von plexiformen Neurofibromen zu evaluieren.

In die Studie aufgenommen wurden 74 Neurofibromatose-Typ-1-Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2020 im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf aufgrund eines plexiformen Neurofibroms operativ behandelt worden waren. Die Datenerhebung erfolgte anhand eines Fragebogens, der vom Studienteam selbst entwickelt wurde und Punkte der allgemeinen Anamnese, NF1 betreffende Punkte und Aspekte der Lebensqualität abfragt.

Die Ergebnisse zeigten, dass die meisten Patienten eine deutliche positive Veränderung der Erkrankung nach der Operation wahrnahmen. Sowohl die soziale Funktionsfähigkeit (Freundschaften, romantische Beziehungen, Stigmatisierung) als auch die physische Funktionsfähigkeit (generalisierte und lokale Schmerzen, Beeinträchtigungen im Alltag) sowie die psychische Gesundheit (Scham, Selbstbewusstsein, Akzeptanz des Körpers, Verstecken der Fibrome, Zukunftsängste) nahmen insgesamt nach der Operation signifikant zu. Mehr als zwei Drittel der Patienten waren mit der Operation zufrieden und würden sie weiterempfehlen.

Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen, dass eine operative Behandlung von plexiformen Neurofibromen bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 zu einer Verringerung der Beeinträchtigungen und einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen kann. Zukünftige Studien müssen analysieren, welche Patienten weniger zufrieden mit der Operation waren und aus welchem Grund, um das postoperative Ergebnis weiter zu verbessern.

## 7. Summary

Neurofibromatosis type 1 is an autosomal dominant inherited disorder predisposing to the development of peripheral nerve sheath tumors. Patients with this disease often develop neurofibromas during puberty that can be surgically removed. However, it is unclear to date to what extent surgery can help alleviate symptoms and improve quality of life. Therefore, the aim of this study was to evaluate the quality of life of neurofibromatosis type 1 patients after surgical treatment of plexiform neurofibromas.

Seventy-four neurofibromatosis type 1 patients who had undergone surgical treatment for plexiform neurofibroma at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf between 01/01/2011 and 12/31/2020 were included in the study. Data collection was based on a questionnaire developed by the study team itself, asking for items of the general medical history from NF1 related items and aspects of quality of life.

The results showed that most patients perceived a significant positive change in the disease after surgery. Both social functioning (friendships, romantic relationships, stigmatization), physical functioning (generalized and localized pain, impairment in daily life), and mental health (shame, self-esteem, acceptance of the body, hiding of fibroids, fear of the future) increased significantly overall after surgery. More than two-thirds of patients were satisfied with the surgery and would recommend it to others.

The results of this study illustrate that surgical treatment of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1 can contribute to a reduction in impairment and an improvement in quality of life. Future studies need to analyze which patients were less satisfied with surgery and for what reason to further improve the postoperative outcome.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
cAMP	zyklisches AMP
DLQI	Dermatology Life Quality Index
ICD-10	International Classification of Diseases, Version 10
INF1-QOL	Impact of NF1 on Quality of Life
OP	Operation
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NF1-AdQoL	Neurofibromatosis Type 1 Adult Quality of Life
PedsQL-NF1	Pediatric Quality of Life Inventory Neurofibromatosis Type 1
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
SF-36	Short Form 36

## 9. Literaturverzeichnis

- ABRAMOWICZ, A. & GOS, M. 2014. Neurofibromin in neurofibromatosis type 1 - mutations in NF1 gene as a cause of disease. *Developmental period medicine*, 18, 297-306.
- ACAR, S., NIEBLAS-BEDOLLA, E., ARMSTRONG, A. E. & HIRBE, A. C. 2022. A Systematic Review of Recent and Ongoing Clinical Trials in Patients With the Neurofibromatoses. *Pediatr Neurol*, 134, 1-6.
- AWMF. 2022. *Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren* [Online]. Available: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/008-024> [Accessed 10.7.2023].
- BANNON, S. M., HOPKINS, S. W., GRUNBERG, V. A. & VRANCEANU, A. M. 2022. Psychosocial profiles of risk and resiliency in neurofibromatoses: a person-centered analysis of illness adaptation. *J Neurooncol*, 156, 519-527.
- BASU, T. N., GUTMANN, D. H., FLETCHER, J. A., GLOVER, T. W., COLLINS, F. S. & DOWNWARD, J. 1992. Aberrant regulation of ras proteins in malignant tumour cells from type 1 neurofibromatosis patients. *Nature*, 356, 713-5.
- BERGOUG, M., DOUDEAU, M., GODIN, F., MOSRIN, C., VALLÉE, B. & BÉNÉDETTI, H. 2020. Neurofibromin Structure, Functions and Regulation. *Cells*, 9.
- BRAZIER, J. E., HARPER, R., JONES, N. M., O'CATHAIN, A., THOMAS, K. J., USHERWOOD, T. & WESTLAKE, L. 1992. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *Bmj*, 305, 160-4.
- BUONO, F. D., GRAU, L. E., SPRONG, M. E., MORFORD, K. L., JOHNSON, K. J. & GUTMANN, D. H. 2019. Pain symptomology, functional impact, and treatment of people with Neurofibromatosis type 1. *J Pain Res*, 12, 2555-2561.
- CANAVESE, F. & KRAJBICH, J. I. 2011. Resection of plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Orthop*, 31, 303-11.

- CASEY, D., DEMKO, S., SINHA, A., MISHRA-KALYANI, P. S., SHEN, Y. L., KHASAR, S., GOHEER, M. A., HELMS, W. S., PAN, L., XU, Y., FAN, J., LEONG, R., LIU, J., YANG, Y., WINDSOR, K., OU, M., STEPHENS, O., OH, B., REAMAN, G. H., NAIR, A., SHORD, S. S., BHATNAGAR, V., DANIELS, S. R., SICKAFUSE, S., GOLDBERG, K. B., THEORET, M. R., PAZDUR, R. & SINGH, H. 2021. FDA Approval Summary: Selumetinib for Plexiform Neurofibroma. *Clin Cancer Res*, 27, 4142-4146.
- CHOI, J., AN, S. & LIM, S. Y. 2022. Current concepts of neurofibromatosis type 1: pathophysiology and treatment. *Arch Craniofac Surg*, 23, 6-16.
- CHREN, M. M. 2012. The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. *Dermatol Clin*, 30, 231-6, xiii.
- COLE-PRICE, A. K., GONZALEZ, E., FREY, J. D., LEE, Z. H., YOHAY, K. & SHARMA, S. 2020. Patient-Reported Quality of Life Outcomes in Patients With Neurofibromatoses Undergoing Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 8.
- COPLEY-MERRIMAN, C., YANG, X., JUNIPER, M., AMIN, S., YOO, H. K. & SEN, S. S. 2021. Natural History and Disease Burden of Neurofibromatosis Type 1 with Plexiform Neurofibromas: A Systematic Literature Review. *Adolesc Health Med Ther*, 12, 55-66.
- CRAWFORD, H., NORTH, K., WILSON, M. J., BERMAN, Y., MCKELVEY-MARTIN, V., MORRISON, P. J., FLEMING, J. & BARTON, B. 2022. Development and preliminary evaluation of the Neurofibromatosis Type 1 Adult Quality of Life (NF1-AdQoL) questionnaire. *Clin Exp Dermatol*, 47, 271-281.
- CRÉANGE, A., ZELLER, J., ROSTAING-RIGATTIERI, S., BRUGIÈRES, P., DEGOS, J. D., REVUZ, J. & WOLKENSTEIN, P. 1999. Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. *Brain*, 122 ( Pt 3), 473-81.
- CRUCIS, A., RICHER, W., BRUGIÈRES, L., BERGERON, C., MARIE-CARDINE, A., STEPHAN, J. L., GIRARD, P., CORRADINI, N., MUNZER, M., LACOUR, B., MINARD-COLIN, V., SARNACKI, S., RANCHERE-VINCE, D., ORBACH, D. & BOURDEAUT, F. 2015. Rhabdomyosarcomas in children with

- neurofibromatosis type 1: A national historical cohort. *Pediatr Blood Cancer*, 62, 1733-8.
- DE BLANK, P. M. K., GROSS, A. M., AKSHINTALA, S., BLAKELEY, J. O., BOLLAG, G., CANNON, A., DOMBI, E., FANGUSARO, J., GELB, B. D., HARGRAVE, D., KIM, A., KLESSE, L. J., LOH, M., MARTIN, S., MOERTEL, C., PACKER, R., PAYNE, J. M., RAUEN, K. A., RIOS, J. J., ROBISON, N., SCHORRY, E. K., SHANNON, K., STEVENSON, D. A., STIEGLITZ, E., ULLRICH, N. J., WALSH, K. S., WEISS, B. D., WOLTERS, P. L., YOHAY, K., YOHE, M. E., WIDEMANN, B. C. & FISHER, M. J. 2022. MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus. *Neuro Oncol*, 24, 1845-1856.
- DESAI, K. I. 2017. The Surgical Management of Symptomatic Benign Peripheral Nerve Sheath Tumors of the Neck and Extremities: An Experience of 442 Cases. *Neurosurgery*, 81, 568-580.
- DOSER, K., HOVE, H., ØSTERGAARD, J. R., BIDSTRUP, P. E., DALTON, S. O., HANDRUP, M. M., EJERSKOV, C., KRØYER, A., DOHERTY, M. A., MØLLEGAARD JEPSEN, J. R., MULVIHILL, J. J., WINTHER, J. F. & KENBORG, L. 2022. Cohort profile: life with neurofibromatosis 1 - the Danish NF1 cohort. *BMJ Open*, 12, e065340.
- FARSCHTSCHI, S., MAUTNER, V.-F., LAWSON MCLEAN, A. C., SCHULZ, A., FRIEDRICH, R. E. & ROSAHL, S. K. 2020. The Neurofibromatoses. *Dtsch Arztebl International*, 117, 354-360.
- FERNER, R. E. & GUTMANN, D. H. 2002. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res*, 62, 1573-7.
- FERNER, R. E. & GUTMANN, D. H. 2013. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. *Handb Clin Neurol*, 115, 939-55.
- FERNER, R. E., HUSON, S. M., THOMAS, N., MOSS, C., WILLSHAW, H., EVANS, D. G., UPADHYAYA, M., TOWERS, R., GLEESON, M., STEIGER, C. & KIRBY, A. 2007. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*, 44, 81-8.

- FERNER, R. E., THOMAS, M., MERCER, G., WILLIAMS, V., LESCHZINER, G. D., AFRIDI, S. K. & GOLDING, J. F. 2017. Evaluation of quality of life in adults with neurofibromatosis 1 (NF1) using the Impact of NF1 on Quality Of Life (INF1-QOL) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*, 15, 34.
- FERTITTA, L., BERGQVIST, C., ARMAND, M. L., MORYOUSEF, S., FERKAL, S., JANNIC, A., RAVAUD, P., TRAN, V. T., EZZEDINE, K. & WOLKENSTEIN, P. 2022. Quality of life in neurofibromatosis 1: development and validation of a tool dedicated to cutaneous neurofibromas in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 36, 1359-1366.
- FIJAŁKOWSKA, M. & ANTOSZEWSKI, B. 2020. Satisfaction from surgical treatment and its influence on the wellbeing of patients with Recklinghausen disease - preliminary report. *Pol Przegl Chir*, 92, 31-37.
- FISHER, M. J., BLAKELEY, J. O., WEISS, B. D., DOMBI, E., AHLAWAT, S., AKSHINTALA, S., BELZBERG, A. J., BORNHORST, M., BREDELLA, M. A., CAI, W., FERNER, R. E., GROSS, A. M., HARRIS, G. J., LISTERNICK, R., LY, I., MARTIN, S., MAUTNER, V. F., SALAMON, J. M., SALERNO, K. E., SPINNER, R. J., STAEDTKE, V., ULLRICH, N. J., UPADHYAYA, M., WOLTERS, P. L., YOHAY, K. & WIDEMANN, B. C. 2022. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*, 24, 1827-1844.
- FOJI, S., MOHAMMADI, E., SANAGOO, A. & JOUYBARI, L. 2021. The Patients' Experiences of Burden of Neurofibromatosis: A Qualitative Study. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 26, 342-348.
- FRIEDRICH, R. E. & DIEKMEIER, C. 2017. Peripheral nerve sheath tumors of the upper extremity and hand in patients with neurofibromatosis type 1: topography of tumors and evaluation of surgical treatment in 62 patients. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*, 6, Doc15.
- FRIEDRICH, R. E., GEHRKE, G., GIESE, M., MAUTNER, V. F. & SCHMELZLE, R. 1998. Tumorreduktion plexiformer Neurofibrome im kraniofazialen und Halsbereich. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, 2, S86-S90.

- FRIEDRICH, R. E., KORF, B., FÜNSTERER, C. & MAUTNER, V. F. 2003. Growth type of plexiform neurofibromas in NF1 determined on magnetic resonance images. *Anticancer Res*, 23, 949-52.
- FRIEDRICH, R. E., SCHMELZLE, R., HARTMANN, M. & MAUTNER, V. F. 2005. Subtotal and total resection of superficial plexiform neurofibromas of face and neck: four case reports. *J Craniomaxillofac Surg*, 33, 55-60.
- GARROUCHE, N., BEN ABDALLAH, A., ARIFA, N., HASNI, I., BEN CHEIKH, Y., BEN FARHAT, W., BEN AMOR, S. & JEMNI, H. 2018. Spectrum of gastrointestinal lesions of neurofibromatosis type 1: a pictorial review. *Insights Imaging*, 9, 661-671.
- GE, L. L., XING, M. Y., ZHANG, H. B. & WANG, Z. C. 2022. Neurofibroma Development in Neurofibromatosis Type 1: Insights from Cellular Origin and Schwann Cell Lineage Development. *Cancers (Basel)*, 14.
- 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., PAUL, S. M., THERRIEN, J., KAPUSTINA, O., HEISEY, K., CLAPP, D. 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. *N Engl J Med*, 382, 1430-1442.
- GUTMANN, D. H., FERNER, R. E., LISTERNICK, R. H., KORF, B. R., WOLTERS, P. L. & JOHNSON, K. J. 2017. Neurofibromatosis type 1. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17004.
- HAMOY-JIMENEZ, G., ELAHMAR, H. A., MENDOZA, M., KIM, R. H., BRIL, V. & BARNETT, C. 2022. A cross-sectional study of gender differences in quality of life domains in patients with neurofibromatosis type 1. *Orphanet J Rare Dis*, 17, 40.
- HAY, N. & SONENBERG, N. 2004. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev*, 18, 1926-45.

- HEANEY, A., WILBURN, J., ROUSE, M., LANGMEAD, S., BLAKELEY, J. O., HUSON, S. & MCKENNA, S. P. 2020. The development of the PlexiQoL: A patient-reported outcome measure for adults with neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Mol Genet Genomic Med*, 8, e1530.
- HINZ, A., KOHLMANN, T., STÖBEL-RICHTER, Y., ZENGER, M. & BRÄHLER, E. 2014. The quality of life questionnaire EQ-5D-5L: psychometric properties and normative values for the general German population. *Quality of Life Research*, 23, 443-447.
- HIRBE, A. C. & GUTMANN, D. H. 2014a. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *The Lancet Neurology*, 13, 834-843.
- HUSON, S. M., COMPSTON, D. A., 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. *J Med Genet*, 26, 704-11.
- IKUTA, K., NISHIDA, Y., SAKAI, T., KOIKE, H., ITO, K., URAKAWA, H. & IMAGAMA, S. 2022. Surgical Treatment and Complications of Deep-Seated Nodular Plexiform Neurofibromas Associated with Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Med*, 11.
- JABRA, A. A. & TAYLOR, G. A. 1993. MRI evaluation of superficial soft tissue lesions in children. *Pediatr Radiol*, 23, 425-8.
- JI, R. R., BABA, H., BRENNER, G. J. & WOOLF, C. J. 1999. Nociceptive-specific activation of ERK in spinal neurons contributes to pain hypersensitivity. *Nat Neurosci*, 2, 1114-9.
- JIANG, C., MCKAY, R. M. & LE, L. Q. 2021. Tumorigenesis in neurofibromatosis type 1: role of the microenvironment. *Oncogene*, 40, 5781-5787.
- JOHANNESSEN, C. M., RECZEK, E. E., JAMES, M. F., BREMS, H., LEGIUS, E. & CICHOWSKI, K. 2005. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 8573-8.
- KIM, A., GILLESPIE, A., DOMBI, E., GOODWIN, A., GOODSPEED, W., FOX, E., BALIS, F. M. & WIDEMANN, B. C. 2009. Characteristics of children enrolled

in treatment trials for NF1-related plexiform neurofibromas. *Neurology*, 73, 1273-9.

LAU, N., FELDKAMP, M. M., RONCARI, L., LOEHR, A. H., SHANNON, P., GUTMANN, D. H. & GUHA, A. 2000. Loss of neurofibromin is associated with activation of RAS/MAPK and PI3-K/AKT signaling in a neurofibromatosis 1 astrocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol*, 59, 759-67.

LAYCOCK-VAN SPYK, S., THOMAS, N., COOPER, D. N. & UPADHYAYA, M. 2011. Neurofibromatosis type 1-associated tumours: their somatic mutational spectrum and pathogenesis. *Hum Genomics*, 5, 623-90.

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., GOMES, A., JORDAN, J. T., MAUTNER, V., MERKER, V. L., SMITH, M. J., STEVENSON, D., ANTEN, M., AYLSWORTH, A., BARALLE, D., BARBAROT, S., BARKER, F., BENSHACHAR, S., BERGNER, A., BESSIS, D., BLANCO, I., CASSIMAN, C., CIAVARELLI, P., CLEMENTI, M., FRÉBOURG, T., GIOVANNINI, M., HALLIDAY, D., HAMMOND, C., HANEMANN, C. O., HANSON, H., HEIBERG, A., JOLY, P., KALAMARIDES, M., KARAJANNIS, M., KROSHINSKY, D., LARRALDE, M., LÁZARO, C., LE, L., LINK, M., LISTERNICK, R., MACCOLLIN, M., MALLUCCI, C., MOERTEL, C., MUELLER, A., NGEOW, J., OOSTENBRINK, R., PACKER, R., PAPI, L., PARRY, A., PELTONEN, J., PICHARD, D., POPPE, B., REZENDE, N., RODRIGUES, L. O., ROSSER, T., RUGGIERI, M., SERRA, E., STEINKE-LANGE, V., STIVAROS, S. M., TAYLOR, A., TOELEN, J., TONGSGARD, J., TREVISSON, E., UPADHYAYA, M., VARAN, A., WILSON, M., WU, H., ZADEH, G., HUSON, S. M., EVANS, D. G., PLOTKIN, S. R. & INTERNATIONAL CONSENSUS GROUP ON NEUROFIBROMATOSIS DIAGNOSTIC, C. 2021. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis

type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine*, 23, 1506-1513.

- MACE, R. A., DOORLEY, J., BAKHSHAIE, J., COHEN, J. E. & VRANCEANU, A. M. 2021. Psychological resiliency explains the relationship between emotional distress and quality of life in neurofibromatosis. *J Neurooncol*, 155, 125-132.
- MAGUINESS, S., BERMAN, Y., RUBIN, N., DODDS, M., PLOTKIN, S. R., WONG, C. & MOERTEL, C. 2021. Measuring the Effect of Cutaneous Neurofibromas on Quality of Life in Neurofibromatosis Type 1. *Neurology*, 97, S25-s31.
- MAHAJAN, A., PATVEKAR, M., LOTE, S., DEORA, M. S., POULOSE, D., GOGINENI, J. M., PANIKAR, K. & CHAKLADER, B. 2022. A Clinico-Epidemiological Study of Neurofibromatosis Type 1 and Its Relation to Quality of Life: A Cross-Sectional Study From India. *Cureus*, 14, e22376.
- 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, 160-5.
- MOLINA, J. R. & ADJEI, A. A. 2006. The Ras/Raf/MAPK Pathway. *Journal of Thoracic Oncology*, 1, 7-9.
- MUKHOPADHYAY, S., MAITRA, A. & CHOUDHURY, S. 2021. Selumetinib: the first ever approved drug for neurofibromatosis-1 related inoperable plexiform neurofibroma. *Curr Med Res Opin*, 37, 789-794.
- NAMBI, G. I., GUPTA, A. K. & KUMARAN, S. 2008. Plexiform neurofibroma of the finger. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 61, 1402-3.
- NGUYEN, R., KLUWE, L., FUENSTERER, C., KENTSCH, M., FRIEDRICH, R. E. & MAUTNER, V.-F. 2011. Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Frequency and Associated Clinical Deficits. *The Journal of Pediatrics*, 159, 652-655.e2.
- NUTAKKI, K., VARNI, J. W. & SWIGONSKI, N. L. 2018. PedsQL Neurofibromatosis Type 1 Module for children, adolescents and young adults: feasibility, reliability, and validity. *J Neurooncol*, 137, 337-347.

- PEH, W. C., SHEK, T. W. & YIP, D. K. 1997. Magnetic resonance imaging of subcutaneous diffuse neurofibroma. *Br J Radiol*, 70, 1180-3.
- REN, J. Y., GU, Y. H., WEI, C. J., HUANG, X., XU, X. W., GU, B., ZAN, T., WANG, Z. C. & LI, Q. F. 2020. Evaluation and Factors of Quality of Life Among Patients With Neurofibromatosis Type 1-Associated Craniofacial Plexiform Neurofibromas. *J Craniofac Surg*, 31, 347-350.
- ROY, A., ROULIN, J. L., GRAS-LE GUEN, C., CORBAT, M. L. & BARBAROT, S. 2021. Executive functions and quality of life in children with neurofibromatosis type 1. *Orphanet J Rare Dis*, 16, 420.
- SANAGOO, A., JOUYBARI, L., KOOHI, F. & SAYEHMIRI, F. 2019. Evaluation of QoL in neurofibromatosis patients: a systematic review and meta-analysis study. *BMC Neurol*, 19, 123.
- TAYLOR, L. A. & LEWIS, V. L., JR. 2019. Neurofibromatosis Type 1: Review of Cutaneous and Subcutaneous Tumor Treatment on Quality of Life. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 7, e1982.
- ULLRICH, N. J., PRABHU, S. P., REDDY, A. T., FISHER, M. J., PACKER, R., GOLDMAN, S., ROBISON, N. J., GUTMANN, D. H., VISKOCHIL, D. H., ALLEN, J. C., KORF, B., CANTOR, A., CUTTER, G., THOMAS, C., PERENTESIS, J. P., MIZUNO, T., VINKS, A. A., MANLEY, P. E., CHI, S. N. & KIERAN, M. W. 2020. A phase II study of continuous oral mTOR inhibitor everolimus for recurrent, radiographic-progressive neurofibromatosis type 1-associated pediatric low-grade glioma: a Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium study. *Neuro Oncol*, 22, 1527-1535.
- VISKOCHIL, D., BUCHBERG, A. M., XU, G., CAWTHON, R. M., STEVENS, J., WOLFF, R. K., CULVER, M., CAREY, J. C., COPELAND, N. G., JENKINS, N. A. & ET AL. 1990. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell*, 62, 187-92.
- WALLACE, M. R., MARCHUK, D. A., ANDERSEN, L. B., LETCHER, R., ODEH, H. M., SAULINO, A. M., FOUNTAIN, J. W., BRERETON, A., NICHOLSON, J., MITCHELL, A. L. & ET AL. 1990. Type 1 neurofibromatosis gene:

- identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science*, 249, 181-6.
- WILLIAMS, V. C., LUCAS, J., BABCOCK, M. A., GUTMANN, D. H., KORF, B. & MARIA, B. L. 2009. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics*, 123, 124-33.
- WOLKENSTEIN, P., RODRIGUEZ, D., FERKAL, S., GRAVIER, H., BURET, V., ALGANS, N., SIMEONI, M. C. & BASTUJI-GARIN, S. 2009. Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: a cross-sectional study of 79 cases. *Br J Dermatol*, 160, 844-8.
- WOLKENSTEIN, P., ZELLER, J., REVUZ, J., ECOSSE, E. & LEPLÈGE, A. 2001. Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 128 cases. *Arch Dermatol*, 137, 1421-5.
- WOLTERS, P. L., BURNS, K. M., MARTIN, S., BALDWIN, A., DOMBI, E., TOLEDO-TAMULA, M. A., DUDLEY, W. N., GILLESPIE, A. & WIDEMANN, B. C. 2015. Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. *Am J Med Genet A*, 167a, 2103-13.
- YANG, X., YOO, H. K., AMIN, S., CHENG, W. Y., SUNDARESAN, S., ZHANG, L. & DUH, M. S. 2022. Clinical and humanistic burden among pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma in the USA. *Childs Nerv Syst*, 38, 1513-1522.
- YOSHIDA, Y., EHARA, Y., KOGA, M. & IMAFUKU, S. 2022. Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis 1 in Japan: A questionnaire survey using EQ-5D-5L. *J Dermatol*.

## **10. Danksagung**

Mit dem Abschluss dieser Doktorarbeit möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Gosau, Leiter der Klinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. Dr. Friedrich danke ich besonders für die Themastellung, das Vertrauen und die hervorragende Betreuung.

Ein ganz großer Dank gilt Frau. Dr. Dr. Ulrike Speth, die diese Arbeit nicht nur betreut hat, sondern mir auch als Mentorin und Freundin immer zur Seite stand und mich stets unterstützt hat. Ohne deine Hilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen, du hast es mir ermöglicht meinen großen Traum zu erfüllen.

Wir haben in den Jahren unseres Studiums viele Hürden gemeinsam gemeistert und es freut mich sehr, dass wir durch diese Arbeit für immer verbunden sind.

Ein großer Dank gilt außerdem allen Patienten, die so zahlreich an der Studie teilgenommen haben.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Ehemann Marian, der mir stets den Rücken freigehalten hat, unseren Sohn liebevoll umsorgt hat und immer für mich da war. Du hast mir durch dein Verständnis und deine Liebe die Kraft gegeben durchzuhalten.

Auch meinen Eltern möchte ich danken, die immer an mich geglaubt haben und mich auf meinem gesamten Lebensweg unterstützt haben und immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Mein ganz besonderer Dank gilt aber meinem Sohn Julius, der so viele Stunden auf seine Mama verzichten musste und dem ich diese Arbeit widme.

## **11. Lebenslauf**

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

## 12. Anhang

### Anhang I: Anschreiben

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | Martinistraße 52 | 20246 Hamburg  
Kopf- und Neurozentrum, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie

«Vorname» «Nachname»

«Str»

«Postleitzahl» «Stadt»

Hamburg, den

Sehr geehrte Frau «Nachname»,

im Rahmen einer Studie zur Lebensqualität von Patienten mit plexiformen Neurofibromen („Evaluation der Lebensqualität von Patienten mit plexiformen Neurofibromen im Rahmen einer Neurofibromatose Typ 1 im Hinblick auf eine Operation der plexiformen Neurofibrome“) möchten wir Sie heute um Ihre Hilfe bitten.

Neurofibromatose wird in unserer Klinik schon seit mehr als 30 Jahren operativ behandelt. Durch eine retrospektive Befragung der operierten Patienten möchten wir die Auswirkung der Operation auf die Lebensqualität der Patienten erfragen.

Die Behandlung von Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 liegt uns sehr am Herzen und ist in unserer Abteilung schon lange etabliert. Wir möchten mit dieser Studie einen Beitrag dazu leisten die Wichtigkeit der Behandlung und Operationen für die betroffenen Patienten aufzuzeigen.

Neurofibromatose Typ 1 ist eine seltene Erkrankung ohne kausale Therapieansätze. Aktuell steht zur Behandlung der plexiformen Neurofibrome nur eine operative Behandlung zur Verfügung. Diese Operation kann bei Bedarf mehrfach im Leben der Patienten durchgeführt werden. Trotzdem gibt es aktuell keine studien-basierten Daten, inwieweit die Lebensqualität der Patienten durch die Operation tatsächlich beeinflusst werden kann. Durch unsere Studie möchten wir eine wissenschaftliche Grundlage für die Behandlung schaffen. Ein Patienteninformationsbogen und ein Einwilligungsbogen zur Studie liegen bei.

Wir bitten Sie um die Beantwortung des mitgeschickten Fragebogens und um das Ausfüllen des Einwilligungsbogens. Ein frankierter und adressierter Briefumschlag für den Rückversandt liegt bei.

Für Rückfragen stehen wir natürlich jederzeit gerne zu Verfügung und bedanken uns für Ihre Mithilfe.

Mit freundlichen Grüßen,

## Anhang II: Einwilligungserklärung

### Einwilligungserklärung – Patientin/Patient

Einwilligung in die Nutzung von Patientendaten für medizinische Forschungszwecke

1. Erhebung, Verarbeitung und wissenschaftliche Nutzung meiner Patientendaten, wie in der Patienteninformation beschrieben; dies umfasst

1.1

die Verarbeitung und Nutzung meiner Patientendaten für die medizinische Forschung ausschließlich in kodierter, d.h. pseudonymisierter Form. Meine Einwilligung gilt für die Erhebung von Daten im Rahmen dieser Studie und für einen Zeitraum von 10 Jahren.

Ich willige ein in die Erhebung, Verarbeitung, Speicherung und wissenschaftliche Nutzung meiner Patientendaten wie in Punkt 1.1 der Einwilligungserklärung und Punkt 1. der Patienteninformation beschrieben.

2. Möglichkeit einer erneuten Kontaktaufnahme

2.1. Ich willige ein, dass ich von [MKG-UKE] bei Unklarheiten erneut kontaktiert werden

Zudem willige ich in eine erneute Kontaktaufnahme ein, um gegebenenfalls zusätzliche, für wissenschaftliche Fragen relevante Informationen zur Verfügung zu stellen, um über neue Forschungsvorhaben/Studien informiert zu werden, und/oder um meine Einwilligung in die Verknüpfung meiner Patientendaten mit medizinischen Informationen aus anderen Datenbanken einzuholen

3. Geltungsdauer meiner Einwilligung

Meine Einwilligung in die Erhebung von Daten im Rahmen der Forschung an Neurofibromatose Typ 1 bei Aufenthalt im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zur Behandlung von Neurofibromatose Typ 1 gilt für einen Zeitraum von 10 Jahren ab meiner Einwilligungserklärung. Sollte ich nach Ablauf von 10 Jahren wieder im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf vorstellig werden, kann ich erneut meine Einwilligung erteilen. Die Nutzung der von mir erhobenen Daten bleibt über diesen Zeitraum hinaus nicht zulässig (Punkt 3 der Patienteninformation).

#### 4. Widerrufsrecht

Meine Einwilligung ist freiwillig!

Ich kann meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen bei dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf vollständig oder in Teilen widerrufen, ohne dass mir irgendwelche Nachteile entstehen.

Beim Widerruf werden die auf Grundlage dieser Einwilligung gespeicherten Daten gelöscht oder anonymisiert. Daten aus bereits durchgeführten Analysen können nicht mehr entfernt werden

*Ich wurde über die Nutzung meiner Patientendaten sowie die damit verbundenen Risiken informiert und erteile im vorgenannten Rahmen meine Einwilligung. Ich hatte ausreichend Bedenkzeit und alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.*

*Eine Kopie der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.*

---

Ort, Datum

---

Vor- und Nachname Patient/in  
(Druckbuchstaben)

---

Unterschrift Patient/Patientin

---

Vor- und Nachname Arzt/Ärztin  
(Druckbuchstaben)

---

Unterschrift Arzt/Ärztin

## Anhang III: Fragebogen

### Lebensqualitätveränderung durch eine Operation von Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ1

Allgemeines:

1. Teilnehmer-ID (von der Forschungsgruppe auszufüllen): «Pseudonummer»

2. Geschlecht:  männlich  weiblich

3. Haben Sie weitere Erkrankungen neben Neurofibromatose und wenn ja, seit wann?

---

Neurofibromatose:

1. In welcher Region ist das plexiforme Neurofibrom?

- |                                 |                                 |                                |
|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Kopf   | <input type="checkbox"/> rechts | <input type="checkbox"/> links |
| <input type="checkbox"/> Hals   |                                 |                                |
| <input type="checkbox"/> Rücken |                                 |                                |
| <input type="checkbox"/> Hüfte  |                                 |                                |
| <input type="checkbox"/> Bauch  |                                 |                                |
| <input type="checkbox"/> Arm    | <input type="checkbox"/> rechts | <input type="checkbox"/> links |
| <input type="checkbox"/> Bein   | <input type="checkbox"/> rechts | <input type="checkbox"/> links |

2. Haben Sie neben dem plexiformen Neurofibrom noch weitere Symptome der NF 1? (mehrere Kreuze möglich)

- nein
- Lernschwäche
- Hauttumore
- Optikusgliom
- epileptische Anfälle
- Skoliose
- andere \_\_\_\_\_

3. Was belastet Sie mehr?

- das plexiforme Neurofibrom
- andere Manifestationen der NF1, welche?

## Reduktion des plexiformen Neurofibroms:

### 1. Hatten Sie mehrere Operationen des Neurofibroms, und ungefähr wann?

Vor wie viel Jahren?

1ste	
2te	
3te	
4te	

### 2. Waren Sie zufrieden mit der letzten Operation?

Sehr zufrieden

unzufrieden

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

### 3. Würden Sie die Operation weiterempfehlen?

Ja

Nein

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Wenn nicht „ja“, warum?

- Schmerzen
- langwieriger Heilungsverlauf
- unzufrieden mit dem OP-Ergebnis
- Ablauf der Operation/ Betreuung im Krankenhaus
- andere Gründe: \_\_\_\_\_

## Emotion:

### 1. Haben Sie im Rahmen des plexiformen Neurofibroms Stigmatisierung in der Öffentlichkeit erlebt?

	Ja		Nein		
VOR der OP	1	2	3	4	5
Nach der OP	1	2	3	4	5

### 2. Schämen Sie sich wegen des Neurofibroms?

	Ja				Nein
VOR der OP	1	2	3	4	5
Nach der OP	1	2	3	4	5

### 3. Versuchen Sie, z.B. durch bedeckende Kleidung oder Tattoos das Fibrom zu verstecken, oder davon abzulenken?

	Ja			Nein	
VOR der OP	1	2	3	4	5
Nach der OP	1	2	3	4	5

Wenn ja, durch was (Kleidung/Tattoo)? \_\_\_\_\_

4. Können Sie Ihren Körper so akzeptieren, wie er ist?

	Ja				Nein
VOR der OP	1	2	3	4	5
Nach der OP	1	2	3	4	5

5. Haben Sie durch die Erkrankung Gefühle der Frustration, Hilflosigkeit oder Mutlosigkeit erlebt?

	Ja				Nein
VOR der OP	1	2	3	4	5
Nach der OP	1	2	3	4	5

6. Haben Sie Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung?

	Ja				Nein
VOR der OP	1	2	3	4	5
Nach der OP	1	2	3	4	5

Wenn ja, vor was haben Sie am meisten Angst?

\_\_\_\_\_

Haben Sie Angst, dass aufgrund ihrer bestehenden Erkrankung, eine bösartige Tumorerkrankung entstehen könnte?

	Ja				Nein
	1	2	3	4	5

7. Hat die Erkrankung Ihre Zukunftspläne beeinflusst?

	Ja				Nein
VOR der OP	1	2	3	4	5
Nach der OP	1	2	3	4	5

Wenn ja, inwiefern? \_\_\_\_\_

8. Hat die Erkrankung Ihre Familienplanung oder Kinderwunsch beeinflusst?

	Ja				Nein
VOR der OP	1	2	3	4	5
Nach der OP	1	2	3	4	5

Wenn ja, inwiefern? \_\_\_\_\_

Wie oft fühlen Sie sich durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt:

1. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten?

	Überhaupt nicht			beinahe jeden Tag
In den letzten zwei Wochen	0	1	2	3
Vor der OP	0	1	2	3

2. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit

	Überhaupt nicht			beinahe jeden Tag
In den letzten zwei Wochen	0	1	2	3
Vor der OP	0	1	2	3

3. Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung

	Überhaupt nicht			beinahe jeden Tag
In den letzten zwei Wochen	0	1	2	3
Vor der OP	0	1	2	3

4. Nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren

	Überhaupt nicht			beinahe jeden Tag
In den letzten zwei Wochen	0	1	2	3
Vor der OP	0	1	2	3

Wenn eines oder mehrere dieser Probleme bei Ihnen vorliegen, geben Sie bitte an, wie sehr diese Probleme es Ihnen erschwert haben, Ihre Arbeit zu erledigen, Ihren Haushalt zu regeln oder mit anderen Menschen zurecht zu kommen: (bitte ankreuzen)

	Überhaupt nicht			beinahe jeden Tag
In den letzten zwei Wochen	0	1	2	3
Vor der OP	0	1	2	3

Außenwirkung

1. Wie würden Sie Ihre Beliebtheit beschreiben

	gut				schlecht
VOR der OP	1	2	3	4	5
Nach der OP	1	2	3	4	5

2. Wie schätzen Sie Ihre Fähigkeit ein, Freundschaften zu schließen?

	gut				schlecht
VOR der OP	1	2	3	4	5
Nach der OP	1	2	3	4	5

3. Wie leicht fällt es Ihnen eine romantische Beziehung zu führen?

	leicht				schwer
VOR der OP	1	2	3	4	5
Nach der OP	1	2	3	4	5

4. Wie beschreiben Sie Ihr Selbstbewusstsein?

	gut				schlecht
VOR der OP	1	2	3	4	5
Nach der OP	1	2	3	4	5

5. Wie finden Sie Ihr Aussehen?

	gut				schlecht
VOR der OP	1	2	3	4	5
Nach der OP	1	2	3	4	5

Funktion

1. Haben Sie Schmerzen durch das Neurofibrom?

	Ja				Nein
VOR der OP	1	2	3	4	5
Nach der OP	1	2	3	4	5

Würden Sie ihre Schmerzen als generalisiert, das heißt am ganzen Körper, beschreiben?

	Ja				Nein
VOR der OP	1	2	3	4	5
Nach der OP	1	2	3	4	5

Treten lokale Schmerzen bei Berührung der Tumorregion auf?

	Ja				Nein
VOR der OP	1	2	3	4	5

Nach der OP	1	2	3	4	5
-------------	---	---	---	---	---

2. Haben Sie durch die Erkrankung das Gefühl stark im Alltag beeinträchtigt zu sein?

	Ja				Nein
VOR der OP	1	2	3	4	5

Nach der OP	1	2	3	4	5
-------------	---	---	---	---	---

3. Sind Sie durch das plexiforme Neurofibrom in Ihrer Mobilität oder beim Gehen eingeschränkt?

	Ja				Nein
VOR der OP	1	2	3	4	5

Nach der OP	1	2	3	4	5
-------------	---	---	---	---	---

3. Haben Sie das Gefühl durch die Erkrankung in Ihrem Sexualleben beeinträchtigt zu sein?

	Ja				Nein
VOR der OP	1	2	3	4	5

Nach der OP	1	2	3	4	5
-------------	---	---	---	---	---

4. Am meisten beeinflusst mich die Erkrankung im:

a) VOR der OP:

- |   |                                     |  |
|---|-------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> beruflichen Umfeld           | <input type="checkbox"/> Alltag     | <input type="checkbox"/> in einer romantischen Beziehung |
| <input type="checkbox"/> in der Beziehung zu Freunden | <input type="checkbox"/> Selbstbild | <input type="checkbox"/> in der Beziehung zur Familie    |

b) NACH der OP:

- |   |                                     |  |
|---|-------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> beruflichen Umfeld           | <input type="checkbox"/> Alltag     | <input type="checkbox"/> in einer romantischen Beziehung |
| <input type="checkbox"/> in der Beziehung zu Freunden | <input type="checkbox"/> Selbstbild | <input type="checkbox"/> in der Beziehung zur Familie    |

## Zusammenfassung

1. Wie würden Sie eine allgemeine Veränderung Ihrer Erkrankung in Bezug auf die Operation bewerten?

- |  |                            |
|--|----------------------------|
| Kein Unterschied (oder Verschlechterung der Symptome)                    | <input type="checkbox"/> 1 |
| Fast gleichbleibend, kaum Veränderung                                    | <input type="checkbox"/> 2 |
| Ein wenig besser, aber kein bemerkenswerter Unterschied                  | <input type="checkbox"/> 3 |
| Etwas besser, aber die Veränderung hat keinen großen Unterschied gemacht | <input type="checkbox"/> 4 |
| Mäßig besser und ein kleiner, aber bemerkbarer Unterschied               | <input type="checkbox"/> 5 |

- Besser und eine deutliche Erleichterung, die einen deutlichen Unterschied macht  6
- Sehr viel besser und eine große Erleichterung, die einen riesigen Unterschied macht  7

2. In diesem Sinne, bitte kreuzen Sie die Nummer an, die am ehesten das Ausmaß der Veränderung Ihrer Lebensqualität durch die Operation beschreibt:

viel besser keine Veränderung viel schlechter

---

10    9    8    7    6    5    4    3    2    1    0    -1    -2    -3    -4    -5    -6    -7    -8    -9    -10

### 13. Eidesstattliche Erklärung

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: .....  
