

Aus der Klinik und Poliklinik
für Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie, Bereich Phakomatosen,
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. dent. Rainer Schmelzle
und der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Direktor: Prof. Dr. med. Gisbert Richard
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Ophthalmologische Befunde bei Neurofibromatose Typ 2

Klinische Relevanz und Überprüfung der Genotyp- Phänotyp-Korrelation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von
Thorsten Montanus
aus Hanau am Main

Hamburg 2009

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 30.10.2009

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. V.-F. Mautner

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. M. Feucht

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. A. Gal

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	4
2. Patienten und Methoden	6
2.1. Patientenkollektiv und Untersuchungsprotokoll	6
2.2. Untersuchungsorte	8
2.3. Klinische Untersuchungsverfahren	9
2.3.1. Neurologische und körperliche Untersuchung	9
2.3.2. Ophthalmologische Untersuchung	10
2.3.3. Kernspintomographie des Kopfes	12
2.3.4. Molekulargenetische Untersuchung	13
3. Visusminderung und ihre Ursachen	13
3.1. Optische Ursachen für Visuseinschränkungen	14-22
3.1.1 Kataraktverteilung und Kataraktformen bei 108 NF2-Patienten ..	14
3.1.1.1. Kortikale Katarakt	15
3.1.1.1.1. Sektorenbefall kortikale Katarakt	15
3.1.1.1.2. Visusminderung durch kortikale Katarakt	16
3.1.1.2. Subkapsuläre Katarakt	18
3.1.1.2.1. Sektorenbefall subkapsuläre Katarakt	18
3.1.1.2.2. Visusminderung durch die subkapsuläre Katarakt	19
3.1.2. Refraktionsanomalien	21
3.2. Nichtoptische Ursachen für Visusminderung	22-24
3.2.1. Makulopathie / Retinale Hamartome	22
3.2.2. Intrakranielle Tumoren mit Beeinträchtigung der vorderen Sehbahn und des Auges	23
3.2.3. Optikusatrophie	24
3.2.4. Primärer und sekundärer Strabismus	24

4.	Molekulargenetische Betrachtung	24-28
4.1.	Einleitung	24
4.2.	Prozentuale Verteilung der Mutationen, nicht nachweisbaren Mutationen und Mosaik bei 108 NF2-Patienten	25
4.2.1.	Prozentuale Verteilung der gefundenen Mutationen	26
4.3.	Visusveränderungen im Zusammenhang mit den Mutationen	26
4.4.	Visusveränderungen in Beziehung zu der Mosaikbildung	27
4.5.	Hirnnerventumore, die das visuelle System beeinträchtigen, in Assoziation mit den Mutationstypen	28
5.	Diskussion	28
6.	Zusammenfassung	31
7.	Literaturverzeichnis.....	33
	Danksagung, Lebenslauf, Erklärung	38-40

1. Einleitung

Neurofibromatose Typ 2 (NF2) ist eine seltene Krankheit, die autosomal dominant vererbt wird und durch Neoplasie der Zellen der Neuralleiste gekennzeichnet ist. Individuen, die den Gendefekt tragen, zeigen eine Prädisposition für verschiedene Neubildungen des zentralen und peripheren Nervensystems. Schwannome, Meningeome, Gliome, Ependymome sowie Neurofibrome werden beobachtet. Daneben kommt es zum Auftreten okulärer Störungen und Tumorbildung im Bereich der peripheren Nerven sowie Nervenenden in der Haut. Charakteristikum der NF2 sind die bilateralen Akustikusneurinome (ACN) bzw. vestibulären Schwannome (Martuza und Eldrige 1988, Eldrige 1981).

Die Inzidenz der NF2 wird derzeit mit 1:37.000 angenommen. Ein Drittel bis die Hälfte aller Fälle sollen Neumutationen entsprechen (Evans 1992b).

Das Verständnis des NF2-Phänotyps basiert historisch auf der Deskription des Krankheitsbildes anhand pathologischer Einzelfallstudien im 19. und 20. Jahrhundert unter dem Oberbegriff des Morbus Recklinghausen (Henschen 1916, Orzechowski und Nowicki 1912, Fraenkel und Hunt 1903, Bassoe und Nuzum 1915, Hirschberg 1879, Hulst 1904, Westphal 1908, Firket 1926, Recklinghausen 1882, Beck 1938, Kessel 1938, Penfield und Young 1930). Die Beobachtung einer peripheren und zentralen Verlaufsform der Erkrankung hat die Beschreibung dieser eigenständigen Entitäten begründet (Bondy 1911, Ayala und Sabatucci 1926). Die klinische Beschreibung der zwei Verlaufsformen und die Aufdeckung ihrer Charakteristika wurden durch molekulargenetische Studien bestätigt (Barker 1987). Dies führte 1987 zur Etablierung der diagnostischen Kriterien für die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) und Neurofibromatose Typ 2 (NF2) (National Institutes of Health 1988, Mautner 1993b). Die Studien zur Neurofibromatose, die seit 1987 erarbeitet wurden, basieren auf diesen Kriterien, so dass deren Ergebnisse erstmals vergleichbar sind.

Für das neue Verständnis der Erkrankungen war die detaillierte Charakterisierung der NF2, als eigenständiges Krankheitsbild gestützt auf diese Kriterien, wesentlich, zumal das klinische Bild bisher nicht vollständig beschrieben wurde, wenn man pathologische Studien des 19. und 20. Jahrhunderts zugrunde legt.

Bei der NF2 werden zwei Verlaufsformen beschrieben: Der so genannte Wishart-Phänotyp ist gekennzeichnet durch das Auftreten von multiplen zerebralen und spinalen Raumforderungen vor dem 20. Lebensjahr mit rascher Tumorprogression. Der Feiling-Gardner-Phänotyp ist gekennzeichnet durch einen Krankheitsbeginn nach dem 20. Lebensjahr mit singulären zentralen Tumoren und langsamer Tumorprogression.

Die genetische Ursache für NF2 ist die heterozygotische Inaktivierung des Tumorsuppressorgens NF2, welches auf dem Chromosom 22 Bande q11-13.1 liegt. Das NF2-Genprodukt, Schwannomin oder Merlin genannt, besteht aus 595 Aminosäuren, und weist eine Homologie zu einer Gruppe von Eiweißen auf, die die Zellmembran mit dem so genannten Zytoskelett verbinden. Mutationen im NF2-Gen und dem daraus resultierenden Fehlen von Schwannomin könnten dazu führen, dass der Zellkontakt und die Signalkaskade beeinflusst werden. Zudem kann sein Fehlen zu Membranextensionen und Zellaussackungen führen (Kluwe et al. 1998).

Die Affektion des visuellen Systems bei der NF2 ist seit Jahren bekannt (Pearson-Webb 1986, Kaiser-Kupfer 1989, Ragge 1992). Die ersten systematischen Analysen größerer Patientenkollektive zeigten insbesondere das häufige Auftreten der juvenilen subkapsulären Katarakt bei NF2-Betroffenen (Adamsons 1991). Die Frequenz der hinteren Linsentrübung wurde von den einzelnen Arbeitsgruppen zwischen 60-80% angegeben [Bouzas 1993 (80%), Evans 1992a (60%), Mautner 1996c (63%), Parry 1994 (81%), Ragge (67%)]. Diese Angaben bestätigen die Relevanz der Katarakt als ein diagnostisches Merkmal für die Erkrankung (National Institute of Health 1994). Bouzas zeigte darüber hinaus, dass die kortikale Katarakt ebenfalls signifikant häufiger bei NF2-Betroffenen auftritt (Bouzas 1993a). Hazim zeigte 1992, dass eine Visusminderung bei Patienten mit NF2 häufig unabhängig von der Katarakt auftreten kann (Hazim 1992). Diese Beobachtung wurde insofern bestätigt, da Tumoren im Bereich des Sehsystems, Kornealäsionen durch Fazialisparesen (Lagophthalmus), epiretinale Gliosen und retinale Hamartome die Sehleistung ebenfalls beeinträchtigen (Tumore im Bereich der Hirnnervenkerne beeinflussen die Motilität, führen aber nicht zu einer Visusminderung) (Bouzas 1993b, Schachat 1984, Sivalingam 1991, Feucht et al. 2007). Ragge hat vermutet,

dass retinale Hamartome ebenfalls zum Spektrum der Erkrankungen gehören könnten (Ragge 1995).

Der klinische Teil dieser Studie analysiert detailliert das klinische okuläre Spektrum der NF2 unter besonderer Berücksichtigung orthoptischer und pleoptischer Befunde. Darüber hinaus wird geprüft, ob Katarakt, Sehbahntumoren, und retinale Veränderungen mit den aufgedeckten Mutationen in Zusammenhang zu bringen sind, weil unklar ist, inwieweit die Tumorsuppressorfunktion durch die einzelne Mutation okular repräsentiert ist. Die Beteiligung des visuellen Systems des Gesamtkollektivs von 108 Patienten mit 108 Augenpaaren und 216 Augen wird hier im Einzelnen dargestellt.

Es wurden von mir die archivierten Daten von 108 NF2 Patienten aus der Neurofibromatose-Ambulanz des Klinikums Nord, BT Ochsenzoll von 1999 bis 2002 aufgrund des vorhandenen Aktenmaterials im Hinblick auf MRT Befunde, klinische Angaben und okuläre Manifestationen ausgewertet. In diesem Zeitraum fand die neurologische Supervision durch den Chefarzt Dr. Gottesleben und den Oberarzt PD Dr. Mautner (Klinikum Nord, BT Ochsenzoll) statt. Komplementär wurden die partiell inkompletten Befunde aus den Akten, insbesondere im Hinblick auf die sektorielle Kataraktaffektion und die orthoptischen Befunde, unter der ophthalmologischen Supervision durch Prof. Dr. Haase (Abteilung für Pleoptik und Orthoptik der Augenklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf) anhand des Aktenmaterials in der Augenklinik befundet (2000-2001). Die Bewertung der molekularen Befunde und die Erstellung der Genotyp-Phänotyp Korrelation erfolgte unter Supervision von Frau Dr. Kluwe (Labor für Hirntumorbiologie der Neurochirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf) und PD Dr. Mautner (2001-2002, 2007-2008).

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Untersuchungsprotokoll

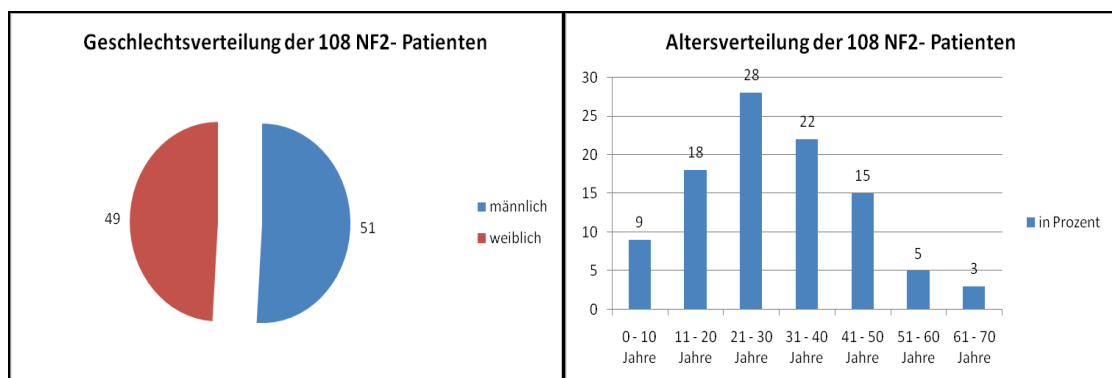
Patienten mit NF2 wurden durch Teilnahme an Workshops für Betroffene, Publikationen und Kooperation mit den neurochirurgischen Abteilungen des

Nordstadtkrankenhauses Hannover und des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf rekrutiert.

Als Einschlusskriterien galten die modifizierten diagnostischen Kriterien der National Institutes of Health Konferenz von 1991 (National Institutes of Health 1994). Bei diagnostisch nicht eindeutig nach diesen Kriterien einzubeziehende Betroffene wurde, wenn möglich, in familiären Fällen eine Segregations- und Mutationsanalyse (bei mindestens zwei lebenden Trägern des mutierten Gens) und in sporadischen Fällen eine Mutationsanalyse durchgeführt, um die Diagnose abzusichern. Nur bei positivem molekulargenetischen Befund wurde der Patient in das Kollektiv aufgenommen.

In der Zeit von November 1988 bis Februar 2000 wurden 108 Patienten im Alter von 4 bis 68 Jahren untersucht.

Es zeigte sich folgende Geschlechts- und Altersverteilung:



Alle Patienten erhielten eine vollständige neurologische, neuroradiologische (Kernspintomographie), dermatologische, ophthalmologische sowie molekulargenetische Untersuchung.

Die Definition von Phänotypen basierte auf der Anzahl der Raumforderungen, die im Rahmen der Untersuchung des ZNS durch die Kernspintomographie zur Darstellung kamen. Dabei wurden nur Tumoren berücksichtigt, die einen Durchmesser von mehr als 0,4 cm aufwiesen und von Artefakten klar abzugrenzen waren.

In Analogie zu den Arbeiten von Wishart bzw. Feiling-Gardner wurden die Phänotypen wie folgt definiert – basierend auf der statistisch abgesicherten

Klassifikation durch Parry 1994 (Wishart 1820, Feiling und Ward 1920, Gardner und Fraizier 1930, Parry 1994):

Beim leichteren Feiling-Gardner-Phänotyp zeigen sich erste Krankheitssymptome im Alter ab 20 Jahre, (höchstens) ein zusätzlicher Hirntumor neben Akustikusneurinom (ACN) und zwei oder weniger extramedulläre spinale Raumforderungen.

Der Wishart-Phänotyp repräsentiert die schwere Verlaufsform der Erkrankung, die bereits in einem Alter unter 20 Jahren symptomatisch wird und neben ACN mehr als einen zerebralen Tumor und mehr als zwei extramedulläre spinale Tumoren oder einen intramedullären Tumor aufweist.

Der intermediäre Phänotyp entwickelt Krankheitssymptome vor dem zwanzigsten Lebensjahr, meist aber neben ACN nicht mehr als zwei spinale Tumoren und höchstens einen zusätzlichen Hirntumor.

Als nicht klassifizierbar gelten Patienten, die jünger als zwanzig Jahre sind und noch keine Symptome im Sinne des Wishart-Phänotyp entwickelt haben.

Als erstes Zeichen der Erkrankung wurde die subjektive Angabe von Beschwerden oder Krankheitszeichen gewertet, die vom Patienten selbst, seinen Angehörigen oder aus den Unterlagen der Krankengeschichte hervorging und durch den Arzt als gesicherte Diagnose eingeordnet wurde.

2.2 Untersuchungsorte

Alle Patienten wurden in der neurologischen Abteilung oder in der Neurofibromatose-Ambulanz des Klinikums Nord, BT Ochsenzoll, in Hamburg, neurologisch und körperlich untersucht.

Die Kernspintomographie-Aufnahmen wurden in dem Institut für Kernspintomographie Dres. Fünsterer und Pressler, Hamburg-Othmarschen, durchgeführt.

Hauttumoren wurden von ZMKG-Chirurgen des Klinikums Nord sowie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf in Hamburg exzidiert (die Tumormitte wurde zur molekulargenetischen Untersuchung in Stickstoff asserviert, der

Tumorrest wurde zur histologischen Untersuchung in die Pathologie der oben genannten Häuser gesandt).

Die ophthalmologischen Untersuchungen wurden in der Abteilung für Pleoptik und Orthoptik der Augenklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

Die molekulargenetischen Untersuchungen erfolgten im Labor für Hirntumorbiologie der Neurochirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unter der Leitung von Dr. Kluwe.

2.3 Klinische Untersuchungsverfahren

2.3.1 Neurologische und körperliche Untersuchung

Die neurologische und körperliche Untersuchung erfolgte anhand allgemeingültiger Standards.

Die Graduierung der Fazialisparesen erfolgte nach dem Schema von House (House und Brackmann 1985):

Grad 1 entspricht einer normalen Gesichtsfunktion in allen Bereichen.

Grad 2 entspricht einer leichten Parese mit folgenden Kennzeichen:

allgemein: geringe Schwäche bei eingehender Untersuchung feststellbar, schwache Synkinesien können auftreten

Ruhezustand: normale Symmetrie und unauffälliger Tonus

Bewegung: moderate bis gute Funktion der Stirn, kompletter Augenschluss bei minimalem Aufwand, Mund mit diskreter Asymmetrie.

Grad 3 entspricht einer mittelgradigen Parese mit folgenden Kennzeichen:

allgemein: offensichtliche, aber nicht entstellende Differenz zwischen den Gesichtshälften, feststellbare, aber nicht schwere Synkinesien, Kontraktur und/oder hemifazialer Spasmus

Ruhezustand: normale Symmetrie und unauffälliger Tonus

Bewegung: leichte bis moderate Bewegung der Stirn, kompletter Augenschluss nur mit Mühe, Mund mit leichter Schwäche bei maximaler Bemühung.

Grad 4 entspricht einer mittelgradig schweren Dysfunktion mit folgenden Kennzeichen:

allgemein: offensichtliche Schwäche und/oder entstellende Asymmetrie

Ruhezustand: normale Symmetrie und unauffälliger Tonus

Bewegung: keine Stirnbewegung, inkompletter Lidschluss, Asymmetrie des Mundes bei maximaler Bemühung.

Grad 5 entspricht einer schweren Parese mit folgenden Kennzeichen:

allgemein: nur wenig sichtbare Bewegung

Ruhezustand: Asymmetrie

Bewegung: keine Bewegung der Stirn, Augenschluss inkomplett, schwache Bewegung des Mundes.

Grad 6 entspricht einer Paralyse, die keine Bewegung mehr aufweist.

2.3.2 Ophthalmologische Untersuchung

Die Visusbestimmung erfolgte mit bester und ohne Korrektur, die Gesichtsfeldbestimmung mit der dynamischen Perimetrie nach Goldmann, die Refraktionsbestimmung unter Zykloplegie (Zyklopentolat 1%ig und Tropicamid); daneben wurden eine Untersuchung der Augenmotilität und eine Fotodokumentation durchgeführt. Als nennenswerte Ametropie wurden ein Astigmatismus ab 1 dpt, eine Hyperopie über 1 dpt oder eine Myopie unter 0,5 dpt definiert. Es erfolgte eine Prüfung der sensorischen und motorischen Binokularfunktion (Bagolini-Test, Lang-Test, Test auf binokulares Einfachsehen).

Die Katarakt wurde nach morphologischen Kriterien an der Spaltlampe unter Pupillendilatation eingeordnet, die Fotodokumentation erfolgte an der Spaltlampe im Auflicht und im regredienten Licht sowie im Spalt:

Kataraktklassifikation und Visuseinschätzung

Kataraktformen:

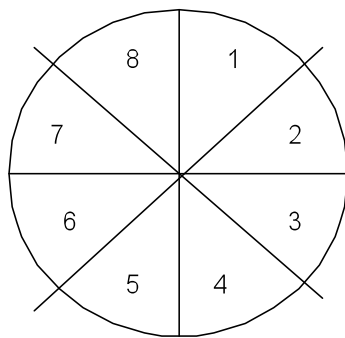
Es gibt die subkapsuläre (SC), kortikale (CC) und nukleare Kataraktform.

Die Katarakte werden nach Ausdehnung (Sektorenbeteiligung), ihrer differenzierten Lage und der Visusbeeinträchtigung eingeteilt.

Sektoren-Einteilung:

Die Linse wird in 8 Sektoren eingeteilt, je nach Ausdehnung der Katarakt werden die Sektoren addiert.

Abb.1



Klassifikation der subkapsulären Katarakt nach Lage:

0 = keine

1 = axial

2 = paraaxial nasal

3 = paraaxial temporal

4 = peripher

5 = axial und peripher

Die Sektorenbeteiligung erfolgt nach der Einteilung Abb.1, die Visusminderung nach Taylor (siehe unten).

Klassifikation der kortikalen Katarakt:

Sektorenbeteiligung wie Abb.1, Visusminderung wie folgt:

Unabhängig von der Klassifikation der Katarakte wurde entsprechend den von Taylor vorgeschlagenen Reduktionsstufen eine Einschätzung der durch die

Kataraktbedingten Visusminderung vorgenommen (Taylor 1988).

Danach bedeutet der Grad:

0 = keine Linsentrübung

1 = wenig Linsentrübung und Visus von 1,0 dpt und besser

2 = Katarakt vermindert Sehschärfe zwischen 1,0 dpt und 0,5 dpt

3 = Visusminderung zwischen 0,5 dpt und 0,2 dpt

4 = sehr stark ausgeprägte kataraktinduzierte Visusminderung von 0,1 dpt oder weniger.

Diese Einteilung erfolgte anhand der Fotografien, der Aufzeichnungen der visualisierten Kataraktausdehnung und unabhängig vom vorhandenen Visus. Für Patienten mit einer Katarakt wurden andere Ursachen einer Linsentrübung (z.B. Steroidtherapie oder ein Augentrauma) ausgeschlossen.

2.3.3 Kernspintomographie des Kopfes

Es wurden SE-Sequenzen durchgeführt, die T1-gewichteten Aufnahmen wurden mit einer Echozeit von 10 ms und einer Aquisition sowie einer Repititionszeit von 500 ms erhalten. Protonen- und T2-gewichtete Sequenzen wurden mit einer Echozeit von 20-80 ms und einer Aquisition sowie einer Repititionszeit von 3.000 ms durchgeführt. Es wurden Bilder in T1-gewichteter koronarer und axialer Schnittführung angefertigt. Als Kontrastmittel wurde Gadolinium DTPA (Magnevist) verabreicht. Die topographische Zuordnung der zerebralen Meningeome wurde wie folgt nach Zülich vorgenommen (Zülich 1986):

1. Meningeome des Sinus sagittalis oder der Parasagittalregion.
2. Falxmeningeome.
3. Konvexmeningeome.
4. Meningeome der Olfaktoriusrinne.
5. Meningeome des Tuberkulum sellae.
6. Meningeome des Keilbeinflügels und der Sylvischen Fissur.
7. Meningeome der Temporalgrube und des Cavum meckeli.
8. Meningeome des Kleinhirnbrückenwinkels.
9. Meningeome des Tentoriums.
10. Meningeome des lateralen Ventrikels.

11. Meningeome des Klivus oder kraniospinale Meningeome.

12. Meningeome des Hiatus tentorii.

13. Kraniospinale Meningeome.

14. Meningeome seltener Lokalisation: Orbita, in der Nähe des N. opticus.

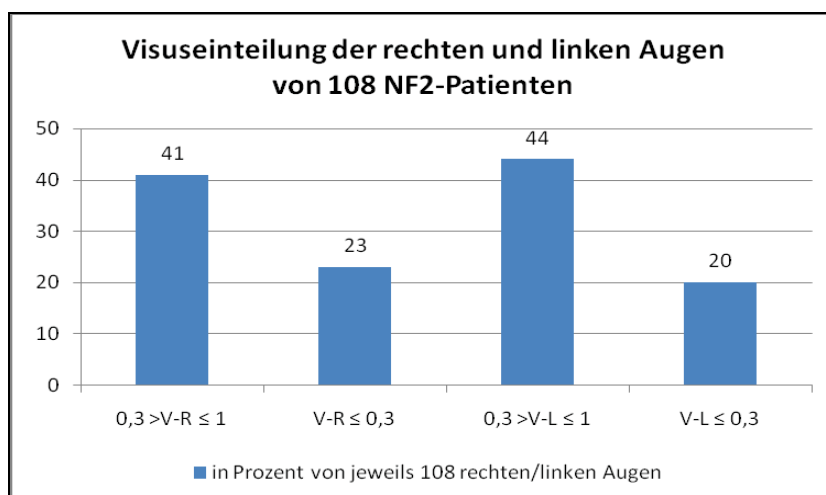
Verzichtet wurde auf die Lokalisation 15 (Meningeome außerhalb des Schädeldaches; wurden nicht untersucht) und 16 (multiple Meningeome; weil das Auftreten multipler Meningeome häufig mit NF2 einhergeht und die Anzahl in den jeweiligen anderen Kategorien berücksichtigt wurde).

2.3.4 Molekulargenetische Untersuchungen

Alle genetischen Untersuchungen wurden im Labor für Tumorbologie und Entwicklungserkrankungen der MKG-Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unter Leitung von Frau Dr. Kluwe durchgeführt. Die angewandten Methoden der Mutationsanalyse sind in den Publikationen beschrieben worden (Kluwe et al. 2003).

3. Visusminderung und ihre Ursachen

Die Beteiligung des visuellen Systems des Gesamtkollektivs von 108 Patienten mit 108 Augenpaaren und 216 Augen wird hier im Einzelnen dargestellt.



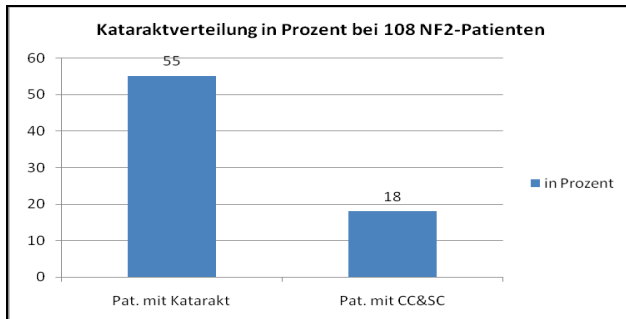
$V-R$ = Visus rechtes Auge; $V-L$ = Visus linkes Auge.

Es zeigt sich, dass bei ca. 40% der 108 NF2-Patienten der Visus beidseits $> 0,3$ und $\leq 1,0$ ist.

Bei ca. 20% ist der Visus beidseits $\leq 0,3$.

3.1 Optische Ursachen für Visuseinschränkungen

3.1.1 Kataraktverteilung und Kataraktformen bei 108 NF2-Patienten



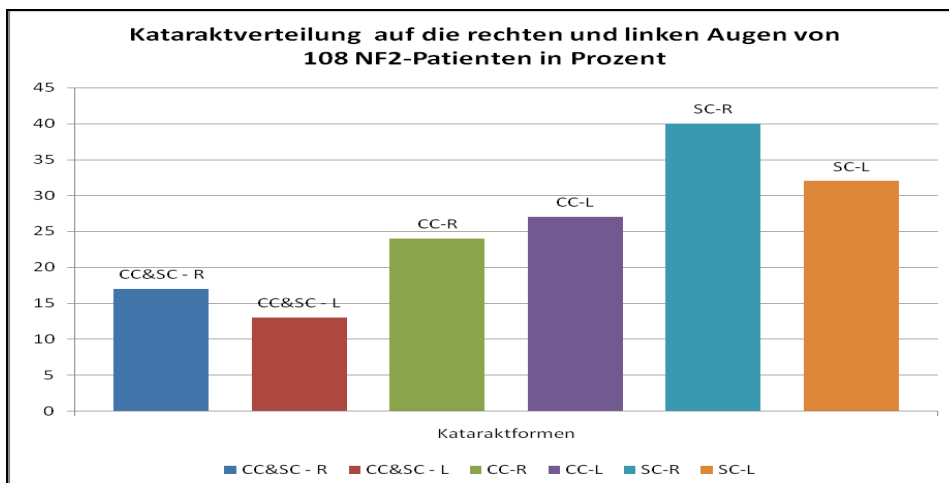
CC = kortikale Katarakt, SC = subkapsuläre Katarakt

Es weisen 55% der 108 NF2-Patienten eine Katarakt auf.

Es haben 18% der Patienten eine kortikale und subkapsuläre Katarakt.

Es gibt 51% der Augen mit einer kortikalen Katarakt, davon sind 24% rechte Augen und 27% linke Augen betroffen.

Es gibt 72% der Augen mit einer subkortikalen Katarakt, davon sind 40% rechte Augen und 32% linke Augen betroffen.



CC = kortikale Katarakt, SC = subkapsuläre Katarakt

Es haben ca. 15% der 108 NF2-Patienten eine kortikale und subkapsuläre Katarakt beidseits.

Ca. 25% der Patienten haben eine kortikale Katarakt beidseits.

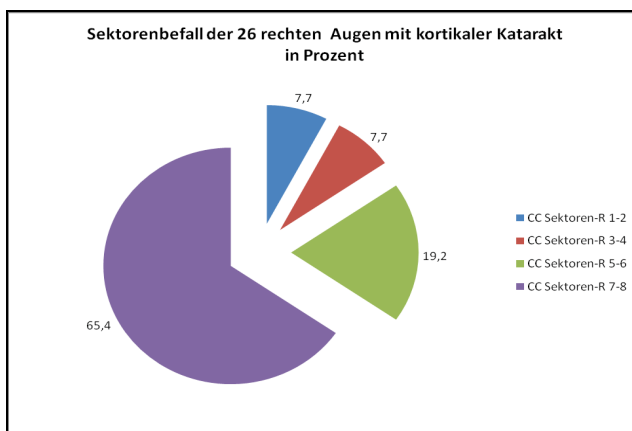
Ca. 35% der Patienten haben eine subkapsuläre Katarakt beidseits, wobei hier der Anteil der linken Augen bei 40% und der rechten Augen bei 32% liegt.

3.1.1.1 Kortikale Katarakt

Es sind 55 Augen von 108 NF2-Patienten mit einer kortikalen Katarakt befallen, davon 26 (47,3%) rechte und 29 (52,7%) linke Augen.

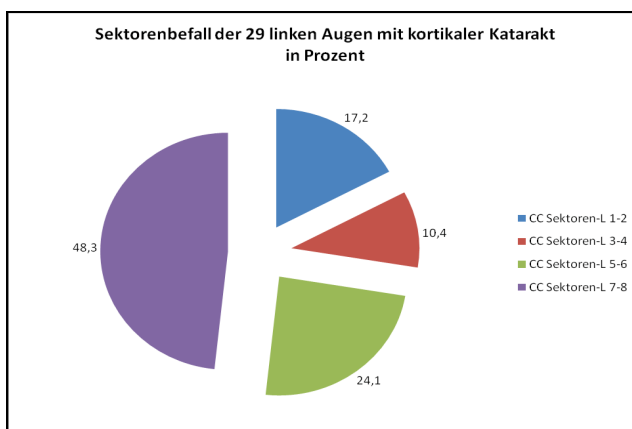
3.1.1.1.1 Sektorenbefall kortikale Katarakt

Sektorenbefall der rechten Augen bei der kortikalen Katarakt



Bei ca. 65% der 26 rechten Augen mit kortikaler Katarakt sind 7-8 Sektoren befallen. Ein deutlich geringerer Befall zeigt sich bei 19% mit 5-6, bei ca. 8% mit 1-2 oder 3-4 Sektoren.

Sektorenbefall der linken Augen bei der kortikalen Katarakt

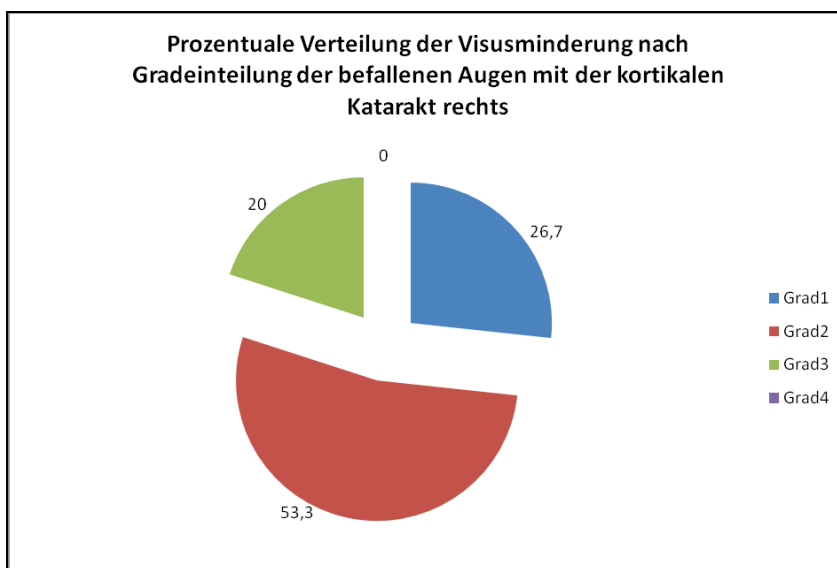


Bei ca. 48% der 29 linken Augen mit kortikaler Katarakt sind 7-8 Sektoren befallen. Ein deutlich geringerer Befall zeigt sich bei ca. 24% mit 5-6, bei ca. 17% mit 1-2 und bei ca. 10% mit 3-4 Sektoren.

3.1.1.1.2 Visusminderung durch kortikale Katarakt

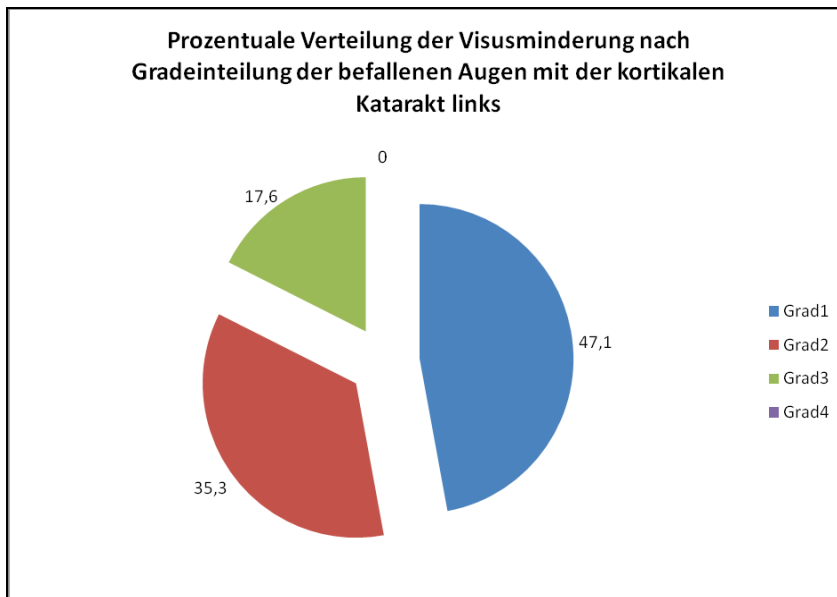
Es zeigt sich eine Visusminderung durch eine kortikale Katarakt bei 30% der Augen (14% rechte und 16% linke) von 108 NF2-Patienten, das entspricht 58,2% der Augen mit kortikaler Katarakt (CC).

Prozentuale Verteilung der Visusminderung nach Gradeinteilung der befallenen Augen mit kortikaler Katarakt rechts



Von den 26 befallenen rechten Augen mit einer kortikalen Katarakt sind ca. 53% durch den Grad 2 leicht visusgemindert, 20% zeigen eine stärkere Visusminderung durch den Grad 3 und ca. 27% kaum eine Visusminderung durch den Grad 1. Eine schwere Visusminderung durch Grad 4 wurde nicht gefunden.

Prozentuale Verteilung der Visusminderung nach Gradeinteilung der befallenen Augen mit der kortikalen Katarakt links



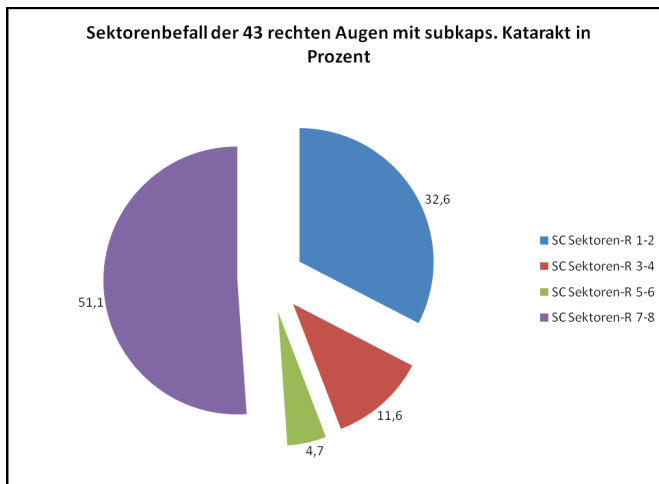
Von den 29 befallenen linken Augen mit einer kortikalen Katarakt sind ca. 47% durch den Grad 1 kaum visusgemindert, ca. 35% zeigen eine leichte Visusminderung durch den Grad 2 und ca. 17% stärkere Visusminderung durch den Grad 3. Eine schwere Visusminderung durch Grad 4 wurde nicht gefunden.

3.1.1.2 Subkapsuläre Katarakt

Es sind 78 Augen von 108 NF2-Patienten mit einer subkapsulären Katarakt befallen, davon 43 (55,1%) rechte und 35 (44,9%) linke Augen.

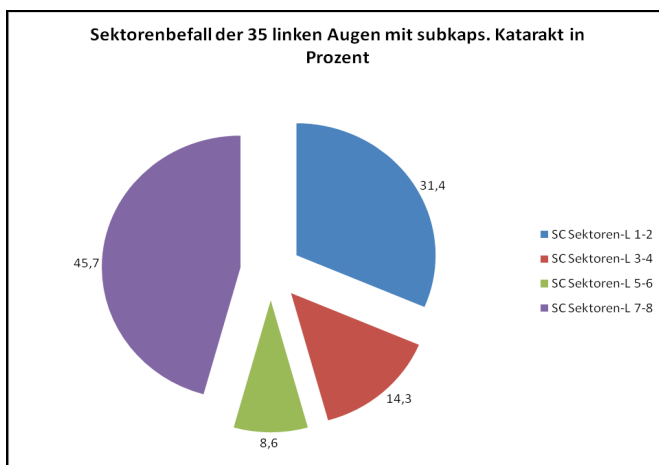
3.1.1.2.1 Sektorenbefall subkapsuläre Katarakt

Sektorenbefall der rechten Augen bei der subkapsulären Katarakt



Bei ca. 51% der 43 rechten Augen mit subkapsulärer Katarakt sind 7-8 Sektoren befallen. Ein deutlich geringerer Befall zeigt sich bei ca. 32% mit 1-2, bei ca. 11% mit 3-4 und bei ca. 5% mit 5-6 Sektoren.

Sektorenbefall der linken Augen bei der subkapsulären Katarakt

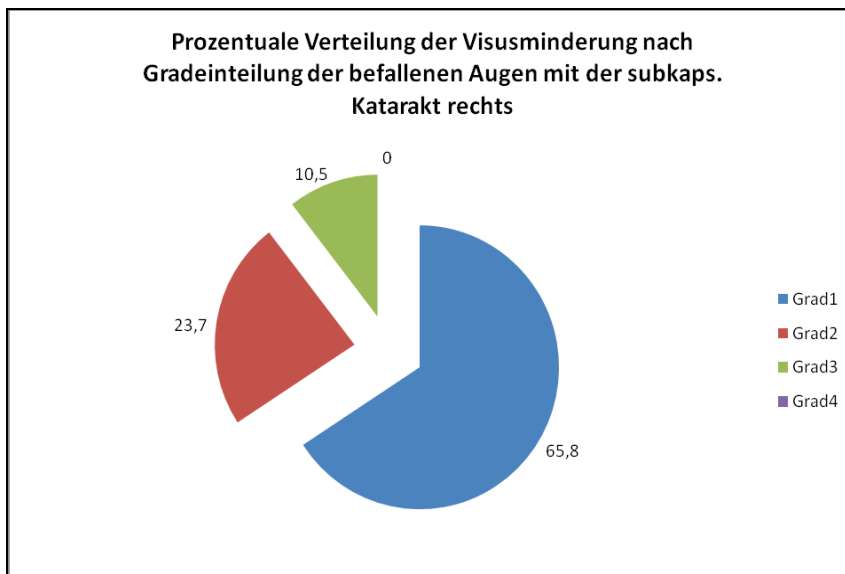


Bei ca. 46% der 35 linken Augen mit subkapsulärer Katarakt sind 7-8 Sektoren befallen. Ein deutlich geringerer Befall zeigt sich bei ca. 32% mit 1-2, bei ca. 11% mit 3-4 und bei ca. 5% mit 5-6 Sektoren.

3.1.1.2.2 Visusminderung durch die subkapsuläre Katarakt

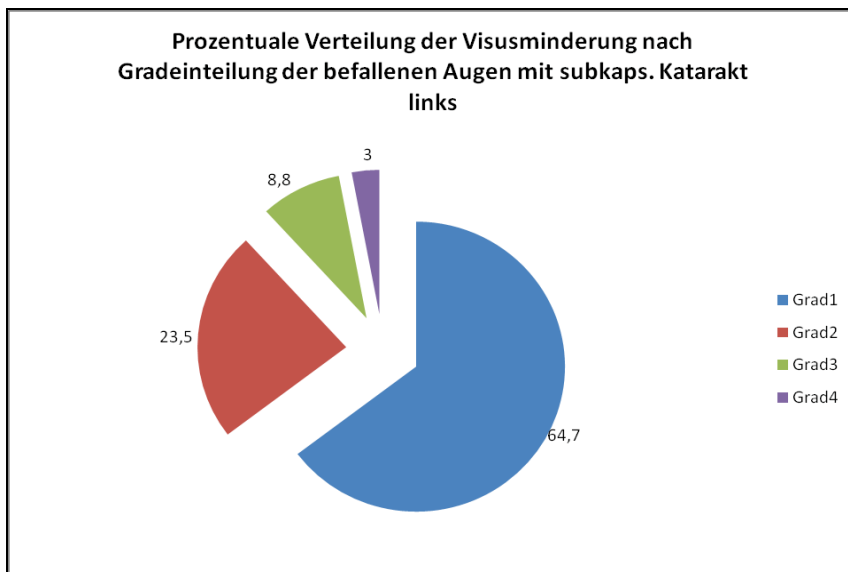
Es zeigt sich eine Visusminderung durch die subkapsuläre Katarakt bei 67% der Augen (35% rechte und 32% linke) von 108 NF2-Patienten, das entspricht 92,3% der Augen mit subkapsulärer Katarakt (SC).

Prozentuale Verteilung der Visusminderung nach Gradeinteilung der 43 befallenen Augen mit der subkapsulären Katarakt rechts:



Von den 43 befallenen rechten Augen mit einer subkapsulären Katarakt sind ca. 66% durch den Grad 1 leicht visusgemindert. Ca. 24% zeigen eine vermehrte Visusminderung durch den Grad 2 und ca. 10% eine stärkere Visusminderung durch den Grad 3. Eine schwere Visusminderung durch Grad 4 wurde nicht gefunden.

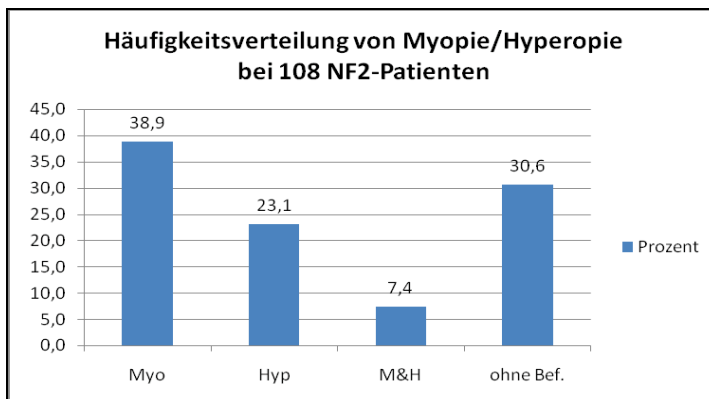
Prozentuale Verteilung der Visusminderung nach Gradeinteilung der 35 befallenen Augen mit der subkapsulären Katarakt links:



Von den 35 befallenen linken Augen mit einer subkapsulären Katarakt sind ca. 65% durch den Grad 1 leicht visusgemindert. Ca. 23% zeigen eine vermehrte Visusminderung durch den Grad 2 und ca. 9% eine stärkere Visusminderung durch den Grad 3. 3% sind erheblich durch den Grad 4 im Visus beeinträchtigt.

3.1.2 Refraktionsanomalien

Häufigkeitsverteilung von Myopie (Kurzichtigkeit) / Hyperopie (Weitsichtigkeit) bei 108 NF2-Patienten

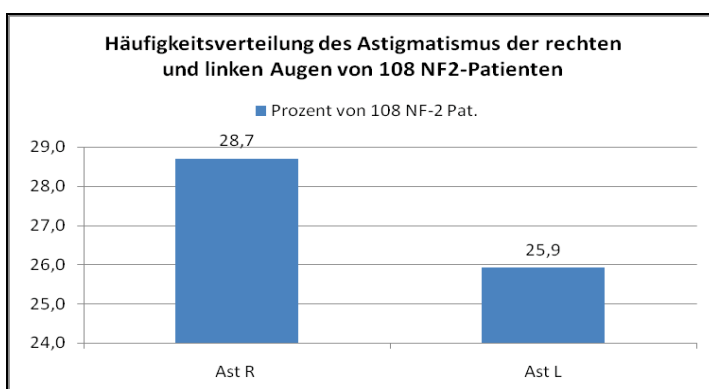


Es weisen ca. 39% der 108 NF2-Patienten eine Myopie (unter 0,5 dpt), ca. 23% eine Hyperopie (über 1 dpt) und ca. 7% beide Veränderungen auf.

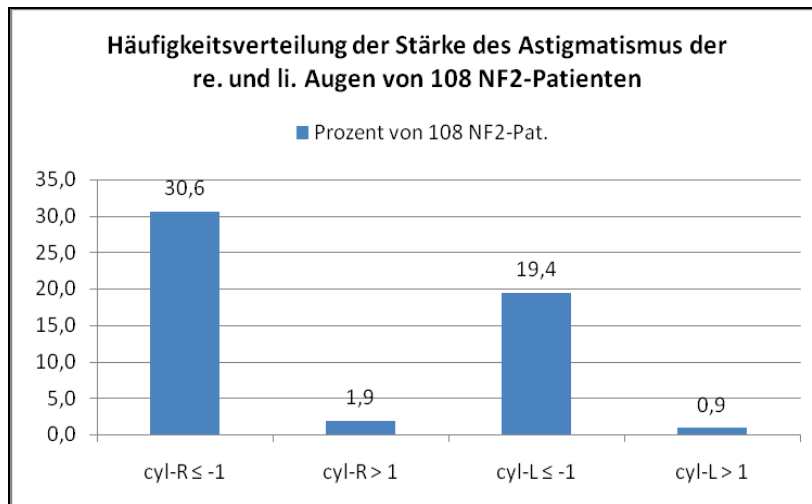
Astigmatismus der rechten und linken Augen bei 108 NF2-Patienten

Unter Stabsichtigkeit (Astigmatismus) versteht man eine Sehstörung, die durch eine unregelmäßige Hornhautkrümmung zustande kommt. Die ins Auge fallenden Lichtstrahlen können nicht in einem Punkt auf der Netzhaut gebündelt werden, so dass ein Punkt als verschwommene Linie (Stab) wahrgenommen wird.

Es zeigen 59 (55%) Augen der 108 NF2-Patienten einen Astigmatismus, welcher sich wie folgt auf die rechten und linken Augen verteilt:



Stärke des Astigmatismus der rechten und linken Augen bei 108 NF2-Patienten



Es haben ca. 31% der rechten Augen und ca. 19% der linken Augen der 108 NF2-Patienten einen Astigmatismus ≤ -1 .

Bei ca. 2% der rechten Augen und ca. 1% der linken Augen der 108 NF2-Patienten zeigt sich ein Astigmatismus > 1 .

3.2 Nichtoptische Ursachen für Visusminderung

3.2.1 Makulopathie / Retinale Hamartome

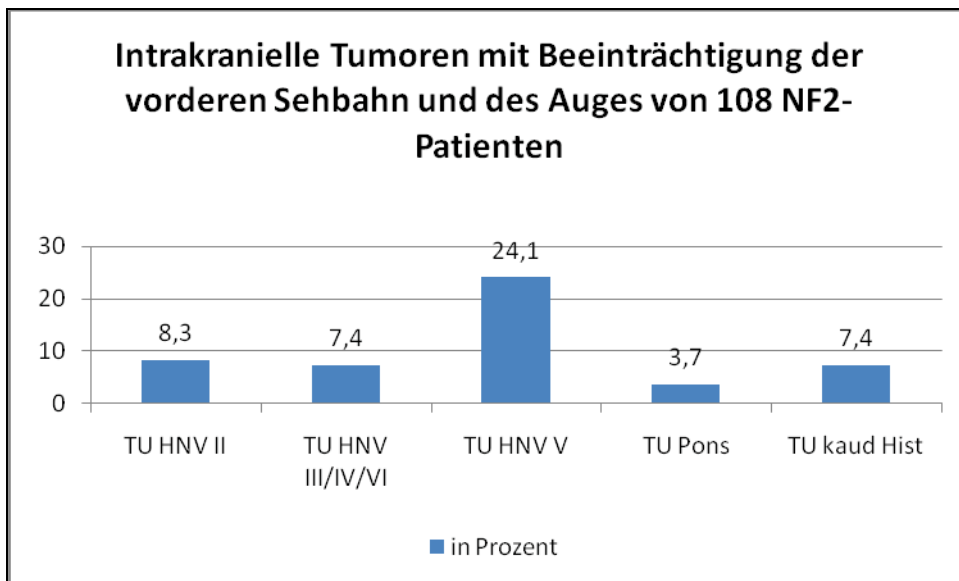
Unter dem Begriff Makulopathie werden die Gliosen und Hamartome zusammengefasst, da beide aufgrund der gleichen klinischen Symptome (Visusminderung, Leseschwierigkeiten, Zentralskotom) als eine Einheit aufgefasst werden können.

Es gibt 11,1% der Augen mit einer Makulopathie, davon sind 5,5% rechte Augen und 5,5 % linke Augen der 108 NF2-Patienten betroffen.

Bei 10,2 % der Augen der 108 NF2-Patienten bestehen retinale Hamartome.

3.2.2 Intrakranielle Tumoren mit Beeinträchtigung der vorderen Sehbahn und des Auges

Bei 13% der 108 NF2-Patienten ist der Visus durch intrakranielle Tumoren beeinträchtigt.



Von den 108 NF2-Patienten haben ca. 8% Nervus opticus-Tumoren und 7% weitere Hirnnerventumoren mit Augenmuskelparesen (Nervus oculomotorius, Nervus trochlearis, Nervus abducens).

Es gibt ca. 24% der Patienten mit einer Raumforderung des Nervus trigeminus. Die Paresen führen nur zu Schielstellung und nicht zu einer Sehverschlechterung, die Ausnahme ist natürlich der Nervus opticus, dessen Schädigung zu einer Visusminderung führt.

Bei ca. 22% der 108 NF2-Patienten führt die Fazialisparese im Bereich der Augenlider (prä- und postoperativ) zu einem inkompletten Lidschluss (Lagophthalmus) mit konsekutiver Affektion der Kornea. Dabei fanden sich von der Hornhautstippung bis zur Hornhaustrübung (Hornhautulcus etc.) alle Schweregrade der Hornhautaffektion in Abhängigkeit vom Schweregrad der postoperativen Fazialisparese (House Grad III-IV). Die Ursache der Fazialis paresen ist neben den intrakraniellen Meningeomen (hier nicht aufgeführt) auch in den Tumoren des kaudalen Hirnstammes und der Pons zu finden, was bei ca. 11% der 108 NF2-Patienten aufgetreten ist.

3.2.3 Optikusatrophie

Von 216 Augen der NF2-Patienten zeigten ca. 6% eine Optikusatrophie aufgrund von Tumoren der Augenhöhle oder Sehbahn, davon zeigten sich bei 2,8% der 108 NF2-Patienten eindeutig Raumforderungen des Nervus opticus. Der Rest zeigte andere Ursachen wie z.B. Chiasma- und Orbitatumore. In den anderen Fällen ist der Grund für die Optikusatrophie nicht klar.

3.2.4 Primärer und sekundärer Strabismus

Bei 23,1% der 108 NF2-Patienten zeigt sich ein primärer Strabismus (Begleitschielen, *Strabismus concomitans*), 5,5% der Patienten haben einen sekundären Strabismus (paretisches Schielen), wobei bei 3,7% der Patienten ein intrakranieller Tumor die Ursache ist.

Durch die Schielstellung in der Phase der Plastizität des Gehirns kann durch die falsche retinale Projektion eine Amblyopie (Schwachsichtigkeit) entstehen.

4. Molekulargenetische Betrachtung

4.1 Einleitung

In dem NF2-Gen wurden verschiedene Mutationen gefunden. Die meisten sind die so genannten trunkierenden Mutationen, die zu verkürzten Genprodukten führen. Dazu gehören Nonsense-Mutationen und Frameshift-Mutationen. Eine Nonsense-Mutation ist eine Änderung eines Kodons (auf einem Stoppkodon, ein Signal für die Beendigung der Proteinsynthese), welches ursprünglich eine Aminosäure kodiert. Eine Frameshift-Mutation bezeichnet den Wegfall oder das Einfügen von ein bis einiger (allerdings nicht durch 3 teilbare Zahl) Basenpaare, die dann die Leseraster des Gens ab dieser Stelle ändert und zu einer völlig anderen Proteinsynthese führt. Seine ursprüngliche Funktion geht dabei meist verloren. Selten kommen auch Missense-Mutationen (sinnverändernde Mutationen) bei NF2 vor, die zum Austausch einer einzigen Aminosäure führen. Ca. $\frac{1}{4}$ aller im NF2-Gen identifizierten Mutationen sind Splicing-Mutationen,

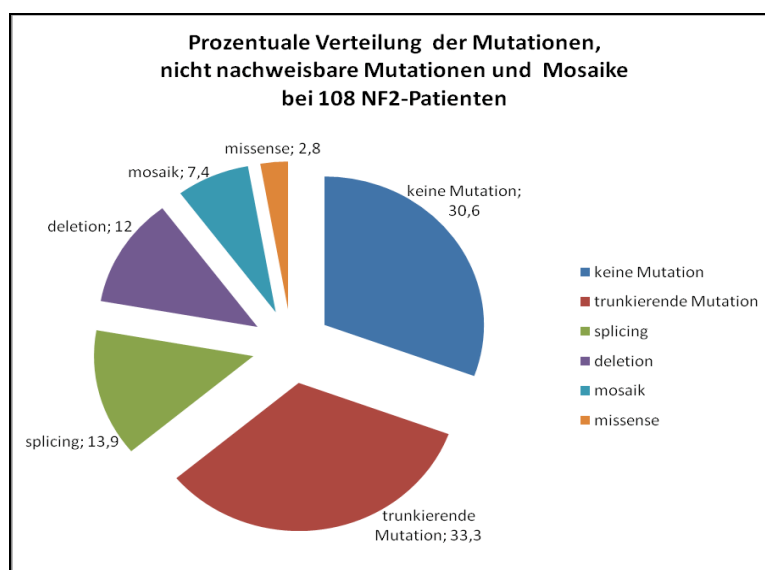
welche zu einem "falschen" Prozessieren der prä-mRNA führen. Aus solchen falschen abgeschnittenen RNAs kann kein funktionierendes Genprodukt hergestellt werden. Bei der *in frame*-Deletion bleibt zwar das Leseraster erhalten, da die Deletion von Basenpaaren eine Anzahl enthält, die durch drei teilbar ist, jedoch entsteht ein verändertes Protein durch deletierte Aminosäuren.

Die bei der NF2 beschriebenen Nonsense- und Frameshift-Mutationen schienen mit einem schweren Phänotyp assoziiert zu sein. Missense-Mutationen waren häufiger mit einer milden Verlaufsform assoziiert. Mutationen, die zu veränderten Spleiß-Akzeptor-Sequenzen führten, waren mit schweren und milden Phänotypen assoziiert (Mautner 1997).

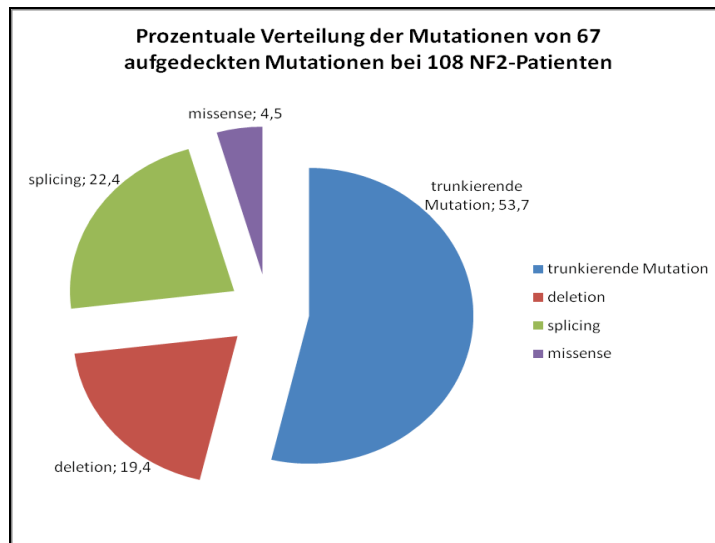
Das parallele Vorliegen mehrerer Zelllinien wird in der Genetik als Mosaik bezeichnet und kann nicht als Mutation angesehen werden, wird jedoch hier gesondert aufgeführt, da sie im Gesamtkollektiv mit berücksichtigt wurden.

Das Ziel des Kapitels ist es, darzustellen, ob bestimmte Augenmanifestationen mit bestimmten Mutationen in Kontakt stehen.

4.2 Prozentuale Verteilung der Mutationen, nicht nachweisbare Mutationen und Mosaik bei 108 NF2-Patienten

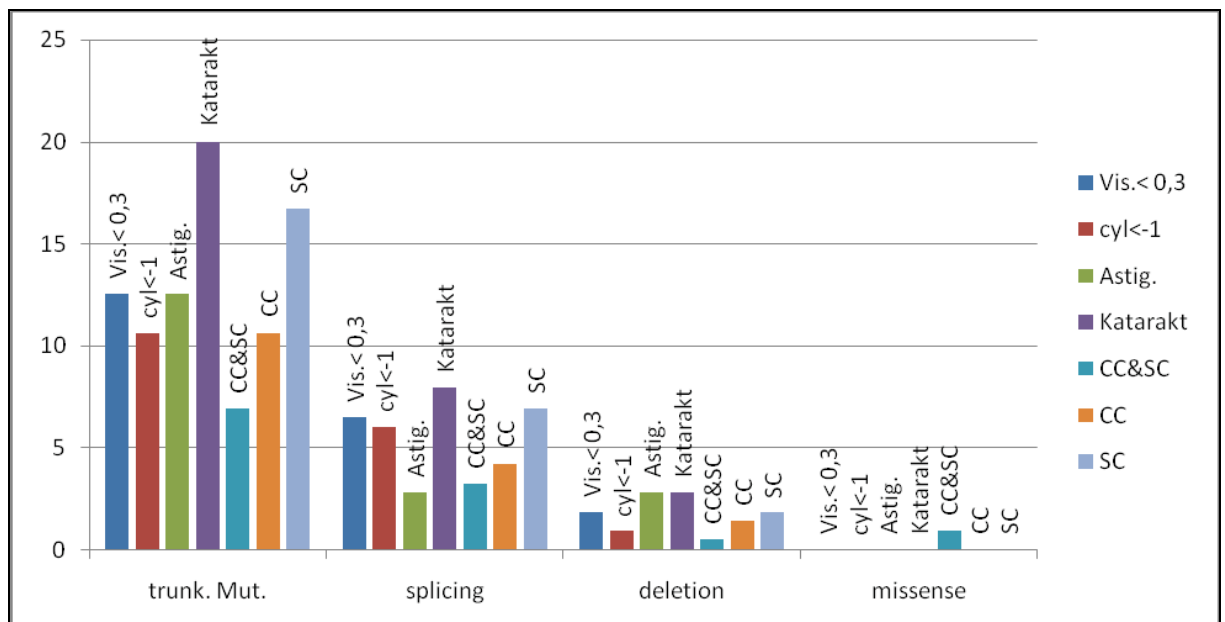


4.2.1 Prozentuale Verteilung der gefundenen Mutationen



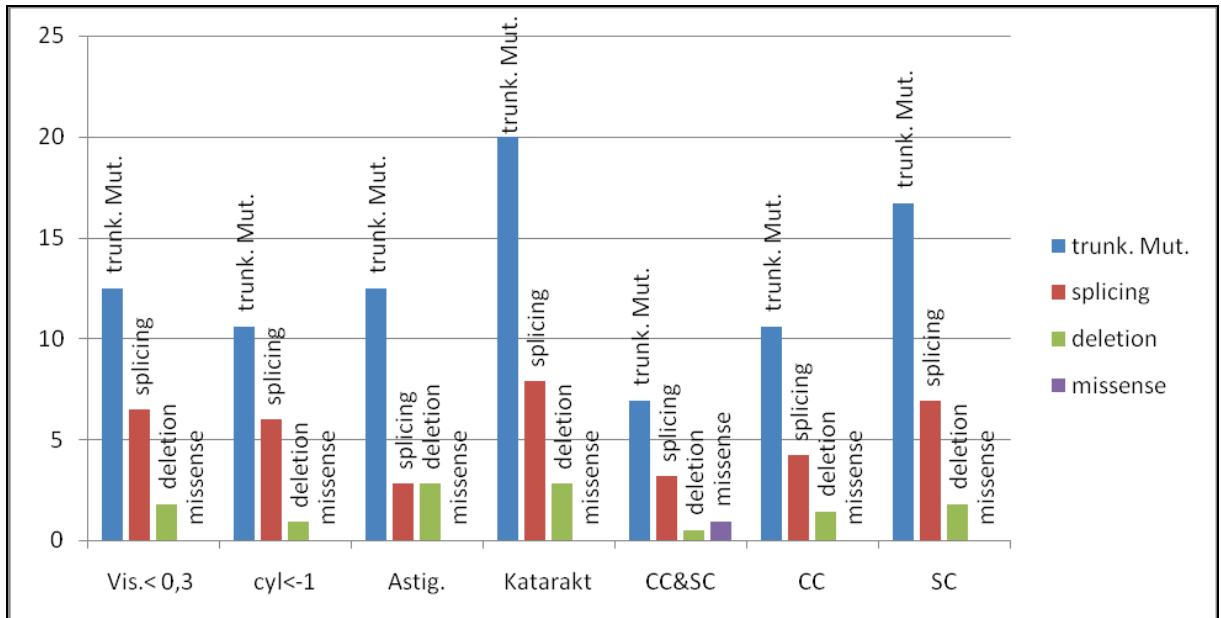
4.3 Visusveränderungen im Zusammenhang mit den Mutationen

Häufigkeit der Visusbeeinträchtigungen von Patienten mit den verschiedenen Arten von Mutationen aus dem Gesamtkollektiv der 108 NF2-Patienten



Aus der Grafik ist abzulesen, dass Patienten mit trunkierenden Mutationen häufiger Visusbeeinträchtigungen zeigen, gefolgt von Patienten mit Splicing-Mutationen und den mit großen Deletionen. Kaum Visusbeeinträchtigungen sind bei Patienten mit Missense-Mutationen zu beobachten.

Häufigkeitsverteilung der Mutationen in Bezug zu den Visusbeeinträchtigungen von 216 Augen der 108 NF2-Patienten:



Bei der jeweiligen Mutationsgruppe zeigt sich, dass bei der trunkierenden Mutation mit Abstand der größte Anteil der Visusbeeinträchtigungen vorliegt. Anschließend folgen die Splicing-Mutation und die Deletion. Bei der Missense-Mutation konnte lediglich ein ganz geringer Teil mit einer Katarakt aufgedeckt werden und ist in der Gesamtschau zu vernachlässigen.

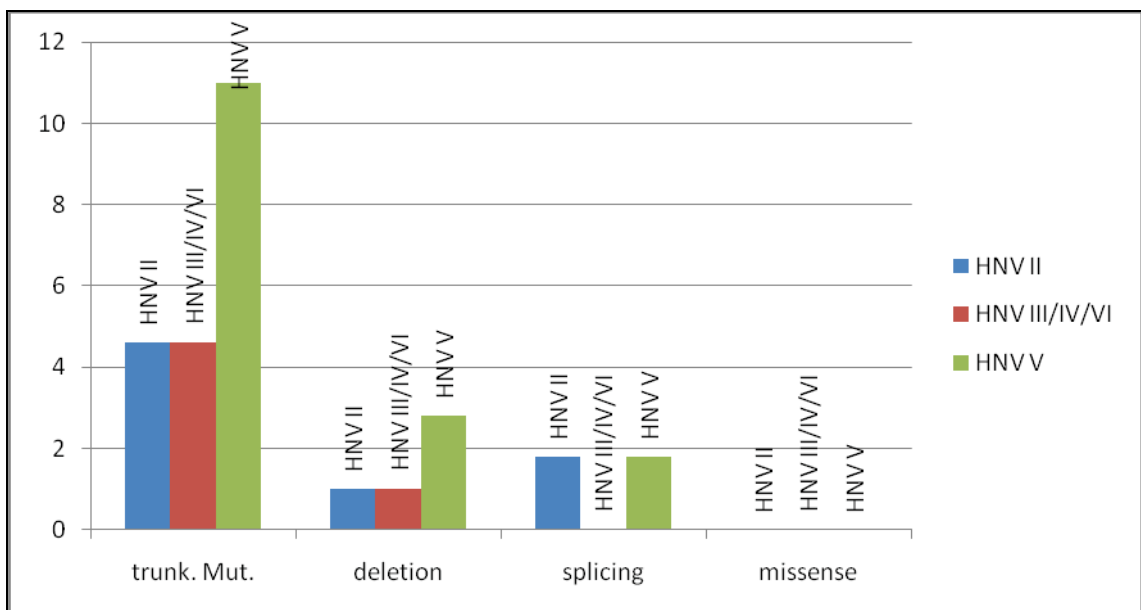
Von den Visusbeeinträchtigungen ist am häufigsten die subkapsuläre Katarakt, gefolgt von der kortikalen Katarakt, vertreten. Dann folgt die Beeinträchtigung durch den Astigmatismus und die Visusminderung.

4.4 Visusveränderungen in Beziehung zu der Mosaikbildung

Bei der genetischen Mosaikbildung von 8 von 108 NF2-Patienten zeigt sich ein geringer Anteil von ca. 2% des Gesamtkollektivs mit einer kortikalen Katarakt und einer Cylinderstärke ≤ -1 .

4.5 Hirnnerventumore, die das visuelle System beeinträchtigen, in Assoziation mit den Mutationstypen

Häufigkeitsverteilung der Hirnnerventumore, welche das visuelle System beeinträchtigen, in Bezug zu den Mutationen von 108 NF2-Patienten



Bei der jeweiligen Mutationsgruppe zeigt sich, dass bei der trunkierenden Mutation eine deutliche Häufung von Hirnnerventumoren, welche das visuelle System beeinträchtigen, vorliegt.

5. Diskussion

Viele Betroffene mit einer Neurofibromatose Typ 2 wurden in den letzten Jahren im Rahmen von wissenschaftlichen Studien betreut, wobei die Zusammenfassung von Kernspintomographie (Kopf und Wirbelsäule), klinischer Befund, okuläre Untersuchung und genetische Analysen in ihrer Zusammenschau als neue Untersuchungsmethoden etabliert wurden. Dabei wurden die Ausprägung der Erkrankung, ihr Verlauf und der Typ der Mutation genau untersucht. Diese Studien ermöglichten die exakte Analyse der Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Der Sinn solcher Untersuchungen besteht darin, die Frage zu beantworten, ob bestimmte Mutationstypen mit bestimmten Krankheitserscheinungen eng verbunden sind. Man möchte am liebsten schon

bei einem noch klinisch unauffälligen Patienten mit großer Sicherheit den Krankheitsverlauf vorhersagen können, um die Therapie zu optimieren. Bei diesen Studien hat man Folgendes festgestellt:

Die meisten mutierten NF2-Gene führen zu verkürzten NF2-Peptiden (Schwannomin/Merlin).

Es gibt keine Häufungsstelle der Mutationen (Hot-Spots).

Patienten mit einer trunkierenden Mutation haben einen schweren Verlauf.

Patienten mit einer Missense-Mutation haben einen milden Verlauf.

Bei Patienten mit einer Mutation in den Spleiß-Akzeptor-Sequenzen gibt es keinen bevorzugten Verlaufstyp.

Kleinere Mutationen haben möglicherweise keine klinischen Auswirkungen.

Es gibt Fälle, in denen Patienten mit der gleichen Mutation unterschiedliche Verlaufsformen zeigen.

Diese Befunde sprechen dafür, dass für die Ausprägung des Krankheitsbildes der Neurofibromatose Typ 2 neben der kausalen genetischen Änderung noch andere Gene oder Umweltfaktoren verantwortlich sind.

Verschiedene Arbeiten lassen vermuten, dass anhand der zugrunde liegenden NF2-Mutation der zu erwartende Schweregrad der Erkrankung grob eingeschätzt werden kann (Evans 1998, Kluwe 1996, Kluwe 1998). In diesen Untersuchungen ergaben sich bei den insgesamt 130 nicht verwandten Patienten (bekannte Mosaikfälle ausgenommen) mit trunkierenden Mutationen 107 (82%) Fälle mit einem schweren Krankheitsverlauf. Ein schwerer Krankheitsverlauf ist gekennzeichnet durch multiple Tumormanifestationen und früheren Beginn der Erkrankung. Vergleichsweise ist ein schwerer Krankheitsverlauf bei 40% bzw. 36% der Patienten mit Spleißstellen-Mutationen bzw. nicht-trunkierenden Mutationen (Missense-Mutation oder Deletion und Insertion von einem oder mehreren kompletten Kodons) zu beobachten. Schwere Verlaufsformen der Erkrankung sind proportional noch geringer (30%) bei Patienten, bei denen beim Exon-Scanning keine Mutationen aufgedeckt werden konnten. Diese zeichnen sich durch einen milderen Krankheitsverlauf aus: weniger Tumorbildung und Auftreten von Tumoren im späteren Lebensalter (>30 Jahre).

Aus dem ophthalmologischen Bereich lagen solche Korrelationen bisher nur für Katarakte vor. Auch hier wiesen die Patienten mit Mosaik, Deletionen und nicht gefundener Mutation ein geringeres relatives Risiko für Katarakte auf als Patienten mit trunkierenden Mutationen (Baser 2003).

In dieser Arbeit wurde erstmals ein großes Patientenkollektiv in Hinblick auf ophthalmologische Veränderungen untersucht und analysiert.

Unsere Daten unterstützen die Aussage, dass Patienten mit somatischen Mosaiken und Patienten mit nicht nachweisbarer Mutation ein geringeres Risiko für Katarakte haben als Patienten mit Lesemuster-verschiebenden Mutationen. Eine Tendenz zu einem geringeren Risiko für Katarakt bestand auch für Patienten mit Deletionen und mit Missense-Mutationen.

Durch die hier präsentierten Daten wurden die Genotyp-Phänotyp-Korrelationen an einem größeren Patientenkollektiv bestätigt. Zeitgleich wurden neue Makulabeteiligungen bei NF2 erstmals beschrieben und in einen Genotyp-Phänotyp-Zusammenhang gebracht (Feucht 2008). In der vorliegenden Arbeit wurden auch die bis zu diesem Zeitpunkt bei NF2 bekannten Makulabefunde (Hamartome, Gliosen) in ihrer Gesamtheit betrachtet. Ferner wurden Schielstellung und Refraktionsanomalien untersucht. Auch hier fand sich ein ähnlicher Genotyp-Phänotyp-Zusammenhang. Dies weist in die gleiche Richtung wie Feucht 2008, welcher zeigte, dass bei den trunkierenden Mutationen deutliche Beeinträchtigungen vorliegen. Ferner wird das Genotyp-Phänotyp-Spektrum erweitert auf Hirntumore, die Einfluss auf das Sehen haben: Baser (2004) wies nach, dass auch für Tumore des Nervensystems Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bestehen. Sie fanden statistisch signifikante Korrelationen für intrakranielle Meningeome, spinale Tumore sowie für Tumore der peripheren Nerven. Patienten mit konstitutionellen Missense- und Spleiß-Mutationen sowie Patienten mit großen Deletionen oder somatischem Mosaik wiesen in anderen Arbeiten signifikant weniger Tumore auf als Patienten mit trunkierenden Mutationen.

Dieser Nachweis bestätigte sich in dieser Arbeit, welche die Beziehung von okularen Manifestationen, genetischen Änderungen und Tumormanifestationen untersuchte und bezüglich der Hirntumore zeigte, dass diese das visuelle System beeinträchtigen.

Durch die vorliegenden Untersuchungen wird die Hypothese, dass der okuläre Phänotyp von den genetischen NF2-Mutationen abhängt, bestätigt (Olschwang et al. 1993).

6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde das meines Wissens bisher größte Kollektiv von Neurofibromatose 2 (NF2)-Patienten in Hinblick auf ophthalmologische Veränderungen untersucht und analysiert. NF2-Patienten weisen häufiger als die Normalbevölkerung okuläre Befunde wie Katarakte, retinale Veränderungen wie Hamartome, primäres und sekundäres Schielen, korneale Befunde in der Folge von Fazialisparesen und Refraktionsanomalien auf. All diese können zu einer Minderung der Sehfähigkeit führen und in unterschiedlichem Ausmaß beim einzelnen NF2-Patienten relevant sein.

Insbesondere die Form, das Ausmaß und der Ort der Katarakte wurden analysiert. Insgesamt fand sich bei der durchschnittlich jungen Erkranktengruppe 55% der Patienten mit einer Katarakt. Typisch für die Katarakt bei der NF2 sind kortikale (51% der Augen der Kataraktpatienten) sowie subkapsuläre (72% der Augen der Kataraktpatienten) Trübungen.

Meine Hypothese war, dass es in Bezug auf die okulären Befunde Genotyp-Phänotyp-Korrelationen geben würde, wie sie zu Beginn der Arbeit an dieser Promotion für Tumore des Zentralnervensystems bei NF2-Patienten sowie für eine kleine Gruppe von NF2-Patienten mit Katarakt beschrieben waren. Die erhobenen Daten unterstützen die Aussage, dass Patienten mit somatischen Mosaiken und Patienten mit nicht nachweisbarer Mutation ein geringeres Risiko für Katarakte haben als Patienten mit Lesemuster-verschiebenden Mutationen. Eine Tendenz zu einem geringeren Risiko für Katarakt bestand auch für Patienten mit Deletionen. Durch die hier präsentierten Daten wurden die Genotyp-Phänotyp-Korrelationen an einem größeren Patientenkollektiv bestätigt. Auch für die bekannten Makulabefunde (Hamartome, Gliosen), Schielen und Refraktionsanomalien fand sich ein ähnlicher Genotyp-Phänotyp-Zusammenhang wie für die Katarakt. Bei den Hirntumoren konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Spleiß-Mutationen sowie Patienten mit Deletionen

oder somatischem Mosaik weniger Tumore aufwiesen als Patienten mit trunkierenden Mutationen.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass diese Patientengruppe der besonderen Betreuung durch den Augenarzt bedarf. Am Arbeitsplatz müssen besondere Sehhilfen eingesetzt werden, worüber die entsprechenden Einrichtungen (Integrationsamt) sowie die Patienten selbst aufgeklärt werden müssen. Es ist wesentlich, dass Neurochirurgen vor Operation von Akustikusneurinomen aber auch anderer Raumforderungen einen okulären Befund einbeziehen, um für den Fall einer Behinderung (Ertaubung) auch die Sehkraft des Patienten in der Gesamtschau berücksichtigen zu können. Patienten mit trunkierenden Mutationen müssen im Rahmen ihres Lebensplanes (berufliche und persönliche Dispositionen) den Krankheitsverlauf berücksichtigen, da es nach Auswertung der Ergebnisse (aller Wahrscheinlichkeit nach) zu Einschränkungen der Sehkraft kommen wird. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit Mosaik-, Deletionen- und Missense-Mutationen in Bezug auf den Visus geringere Defizite zu erwarten. Splice-Mutationen sind dagegen mit schweren und leichten okulären Manifestationen assoziiert.

7. Literaturverzeichnis

- Adamsons 1991 Adamsons, Munoz B, Enger C, Taylor HR: Prevalence of Lens Opacities in Surgical and General Populations. Arch Ophthalmol 1991;109:993-997
- Ayala und Sabatucci 1926 Ayala G, Sabatucci F: Klinischer und pathologisch-anatomischer Beitrag zum Studium der zentralen Neurofibromatose. Zeitschr ges Neurol Psychiat 1926;103:496-559
- Barker 1987 Barker D, Wright E, Nguyen K, Cannon L, Fain P, Goldgar P, Bishop DT, Carey J, Baty B, Kivlin J, Willard H, Wayne JS, Grieg G, Leinwand L, Nakamura Y, O'Connell P, Leppert M, Lalouel JM, White R, Skolnick M: Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosom 17. Science 1987;236:1100-1102
- Baser 2003 Genotype-phenotype correlations for cataracts in neurofibromatosis 2. J Med Genet. 2003 Oct;40(10):758-60. Somatic mosaicism in neurofibromatosis 2: prevalence and risk of disease transmission to offspring. J Med Genet. 2003 Jun;40(6):459-63.
- Baser 2004 Genotype-phenotype correlations for nervous system tumors in neurofibromatosis 2: a population-based study. Am J Hum Genet. 2004 Aug;75(2):231-9. Epub 2004 Jun 9.
- Bassoe und Nuzum 1915 Bassoe P, Nuzum F: Report of a case of central and peripheral neurofibromatosis. J Nervous Mental Disease 1915;42:785-796
- Beck 1938 Beck E: Ein Beitrag zur Kenntnis der Neurofibromatose. Z Ges Neurol Psychiat 1938;162:426-442
- Bondy 1911 Bondy G, Gesellschaft der Ärzte in Wien (Hrsg): Berichte aus den wissenschaftlichen Vereinen. Wiener Med Wochenschrift 1911;11:708
- Bouzas 1993: Bouzas 1993a Bouzas EA, Freidlin V, Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI: Lens opacities in neurofibromatosis 2: further significant correlations. Br J Ophthalmology 1993a;77:354-357
- Bouzas 1993b Bouzas EA, Freidlin V, Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI: Visual impairment in patients with neurofibromatosis 2:

	Neurology 1993b;43:622-623
Eldrige 1981	Eldrige R: Central neurofibromatosis with bilateral acoustic neuroma: Adv Neurol 1981;29:57-65
Evans 1992a	Evans DGR, Huson SM Donnai D, Neary W, Blair V, Newton V, Harris R: A clinical study of type 2 neurofibromatosis. O J Med, New Series 84 1992a;304:603-618
Evans 1992b	Evans DGR, Huson SM Donnai D, Neary W, Blair V, Teare D, Newton V, Strachan T, Ramsden R, Harris R: A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom: I prevalence, mutation rate, fitness and confirmation of maternal transmission effect on severity. Med Genet 1992b;29:841-846
Evans 1998;	Differential diagnosis of type 2 neurofibromatosis: molecular discrimination of NF2 and sporadic vestibular schwannomas. J Med Genet. 1998 Dec;35(12):973-7.
Feiling und Ward 1920	Feiling A, Ward E: A familial form of acoustic tumour. Br M J 1920;10:496-497
Feucht et al. 2007	Choroidale Hyperfluoreszenzen (Graefe 2007); retinale vaskuläre Anomalien. Clin Exp Ophthalmol. 2007 Jul;245(7):949-53
Feucht et al. 2008	Neurofibromatosis 2 leads to higher incidence of strabismological and neuro-ophthalmological disorders. Acta Ophthalmol. 2008 Oct. 30.
Feucht et al. 2008	Correlation of nonsense and frameshift mutations with severity of retinal abnormalities in neurofibromatosis 2. Arch Ophthalmol. 2008 Oct; 126(10):1376-80
Feucht et al. 2005	NF2: ocular, neural and genetic manifestations. Klein Monatsbl Augenheilkd. 2005 Apr;222(4):312-6. Review. German
Firket 1926	Firket J: Maladie de Recklinghausen centrale tumeurs ponto-cérébelleuse bilatérales et méningiomes multiple. Société Anatomique de Paris 1926;3:407-410
Fontaine 1991a	Fontaine B, Hanson MP, von Sattel JP, Martuza RL, Gusella JF: Loss of chromosome 22 alleles in human sporadic spinal schwannomas. Ann Neurol 1991a; 29(2):183-186
Fraenkel und Hunt 1903	Fraenkel J, Hunt JR: Tumors of the ponto-medullo-cerebellar space. Acoustic neuromata (central neurofibromatosis). Medical Record 1903;64:1001-1015
Funkenstein 1905	Funkenstein O: Ein Beitrag zur Kenntnis der Tumoren des

Kleinhirnbrückenwinkels („zentrale Neurofibromatose“, „Akustikusneurinome“). Mitt a d Grenzgeb d Med u Chir 1905;14:158-194

Gardner und Fraizier 1930 Gardner WJ, Fraizier CH: Bilateral acoustic neurofibromas: A clinical study and field survey of a family of five generations with bilateral deafness in thirty-eight members. Arch Neurol Psychiat 1930;23:266-302

Gerhardt 1878 Gerhardt C: Zur Diagnostik multipler Neurombildung. Deutsches Archiv für klinische Medizin 1878;21:268-289

Hazim 1992 Hazim W, Mautner VF, Guthoff R: Visusminderung bei Neurofibromatose Typ 2. Der Ophthalmologe 1992;89 Suppl 1:131

Henneberg und Koch 1903 Henneberg, Koch M: Über „centrale“ Neurofibromatose und die Geschwülste des Kleinhirnbrückenwinkels (Acusticusneurinome). Arch Psychiatr Nervenkrankh 1903;36:252-304

Henschen 1916 Henschen F: Zur Histologie und Pathogenese der Kleinhirnbrückenwinkeltumoren. Arch Psychiatr Nervenkrankh 1916;56:21-122

Hirschberg 1879 Hirschberg J: Beiträge zur Anatomie und Pathologie des Auges. Archiv für Augenheilkunde 1879;8:49-64

House und Brackmann 1985 House JW, Brackmann DE: Facial nerve grading system. Otolaryngol Head Neck Surg 1985;93(2):146-147

Hulst 1904 Hulst JPI: Beitrag zur Kenntnis der Fibrosarkomatose des Nervensystems. Virchow's Arch path Anat 1904;177:317-368

Kaiser-Kupfer 1989 Kaiser-Kupfer MI, Freidlin V, Datiles MB, Edwards A, Sherman JL, Parry D, McCain LM, Eldridge R: The Association of Posterior Capsular Lens Opacities with Bilateral Acoustic Neuromas in Patients with Neurofibromatosis Type 2. Arch Ophthalmol 1989;107:541-544

Kessel 1938 Kessel FK: Über multiple Hirngeschwülste. Nervenarzt 1938;11:13-19

Kluwe et al. 2003 Kluwe L, Mautner V, Heinrich B, Dezube R, Jacoby LB, Friedrich RE, MacCollin M. 2003. Molecular study of frequency of mosaicism in neurofibromatosis 2 patients with bilateral vestibular schwannomas. J Med Genet 40(2):109-114.

Kluwe 1996 Identification of NF2 germ-line mutations and comparison with neurofibromatosis 2 phenotypes. Hum Genet. 1996 Nov;98(5):534-8. Erratum in: Hum Genet

1997 Feb;99(2):292.

Kluwe et al. 1998 Kluwe L, Mautner VF: Aktueller Stand der molekulargenetischen Diagnostik bei NF2. Medgen 1998;10:296-299

Langdon 1895 Langdon FW: Multiple tumours of the brain; fibrocystoma of pons and cerebellum and multiple fibro-psammomata of dura, pia-arachnoid and cortex cerebri. Brain 1895;18:551-561

Ludin 1993 Ludin HP: Praktische Elektromyographie. Stuttgart: 4. Auflage, Enke Verlag, 1993

Martuza und Eldrige 1988 Martuza RL, Eldrige R: Neurofibromatosis 2 (Bilateral Acoustic Neurofibromatosis). N Eng J Med 1988;318:684-688

Mautner 1993b Mautner VF, Tatagiba M, Guthoff R, Samii M, Pulst SM: Neurofibromatosis in the Padiatric Age Group. Neurosurgery 1993b;33:92-96

Mautner 1996c Mautner VF, Lindenau M, Hazim W, Tatagiba M, Haase W, Samii M, Wias R, Pulst SM: The neuroimaging and clinical spectrum of NF2. Neurosurgery 1996c;38(5):880-886

Mautner 1997 Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia Legendi für das Fach Neurologie, Hamburg 1997:149-51

National Institutes of Health 1988 National Institutes of Health Consensus Development Conference: Neurofibromatosis – Conference Statement. Arch Neurol 1988;45:575-578

National Institutes of Health 1994 National Institutes of Health Consensus Development Conference: Statement on Acoustic Neuroma, December 11-13, 1991. The Consensus Development Panel. Arch Neurol 1994;51(2):201-207

Olschwang et al. 1993 Restriction of ocular fundus lesions to a specific subgroup of APC mutations in adenomatous polyposis coli patients. Cell 1993;75:959-968

Orzechowski und Nowicki 1912 Orzechowski K, Nowicki W: Zur Pathogenese und pathologischen Anatomie der multiplen Neurofibromatose und der Sclerosis tuberosa (Neurofibromatosis universalis). Z f d g Neur u Psych 1912;6:237-307

Parry 1994 Parry DM, Eldrige R, Kaiser-Kupfer MI, Bouzas EA, Pikus A, Patronas N: Neurofibromatosis 2 (NF2): Clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. Am J Med Genet 1994; 52:450-461

Pearson-Webb 1986, Pearson-Webb MA, Kaiser-Kupfer MI, Eldrige R: Eye findings in bilateral acoustic (central) neurofibromatosis: association

	with presenile lens opacities and cataracts but absence of lisch nodules (letter). N Eng J Med 1986;315:1553-1554
Penfield und Young 1930	Penfield W, Young AW: The nature of von recklinghausen's disease and the tumors associated with it. Arch Neurol Psych 1930;23:320-344
Ragge 1992	Ragge NK, Baser M, Falk RE, Nelson RA, Shannon R, Riccardi VM, Pulst SM: Presymptomatic diagnosis of NF2: Ocular expression. Hum Genet 1992; 51 Suppl A:113(abstract)
Ragge 1995	Ragge NK, Baser ME, Klein J, Nechiporuk A, Sainz J, Pulst SM, Riccardi VM: Ocular abnormalities in neurofibromatosis type 2. Am J Ophthalmol 1995;120(5):634-641
Recklinghausen 1882	Recklinghausen DF von: Über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Erlin: Festschrift August Hirschwald, 1882
Rutledge 1993	Presymptomatic diagnosis for neurofibromatosis 2 with chromosome 22 markers. Neurology. 1993 Sep;43(9):1753-60.
Sainio 1995	Presymptomatic DNA and MRI diagnosis of neurofibromatosis 2 with mild clinical course in an extended pedigree. Neurology. 1995 Jul;45(7):1314-22.
Schachat 1984	Schachat AP, Shields JA, Fine SL, Sanborn GE, Weingeist TA, Valenzuela RE, Brucker AJ, The Macula Society research Committee: Combined Hamartomas of the Retina and Retinal Pigment Epithelium. Ophthalmology 1984;91(12):1609-1615
Seizinger 1986	Seizinger BR, Martuza RL, Gusella JF: Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. Nature 1986;332:644-647
Seizinger 1987b	Seizinger BR, Rouleau G, Ozelius LJ, Lane AH, George-Hyslop PS, Huson S, Gusella JF, Martuza RL: Common Pathogenetic Mechanism for Three Tumor Types in Bilateral Acoustic Neurofibromatosis. Science 1987b;236:317-319
Sivalingam 1991	Sivalingam A, Augsburger J, Perilongo G, Zimmermann R, Barabas G: Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium in a patient with neurofibromatosis type 2. J Pediatric Ophthalmol Strabismus 1991;28:320-322
Stallard 1938	Stallard HB: A case of intra-ocular neuroma (von Recklinghausen's Disease) of the left optic nerve head. Br J Ophthal 1938;22:11-18

Taylor 1988	Taylor HR, West SW, Rosenthal FS, Munoz B, Newland HS, Abbey H, Emmett EA: Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. N Engl J Med 1988;319:1429-1433
Westphal1908	Westphal A: Beitrag zur Kenntnis der Kleinhirnbrückenwinkeltumoren und der multiplen Neurofibromatose. Dt Zeitschr Chirurgie 1908;95:403-417
Wishart 1820	Wishart JH: Case of tumours in the skull, dura mater, and brain. Edinb Med Surg J 1820;18:393-397
Zülich 1986	Zülich KJ: Brain tumors. Their biology and pathology. Springer Verlag Berlin, 3.Auflage, 1986

Danksagung

Ich möchte mich bei meiner Familie, vor allem bei meiner Frau Christine, für die unbegrenzte Unterstützung und Geduld sowie bei meinen Kindern Thorben, Laura und Emmy für den Verzicht an Vaterzeit in den zurückliegenden Jahren bedanken. Für die kompetente wissenschaftliche Begleitung danke ich Prof. Dr. Mautner, Prof. Dr. Haase, PD Dr. Feucht und Frau Dr. Kluwe.

Tabellarischer Lebenslauf

Thorsten Montanus, geb. am 02. Juni 1968 in Hanau am Main, verheiratet, drei Kinder (20.07.94, 13.01.96, 10.12.99).

06/74 bis 07/78	Grundschule IGS Roderbruch, Hannover.
08/78 bis 06/80	Orientierungsstufe Misburg, Hannover.
07/80 bis 06/87	Tellkampfschule Hannover, Gymnasium, Abschluß: Abitur am 04.06.1987.
07/87 bis 08/87	Praktikum im Obst- und Forstbau.
09/87 bis 04/89	Zivildienst 01.09.87 bis 30.04.89 (Bereich Krankenpflege).
05/89 bis 09/89	Praktikum im Obst- und Forstbau.
10/89 bis 09/90	Landwirtschaftliches Praktikum für Studium, mit Abschlussprüfung am 10.09.90.
10/90 bis 09/91	Studium der Agrarwissenschaften an der Justus Liebig Universität Gießen.
10/91 bis 02/93	Lernpfleger an der Krankenpflegeschule des Alfelder Kreis- und Stadtkrankenhauses.
03/93 bis 04/99	Student der medizinischen Fakultät der Universität Witten/Herdecke, mit 3. Staatsexamen am 21.4.99. Ausbildung zum Attitude Awareness Trainer (Supervision) an der Universität Maastricht.
05/99 bis 05/00	Arzt im Praktikum, Abteilung für Neurologie I, Dr. Gottesleben, Klinikum Nord, BT Ochsenzoll, Hamburg (07.05.99 bis 31.05.00).
06/00 bis 11/00	Arzt im Praktikum, Abteilung für Neurologie, Dr. Offermann, DIANA- Klinik, Bad Bevensen (01.06.00 bis 06.11.00).
11/00 bis 6/01	Assistenzarzt in der Abteilung für Neurologie, Dr. Offermann, DIANA- Klinik, Bad Bevensen.
7/01 bis 10/01	Assistenzarzt in der Abteilung für Geriatrie, Dr. Schwabe, DIANA- Klinik, Bad Bevensen.
10/01-11/04	Assistenzarzt in der Psychiatrie I, Niedersächsisches Landeskrankenhaus Lüneburg, Dr. med. Dipl. Psych. Lurz.
SS/02 bis WS/04	Lehrauftrag an der Universität Lüneburg, Wahrnehmungspraktikum in der Psychiatrie.
11/2005	Facharztprüfung zur Nervenheilkunde (24.11.2005).
11/04 bis heute	Angestellter Arzt/Facharzt in der Nervenarztpraxis. Dr. med. M. Montanus, Adendorf.
Seit 2004	Dozent im Bereich der Ausbildung für Palliativmedizin.

Eidesstattliche Versicherung:

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

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

Unterschrift: