

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Neurofibromatose-Ambulanz

Prof. Dr. med. Victor-Felix Mautner

## **Charakterisierung einer chronischen Schmerzsymptomatik bei der Schwannomatose**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Anna-Lena Hannekum

aus Ulm

Hamburg 2019

**Angenommen von der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.08.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Victor-Felix Mautner**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Christian Hagel**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Schwannomatose.....	1
1.1.1 Geschichte .....	1
1.1.2 Häufigkeit .....	2
1.1.3 Definition .....	3
1.1.4 Genetik.....	6
Das NF2-Gen .....	7
Das SMARCB1-Gen .....	7
Das LZTR1-Gen .....	8
Das „3-Schritt-4-Hit-Modell“ .....	9
1.1.5 Formen.....	10
Manifestationsformen .....	10
Segmentale Schwannomatose.....	10
Abgrenzung von der Neurofibromatose Typ 2.....	11
Malignisierung .....	12
Abgrenzung der Schwannomatose von weiteren Erkrankungen.....	12
1.1.6 Pathologie.....	13
1.1.7 Klinik.....	14
1.1.8 Therapie .....	14
1.2 Small Fiber Neuropathie .....	16
1.2.1 Definition .....	16
1.2.2 Ursachen .....	16
1.2.3 Symptome.....	17
1.2.4 Diagnostik.....	18
1.2.5 Therapie .....	20
1.3 Zielsetzung.....	21
<b>2 Patienten und Methoden .....</b>	<b>22</b>
2.1 Patienten .....	22
2.2 Kontrollgruppe .....	22
2.3 Quantitative Sensorische Testung.....	23
2.3.1 Thermische Testung .....	24
2.3.2 Mechanische Testung.....	24
2.3.3 Auswertung der Testergebnisse.....	25
2.4 Laser-evozierte Potentiale.....	26
2.4.1 Auswertung der Testergebnisse.....	27
2.5 Fragebögen .....	28
2.5.1 PainDetect .....	28
2.5.2 Hospital Anxiety and Depression Scale .....	28
2.5.3 SF-36 Gesundheitsfragebogen.....	29
2.5.4 Freiburger Persönlichkeitsinventar.....	29
2.5.5 Symptomcheckliste-90-R.....	30
2.5.6 Deutscher Schmerzfragebogen .....	30
Schmerzbeschreibungsliste .....	31

Marburger Fragebogen zum habituellen Wohlbefinden .....	31
Schweregrad nach von Korff.....	31
Quality of Life Impairment by Pain Inventory .....	32
2.5.7 Pain Catastrophizing Scale .....	32
2.5.8 Auswertung der Testergebnisse.....	33
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
3.1 Patienten .....	34
3.2 Quantitative Sensorische Testung.....	36
3.3 Laser-evozierte Potentiale.....	37
3.4 Fragebögen .....	37
3.4.1 PainDetect .....	37
3.4.2 Hospital Anxiety and Depression Scale .....	39
3.4.3 SF-36 Gesundheitsfragebogen.....	40
3.4.4 Freiburger Persönlichkeitsinventar.....	43
3.4.5 Symptomcheckliste-90-R.....	44
3.4.6 Deutscher Schmerzfragebogen .....	45
3.4.7 Pain Catastrophizing Scale .....	49
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>50</b>
4.1 Charakterisierung einer chronisch neuropathischen Schmerzsymptomatik bei der Schwannomatose .....	50
4.2 Charakterisierung des Schmerzes.....	51
4.3 Lebensqualität .....	52
4.4 Quantitative Sensorische Testung.....	56
4.5 Laser-evozierte Potentiale.....	58
4.6 Small Fiber Neuropathie bei der Schwannomatose .....	60
4.7 Neuropathie bei Neurofibromatose Typ 1 und 2 .....	64
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>66</b>
<b>Summary .....</b>	<b>68</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>69</b>
<b>Quellenangaben.....</b>	<b>72</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>95</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>96</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>97</b>

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Diagnosekriterien einer Schwannomatose (nach MacCollin <i>et al.</i> , 2005).....	4
<b>Tabelle 2:</b> Molekulare und klinische Diagnose einer Schwannomatose, übernommen aus „The molecular pathogenesis of schwannomatosis, a paradigm for the co-involvement of multiple tumour suppressor genes in tumorigenesis“ (Kehrer-Sawatzki <i>et al.</i> , 2017). .....	5
<b>Tabelle 3:</b> Die Baser-Kriterien einer NF2 (Baser <i>et al.</i> , 2011). .....	5
<b>Tabelle 4:</b> Diagnosekriterien für die diabetische Small Fiber Neuropathie (Tesfaye <i>et al.</i> , 2010) .....	18
<b>Tabelle 5:</b> Mittelwerte der Stanine des FPI der Patientengruppe (n = 20) und der Kontrollgruppe (n = 20) sowie die p-Werte des T-Test.....	43
<b>Tabelle 6:</b> Mittelwerte des SCL-90-R der Patientengruppe (n = 20) und der Kontrollgruppe (n = 20) sowie die p-Werte des T-Tests. ....	44
<b>Tabelle 7:</b> T- und p-Werte der multiplen Regressionsanalyse von Alter, Geschlecht und den Ergebnissen der Skalen des SCL-90-R, in denen sich die Gruppen signifikant unterscheiden. ....	45
<b>Tabelle 8:</b> Qualitative Schmerzbeschreibung anhand der Schmerzbeschreibungsliste des Deutschen Schmerzfragebogen: Anteil der Patienten (n = 20), die die Adjektive mit A „trifft gar nicht zu“, B „trifft ein wenig zu“ C „trifft weitestgehend oder genau zu“ beschreiben. Angabe in %. ....	48
<b>Tabelle 9:</b> Schweregrad nach von Korff (Pfungsten <i>et al.</i> , 2012), Häufigkeit der einzelnen Antworten der Patientengruppe (n = 20). Angabe in %.....	49
<b>Tabelle 10:</b> Basischarakteristika der Patienten.....	70

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1: Z-Werte der QST.</b> Abgebildet sind die Ergebnisse der Patientengruppe (n = 19) der Hände und der Füße. ....	36
<b>Abb. 2: Screening-Ergebnisse des PainDetect auf eine vorliegende neuropathische Schmerzkomponente.</b> Abgebildet ist die Verteilung der Ergebnisse der Patientengruppe (n = 20) auf die drei möglichen Bereiche „positiv“, „negativ“ und „unklar“, Angabe in %.....	38
<b>Abb. 3: Schmerzverlauf nach dem PainDetect der Patientengruppe.</b> Verteilung der Patienten (n = 19) auf die einzelnen Antworten. ....	38
<b>Abb. 4: Mittelwerte der Patientengruppe des PainDetect.</b> Dargestellt sind die Mittelwerte der Patientengruppe (n = 20) in den Fragen 1 bis 3 und 6 bis 12.....	39
<b>Abb. 5: Ergebnisse des HADS.</b> Verteilung der Patienten (n = 20) auf die Kategorien „auffällig“, „grenzwertig“ und „unauffällig“. Angabe in %.....	40
<b>Abb. 6: Ergebnisse des SF-36.</b> Mittelwerte (Absolutwerte) sowie p-Werte der einzelnen Subskalen des SF-36 von Patienten- und Kontrollgruppe (je n = 20). ....	42
<b>Abb. 7: Z-Werte des SF-36 der Patientengruppe und der Kontrollgruppe (je n = 20).</b> ....	42
<b>Abb. 8: Mittelwerte der Stanine des FPI.</b> Abgebildet sind die Mittelwerte der Patientengruppe (n = 20) und der Kontrollgruppe (n = 20) der einzelnen Skalen.....	43
<b>Abb. 9: Deutscher Schmerzfragebogen: Schmerzdauer.</b> Die Abbildung zeigt die Verteilung der Antworten der Patientengruppe (n = 20), auf die Frage seit wann die Schmerzen bestehen. Angabe in %.....	46
<b>Abb. 10: Deutscher Schmerzfragebogen: Dauer der einzelnen Schmerzattacken.</b> Die Abbildung zeigt die Verteilung der Antworten der Patientengruppe (n = 17), auf die Frage wie lange die einzelnen Schmerzattacken anhalten. Angabe in %.....	47
<b>Abb. 11: Deutscher Schmerzfragebogen: Häufigkeit der Schmerzattacken.</b> Die Abbildung zeigt die Verteilung der Antworten der Patientengruppe (n = 17), auf die Frage wie häufig die Schmerzattacken auftreten. Angabe in %.....	47

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.: Abbildung

A $\alpha$ -Fasern: A-alpha-Fasern

A $\beta$ -Fasern: A-beta-Fasern

A $\gamma$ -Fasern: A-gamma-Fasern

A $\delta$ -Fasern: A-delta-Fasern

Aurora A: Kinase

BP: Bodily pain, Schmerz

BTB: Br-Core des Broad-Komplexes, tramtrack und bric a brac in *Drosophila melanogaster*

BVS: Bilaterales Vestibularisschwannom

CdK: Cyclin-dependent kinase, Cyclin-abhängige Kinase

CDT: Cold detection threshold, Kaltschwelle

CHEP: Contact heat evoked potentials, Kontakthitze-evozierte Potentiale

CMAP: Compound muscle action potential

COQ6: Coenzym Q6 Monooxygenase

CPT: Cold pain threshold, Kälteschmerzschwelle

Cyclin D1: Protein

DMA: Dynamic mechanical allodynia, Dynamisch mechanische Allodynie

DNA: Desoxyribonucleic acid

DSFB: Deutscher Schmerzfragebogen

EEG: Elektroenzephalographie

EFNS: European Federation of Neurological Societies

EMG: Elektromyographie

ENG: Elektroneurographie

ESC: Electrochemical skin conductance

FPI: Freiburger Persönlichkeitsinventar

GABA:  $\gamma$ -Aminobuttersäure

GH: General health perception, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung

GSI: Global Severity Index

HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety

HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression

HMSN: Hereditäre motorisch-sensible Neuropathie

HPT: Heat pain threshold, Wärmeschmerzschwelle  
HSAN: Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie  
IENFD: Intraepidermale Nervenfaserdichte  
LEP: Laser-evozierte Potentiale  
LFN: Large Fiber Neuropathie  
LOH: Loss of heterozygosity  
LZTR1: Leucine zipper like transcription regulator 1  
MCS: Mental component summary, Mentaler Summenwert  
MDT: Mechanical detection threshold, Taktile Detektionsschwelle  
MEK: Mitogen-activated protein kinase kinase  
MEN: Multiple endokrine Neoplasie  
MFN: Mixed Fiber Neuropathie  
MH: Mental health, Psychisches Wohlbefinden  
mJ: Milijoule  
mN: Milinewton  
MPNST: Maligne periphere Nervenscheidentumoren  
MPS: Mechanical pain sensitivity, Mechanische Schmerzsensibilität für Nadelreize  
MPT: Mechanical pain threshold, Mechanische Schmerzschwelle  
MRN: Magnetresonanz-Neurographie  
MRT: Magnetresonanztomographie  
mTOR: Mechanistic target of rapamycin  
NF1: Neurofibromatose Typ 1  
NF2: Neurofibromatose Typ 2  
NLG: Nervenleitgeschwindigkeit  
NRS: Numerische Rating-Skala  
NSAR: Nichtsteroidale Antirheumatika  
Pat-Nr.: Patienten-Nummer  
PCS: Pain Catastrophizing Scale  
PCS: Physical component summary, Physischer Summenwert  
PF: Physical functioning, Körperliche Funktionen  
PHS: Paradoxical heat sensation, Paradoxe Hitzeempfindungen  
PLK 1: Polo-like-kinase 1  
PNP: Polyneuropathie  
POZ: Poxvirus and zinc finger

PPT: Pressure pain threshold, Druckschmerzschwelle  
PSDI: Positive Symptom Distress Index  
PST: Positive Symptom Total  
P 16: CDK-Inhibitor 2A (Cyclin dependent kinase inhibitor 2A)  
QLIP: Quality of Life Impairment by Pain Inventory  
QST: Quantitative Sensorische Testung  
RE: Emotional role functioning, Emotionale Rollenfunktion  
RP: Physical role functioning, Körperliche Rollenfunktion  
SBL: Schmerzbeschreibungsliste  
SCL-90-R: Symptom-Checkliste-90-Revised, Revidierte Symptomcheckliste-90  
SD: Standard deviation, Standardabweichung  
SF: Social role functioning, Soziale Funktion  
SF-36: Short Form 36 Health Survey Questionnaire, SF-36 Gesundheitsfragebogen  
SFN: Small Fiber Neuropathie  
SMARCB1/INI1: Untereinheit des SWI/SNF-Komplex  
SSNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer  
SWI/SNF-Komplex: SWItch/Sucrose Non-Fermentable, ein Nukleosom-Remodelling-Komplex  
TSL: Thermal sensory limen, Thermische Unterschiedsschwelle  
US: United States, Vereinigte Staaten  
UVS: Unilaterales Vestibularisschwannom  
VAS: Visuelle Analogskala  
VDT: Vibration detection threshold, Vibrationsschwelle  
VEGF: Vascular endothelial growth factor  
VS: Vestibularisschwannom  
VT: Vitality, Vitalität  
WDT: Warm detection threshold, Warmschwelle  
WMA: World Medical Association  
WUR: Wind-up ratio, Wind-up Ratio  
ZNS: Zentrales Nervensystem  
°C: Grad Celsius

# 1 Einleitung

Bei der Schwannomatose handelt es sich um eine seltene Tumorprädispositionserkrankung, die vor allem durch das Auftreten multipler Schwannome an peripheren und spinalen Nerven gekennzeichnet ist (Smith und Plotkin, 2010; Evans *et al.*, 2018). Vereinzelt treten auch Meningeome auf (Merker *et al.*, 2012). Erst seit 1996 wird sie als eigene Entität des Neurofibromatose-Formenkreis angesehen (MacCollin *et al.*, 1996). In seltenen Fällen fällt eine eindeutige Differenzierung zwischen der Schwannomatose und der Neurofibromatose Typ 2 (NF2) schwer (Evans *et al.*, 2018). Charakteristisch ist eine ausgeprägte chronische Schmerzsymptomatik, die bei 70 % der Betroffenen nachzuweisen ist und die auch meist das erste Symptom der Schwannomatose ist (Smith und Plotkin, 2010; Merker *et al.*, 2012). Der genaue Mechanismus der Schmerzentstehung ist bisher ungeklärt (Plotkin *et al.*, 2013).

Die Charakterisierung der chronischen Schmerzsymptomatik war Gegenstand der folgenden Arbeit.

## 1.1 Schwannomatose

### 1.1.1 Geschichte

Auch wenn die Schwannomatose erst seit 1996 als eigene Form abgegrenzt wird, existierten erste Fallberichte von Patienten mit multiplen Schwannomen schon vor 1980. Daher wurde bereits zu dieser Zeit vorgeschlagen die Schwannomatose als eigene Entität, die von der Neurofibromatose Typ 1 (NF1) unterschieden werden muss, handzuhaben (Phalen, 1975; Shishiba *et al.*, 1984; Tanabe *et al.*, 2015). Aufgrund des Auftretens von Schwannomen und Meningeomen sowohl bei der NF2 als auch bei der Schwannomatose wurde diese zeitweise auch als Unterform der NF2 angesehen (Evans *et al.*, 1997). Durch das Einführen der cranialen Magnetresonanztomographie (MRT) zum Nachweis von bilateralen Vestibularisschwannomen (BVS) bei Patienten mit Verdacht auf eine NF2 wurde die Abgrenzung der Schwannomatose von der NF 2 erleichtert. Einige Fälle, bei denen eine Schwannomatose diagnostiziert wurde, wurden daraufhin revidiert und

nachträglich der NF2 zugeordnet (The Consensus Panel, 1994; Huang *et al.*, 2004). Zunächst galt das Auftreten eines Vestibularisschwannoms (VS) als Ausschlusskriterium für eine Schwannomatose (MacCollin *et al.*, 2005). Dies wurde jedoch revidiert, nachdem zunehmend Fälle von unilateralen Vestibularisschwannomen (UVS) bei der Schwannomatose beschrieben wurden (Smith *et al.*, 2011; Plotkin *et al.*, 2013). Auch stand bald fest, dass der Vererbungsmechanismus der Schwannomatose sich von dem der NF2 unterscheidet und auch nur eine sehr geringe familiäre Häufung auftritt (MacCollin *et al.*, 1996; Antinheimo *et al.*, 2000). In Genanalysen konnten im Tumormaterial zwar Mutationen des NF2-Gens nachgewiesen werden, allerdings nicht im gesunden Gewebe oder in der Keimbahn (Mautner *et al.*, 1998; MacCollin *et al.*, 2003), was die Schwannomatose von der NF2 unterscheidet. 2003 gaben Linkage-Analysen Hinweise darauf, dass ein mutmaßliches Schwannomatose-Gen auf dem Chromosom 22 liegen könnte, das nahe dem NF2-Gen lokalisiert ist (MacCollin *et al.*, 2003). Im Jahr 2007 wurde von Hulsebos *et al.* (2007) entdeckt, dass das SMARCB1-Gen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Schwannomatose spielt. Zuletzt wurden Mutationen des LZTR1-Gens beschrieben und somit ein weiteres, maßgeblich an der Entstehung der Schwannomatose beteiligtes Gen, identifiziert (Piotrowski *et al.*, 2014; Paganini *et al.*, 2015). Hutter *et al.* zeigten jedoch auch, dass sich bei einem Großteil der Patienten weder Veränderungen des LZTR1-Gens noch des SMARCB1-Gens nachweisen lassen, und stellten die Hypothese auf, dass weitere prädisponierende Gene für die Entstehung einer Schwannomatose verantwortlich sind (Hutter *et al.*, 2014).

### 1.1.2 Häufigkeit

Da es sich bei der Schwannomatose um eine junge Entität handelt (MacCollin *et al.*, 1996), die Diagnose oft spät gestellt wird und eine Schwannomatose aufgrund oligo- oder asymptomatischer Verläufe in manchen Fällen auch unerkant bleibt, fallen genaue epidemiologische Aussagen schwer und differieren in der Literatur (Farschtschi *et al.*, 2016; Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2017; Plotkin und Wick, 2018). Zudem fällt in einigen Fällen eine Abgrenzung von der NF2 schwer (Smith *et al.*, 2017).

Eine finnische Studie gab eine Prävalenz von 1 zu 141.563 an (Antinheimo *et al.*, 2000). Die aktuellste Studie zur Epidemiologie von Evans *et al.* (2018) zeigte eine ähnliche Prävalenz in Großbritannien (1 zu 158.000) und im Großraum Manchester (1 zu 126.135). Evans *et al.* (2018) gaben anhand der Ihnen vorliegenden Daten eine geschätzte Geburteninzidenz von 1 zu 60.000 bis 1 zu 70.000 an. Aufgrund des späten Diagnosealters zeigt sich die Inzidenz über die Jahre hinweg fallend (Evans *et al.*, 2018). In der finnischen Population wurde eine jährliche Inzidenz von 0,58 auf 1.000.000 Personen mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr angegeben (Antinheimo *et al.*, 2000; Merker *et al.*, 2012). Koontz *et al.* (2013) gaben eine Inzidenz von 1 zu 40.000 bis 1 zu 70.000 an.

Erschwerend kommt hinzu, dass Schwannome die häufigsten gutartigen Tumoren des peripheren Nervensystems sind (Kang *et al.*, 2000), sodass nach Ausschluss einer NF2 oft die Diagnose eines sporadischen Schwannoms gestellt wird. Derzeit wird davon ausgegangen, dass bei 2,5 bis 4,0 % aller Patienten, denen ein Schwannom entfernt wurde, eine Schwannomatose vorliegt (Adani *et al.*, 2008). Eine geschlechter- oder rassenspezifische Häufung der Schwannomatose zeigte sich bisher nicht (Koontz *et al.*, 2013). Maligne Transformationen sind in Einzelfällen beschrieben (Evans *et al.*, 2012). Die Lebenserwartung scheint im Gegensatz zur NF 2 kaum eingeschränkt zu sein (Evans *et al.*, 2018).

### 1.1.3 Definition

Im Jahr 2005 wurden erstmalig klinische Diagnosekriterien aufgestellt (Tabelle 1) (MacCollin *et al.*, 2005). Aufgrund der jüngsten Erkenntnisse zum genetischen Hintergrund der Schwannomatose wurden die Diagnosekriterien aus dem Jahr 2005 bei der Internationalen Schwannomatose-Konferenz im Jahr 2011 (Plotkin *et al.*, 2013) erweitert. Ostrow *et al.* (2016) und Kehrer-Sawatzki *et al.* (2017) passten diese weiter an. Nun wird empfohlen die Diagnose anhand klinischer Merkmale und/oder molekulargenetischer Untersuchungen zu stellen (Tabelle 2) (Plotkin *et al.*, 2013; Ostrow *et al.*, 2016; Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2017).

**Tabelle 1:** Diagnosekriterien einer Schwannomatose (nach MacCollin *et al.*, 2005).

Definitive Schwannomatose	Mögliche Schwannomatose	Segmentale Schwannomatose
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 30 Jahre oder älter</li> <li>- mind. zwei nicht-intradermale Schwannome (mind. eins davon histopathologisch gesichert)</li> <li>- kein Hinweis auf Vestibularisschwannome (Ausschluss mittels hochauflösendem MRT)</li> <li>- kein Nachweis einer NF2-Mutation in der Blut-DNA</li> </ul>		<p>Die Kriterien der definitiven oder der möglichen Schwannomatose müssen erfüllt sein, allerdings sind die Schwannome auf eine Extremität oder maximal fünf Segmente der Wirbelsäule limitiert.</p>
<p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ein histologisch gesichertes Schwannom</li> <li>- und ein Verwandter ersten Grades, der oben genannte Kriterien erfüllt</li> </ul>	<p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 45 Jahre oder älter</li> <li>- mind. zwei nicht-intradermale Schwannome (mind. eins davon histopathologisch gesichert)</li> <li>- keine Hinweise auf eine Störung des 8. Hirnnerven</li> <li>- kein Nachweis einer NF2-Mutation in der Blut-DNA</li> </ul>	
	<p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis eines Schwannoms in der Bildgebung</li> <li>- Verwandter ersten Grades der oben genannte Kriterien erfüllt</li> </ul>	

**Tabelle 2:** Molekulare und klinische Diagnose einer Schwannomatose, übernommen aus „The molecular pathogenesis of schwannomatosis, a paradigm for the co-involvement of multiple tumour suppressor genes in tumorigenesis“ (Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2017).

<b>Kombinierte molekulare und klinische Diagnose</b>	<b>Klinische Diagnose</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- zwei oder mehr histopathologisch bestätigte Schwannome oder Meningeome</li> <li>und</li> <li>- Nachweis einer 22q „Loss-of-Heterozygosity“ (LOH) und zwei verschiedener somatischer Mutationen des NF2-Gens in mind. zwei unterschiedlichen Tumoren. (Nachweis zwei verschiedener Deletionsbruchpunkte ist erforderlich)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- mind. zwei nicht-intradermale Schwannome (mind. eins davon histopathologisch gesichert) und kein Anhalt für bilaterale Vestibularisschwannome im hochauflösendem MRT</li> </ul>
<p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ein histopathologisch gesichertes Schwannom oder Meningeom</li> <li>und</li> <li>- eine pathogene SMARCB1- oder LZTR1-Keimbahnmutation</li> </ul>	<p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ein histopathologisch gesichertes Schwannom oder intrakranielles Meningeom</li> <li>und betroffene Verwandte ersten Grades</li> </ul>

Entscheidend ist das Fehlen der Diagnosekriterien einer NF2 (Tabelle 3). Bei Patienten mit Schwannomen in einem zuvor bestrahlten Bereich, mit Verwandten ersten Grades mit einer NF2 oder einer Keimbahn-NF2-Mutation kann eine Schwannomatose nicht diagnostiziert werden. Bei chronischen neuropathischen Schmerzen und mindestens zwei nicht-intradermalen Tumoren erscheint eine Schwannomatose auch ohne histopathologische Sicherung wahrscheinlich (Plotkin *et al.*, 2013).

**Tabelle 3:** Die Baser-Kriterien einer NF2 (Baser *et al.*, 2011).

<b>Merkmal</b>	<b>30 Jahre oder jünger</b>	<b>Über 30 Jahre</b>
<b>Verwandte ersten Grades mit der Diagnose einer NF2 nach diesen Kriterien</b>	2	2

Merkmal	30 Jahre oder jünger	Über 30 Jahre
Unilaterale vestibuläre Schwannome	2	1 (Punkte nicht bei > 70 Jahre)
Zweites vestibuläres Schwannom	4	3 (Punkte nicht bei > 70 Jahre)
Ein Meningeom	2	1
Zweites Meningeom ohne Hinweise auf weitere Meningeome	2	1
Kutane Schwannome (eins oder mehr)	2	1
Kranialer Nerventumor (ausgenommen vestibuläre Tumoren; eins oder mehr)	2	1
Mononeuropathie	2	1
Katarakt (ein- oder beidseitig)	2	0

- Die Diagnose einer definitiven NF2 kann gestellt werden bei 6 Punkten oder mehr.
- Bei 4 oder 5 Punkten ist eine Untersuchung auf eine NF2-Mutation indiziert:
  - Bei einer Keimbahnmutation des NF2-Gens kann eine definitive NF2 diagnostiziert werden.
  - Lässt sich keine Keimbahnmutation nachweisen, gilt folgendes:
    - Eine Mosaikform der NF2 besteht, wenn sich im Blut die Mosaikform einer NF2-Mutation findet oder keine Mutationen im Blut nachgewiesen werden können, aber in zwei verschiedenen NF2-assoziierten Tumoren dieselbe pathologische NF2-Mutation festgestellt wird.
    - Ansonsten kann übergangsweise die Diagnose einer möglichen NF2 gestellt werden, bis mehr Klarheit eintritt, wie zum Beispiel weitere Symptome, die Diagnose einer Schwannomatose etc.

#### 1.1.4 Genetik

Bei der familiären Schwannomatose handelt sich um eine vererbare Erkrankung, die aber mit unvollständiger Penetranz vererbt wird (Swensen *et al.*, 2009; Plotkin *et al.*, 2013). Eine Keimbahnmutation ist daher auch bei Angehörigen möglich, die keine Symptome einer Schwannomatose zeigen (Plotkin und Wick, 2018). Bisher ist bekannt, dass die Gene NF2, SMARCB1 und LZTR1 eine entscheidende Rolle bei der Entstehung einer Schwannomatose spielen. Alle drei Gene befinden sich auf dem Chromosom 22q (Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2017). Der Anteil der Neumutationen des SMARCB1-Gens liegt nach Kehrer-Sawatzki *et al.* (2017) bei 10 % und des LZTR1-Gens bei 30 %.

### *Das NF2-Gen*

In molekulargenetischen Analysen des Tumormaterials von Schwannomatose-Patienten wurden verschiedene Mutationen des NF2-Gens, die beide Allele betreffen, festgestellt. Allerdings zeigten sich diese nicht in gesundem Gewebe oder der konstitutionellen DNA, was die Schwannomatose von der NF2 unterscheidet und so als eigene Entität abgrenzt (Jacoby *et al.*, 1997; Hadfield *et al.*, 2008; Sestini *et al.*, 2008). Das NF2-Gen scheint daher zwar eine Rolle bei der Tumorentstehung zu spielen, ist aber nicht ursächlich für die Entstehung der Schwannomatose (MacCollin *et al.*, 2003).

### *Das SMARCB1-Gen*

Hulsebos *et al.* (2007) berichteten erstmalig über eine Mutation des SMARCB1/INI1-Gens, welches ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung der Schwannomatose spielt. Sie fanden sowohl im untersuchten Tumormaterial als auch in der konstitutionellen DNA Veränderungen.

Das SMARCB1-Gen ist ein Tumorsuppressorgen (Wang *et al.*, 1996a; Wang *et al.*, 1996b) und ein Teil des SWI/SNF-Komplex, der unter anderem den ATP-abhängigen Umbau von Chromatin bewirkt. Durch das Herunterregulieren von Cyclin D1 und Induktion von Seneszenz übt es seine Funktion als Tumorsuppressorgen auf den Zellzyklus aus (Zhang *et al.*, 2002). Mutationen des SMARCB1-Gens spielen auch eine Rolle bei der Tumorgenese von atypischen teratoiden und rhabdoiden Tumoren, zum Beispiel des Gehirns (Biegel *et al.*, 1999; Sévenet *et al.*, 1999; Fujisawa *et al.*, 2003). Mehrere Studien zeigten, dass Keimbahnmutationen des SMARCB1-Gens in verschiedenen Formen auch bei Schwannomatose-Patienten auftreten (Eaton *et al.*, 2011), als Mosaik wurde eine SMARCB1-Mutation bisher nur einmal beschrieben (Hulsebos *et al.*, 2010). Bei atypischen teratoiden und rhabdoiden Tumoren handelt es sich meist um eine „Loss-of-Function-Mutation“, wohingegen bei der Schwannomatose vor allem hypomorphe Mutationen auftreten und eine Restfunktion des Gens erhalten wird (Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2017). Auch ein gleichzeitiges Auftreten von atypischen teratoiden und rhabdoiden Tumoren und der Schwannomatose innerhalb einer Familie wurde beschrieben (Swensen *et al.*, 2009; Carter *et al.*, 2012; Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2018a). Patienten mit SMARCB1-Mutationen, die einen atypischen

teratoiden oder einen rhabdoiden Tumor überleben, sollten daher regelmässig auf Symptome einer Schwannomatose untersucht werden (Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2018a). Beim Coffin-Siris-Syndrom wurden ebenfalls Keimbahnmutationen des SMARCB1-Gens beschrieben (Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2017). Anhand von immunhistochemischen Analysen von Tumormaterial aus Schwannomen zeigte sich sowohl bei NF2-assoziierten Schwannomen als auch bei Schwannomatose-assoziierten Schwannomen ein Mosaikmuster aus Zellen ohne und mit SMARCB1-Expression, nicht jedoch bei sporadischen Schwannomen, was für eine Beteiligung von SMARCB1 bei der Entstehung von Schwannomen auch bei der NF2 spricht (Patil *et al.*, 2008).

Mutationen des SMARCB1-Gens treten in etwa 40 % der Fälle der familiären Schwannomatose und in etwa 10 % der sporadischen Schwannomatose auf und sind somit nicht alleine für die Entstehung der Schwannomatose verantwortlich (Hadfield *et al.*, 2008; Smith *et al.*, 2012).

#### *Das LZTR1-Gen*

Ein weiteres Gen, das bei der Entstehung einer Schwannomatose eine zentrale Rolle spielt, ist das LZTR1-Gen. Das LZTR1-Gen reguliert unter anderem als Teil des BTB/POZ-Protein-Komplexes den Zellzyklus und den Zusammenbau von Chromatin (Piotrowski *et al.*, 2014). Mutationen des Gens spielen auch eine Rolle bei der Entstehung weiterer Tumoren, zum Beispiel bei Glioblastomen (Frattini *et al.*, 2013). In einer Studie von Piotrowski *et al.* (2014) wurden Mutationen des LZTR1-Gens bei insgesamt 80 % aller untersuchten Fälle der sporadischen und familiären Schwannomatose nachgewiesen, die keine Mutation des SMARCB1-Gens, aber einen teilweisen Verlust von Chromosom 22 in der Tumor-DNA zeigten. Smith *et al.* (2015) wiesen Keimbahnmutationen des LZTR1-Gens bei Schwannomatose-Patienten ohne SMARCB1-Mutationen hingegen in nur 22 % der sporadischen Fälle und in 38 % der familiären Fälle nach. Bei Paganini *et al.* (2015) zeigten sich die Mutationen in 43 % der Fälle bei der familiären Schwannomatose und bei der sporadischen Schwannomatose in etwa in 30 % der Fälle. Der unterschiedliche Anteil an betroffenen Patienten entsteht aus den unterschiedlichen Auswahlkriterien der einzelnen Studien. Teilweise zeigten sich LZTR1-Mutationen auch bei Individuen, die trotz fortgeschrittenen Alters keine

Symptome einer Schwannomatose zeigten, wofür ein somatisches Mosaik ursächlich sein könnte (Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2017).

#### *Das „3-Schritt-4-Hit-Modell“*

Für die molekulare Pathogenese wurde ein „3-Schritt-4-Hit-Modell“ für die Entstehung der Schwannomatose vorgeschlagen (Boyd *et al.*, 2008; Hadfield *et al.*, 2008; Sestini *et al.*, 2008). Den ersten Schritt und Hit stellt eine Keimbahnmutation des SMARCB1-Gens oder des LZTR1-Gens dar. Im zweiten Schritt geht durch „Loss-of-Heterozygotie“ des Chromosoms 22q durch große Deletionen oder Verlust des gesamten Chromosoms das Wildtyp-SMARCB1 oder LZTR1-Allel (Hit 2) und eines der NF2-Allele (Hit 3) verloren (Sestini *et al.*, 2008; Hadfield *et al.*, 2010). Der letzte Schritt und vierte Hit steht für die Mutation des verbleibenden NF2-Allels (Sestini *et al.*, 2008). Die Keimbahnmutation des SMARCB1- und LZTR1-Gens verbleibt im Tumor. In manchen Tumoren wird das NF-2 Gen nur monoallelisch inaktiviert (Boyd *et al.*, 2008; Hadfield *et al.*, 2008; Sestini *et al.*, 2008). Ebenso wird ein „3-Schritt-5-Hit-Modell“ für die Genese vorgeschlagen. Da SMARCB1 zwischen LZTR1 und NF2 lokalisiert ist, ist es wahrscheinlich, dass bei Verlust des einen Gens durch Monosomie 22q, Deletion oder bei einer ausgedehnten LOH das jeweils andere Gen mitbetroffen ist (Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2017).

Jedoch lässt sich bei der familiären Schwannomatose bei etwa 14 % und bei der sporadischen Schwannomatose bei etwa 60 % keine der oben genannten genetischen Veränderungen nachweisen (Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2017). Nach Piotrowski *et al.* (2014) lassen sich sogar 27 % der sporadischen Schwannomatose-Fälle nicht durch bisher erkannte Mechanismen erklären. Mögliche weitere Ursachen könnten Keimbahnmosaikformen sein. Da jedoch bisher nur ein Fall eines SMARCB1-Keimbahnmosaik beschrieben wurde (Hulsebos *et al.*, 2010) und kein somatisches Mosaik bei LZTR1- und SMARCB1-Mutationen, scheinen Mosaikformen nicht die einzig mögliche Erklärung für diesen großen Anteil zu sein, sodass es wahrscheinlich ist, dass weitere Gene eine Rolle bei der molekularen Pathogenese spielen (Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2017).

Das Coenzym-Q6-Monooxygenase-Gen (COQ6-Gen) könnte ein möglicher Kandidat sein, da sich in diesem Gen bei einer von der familiären

Schwannomatose betroffenen Familie Veränderungen zeigten (Zhang *et al.*, 2014).

### 1.1.5 Formen

#### *Manifestationsformen*

Eine retrospektive Studie von Merker *et al.* (2012) gab eine Häufigkeit von Schwannomen entlang peripherer Nerven von 89 % an. 74 % der Patienten hatten spinale Tumoren, wobei eine lumbale Beteiligung häufiger war als eine thorakale und zervikale Beteiligung. Auch bei Evans *et al.* (2018) traten in einer epidemiologischen Studie in Großbritannien an Schwannomatose-Patienten bei 74 % spinale Schwannome und bei 89 % Schwannome an peripheren Nerven auf. Bei 81 % traten sowohl periphere als auch spinale Schwannome auf (Evans *et al.*, 2018). Die häufige spinale Beteiligung zeigt die Notwendigkeit einer MRT-Untersuchung der Wirbelsäule bei dem Verdacht einer Schwannomatose (Merker *et al.*, 2012). Meningeome treten bei etwa 5 % der Betroffenen auf (Merker *et al.*, 2012).

#### *Segmentale Schwannomatose*

Die Form der segmentalen Schwannomatose wurde mit Festlegung der Diagnosekriterien der Schwannomatose definiert (MacCollin *et al.*, 2005). Bei dieser Form treffen die allgemein gültigen Diagnosekriterien zu, allerdings sind sie auf eine Extremität oder auf maximal fünf zusammenhängende Segmente der Wirbelsäule beschränkt (MacCollin *et al.*, 2005). Ursächlich hierfür wurde bisher ein genetisches Mosaik angesehen (Sestini *et al.*, 2008; Smith *et al.*, 2011; Plotkin *et al.*, 2013). In einer Studie von Farschtschi *et al.* (2016) zeigten sich jedoch bei Patienten mit der Diagnose einer segmentalen Schwannomatose in nicht betroffenen Extremitäten mittels Magnetresonanz-Neurographie (MRN) faszikuläre Mikroläsionen. Zusätzlich ließen sich bei diesen Patienten Keimbahnmutationen des LZTR1-Gens nachweisen, sodass eine segmentale Manifestation sowie das genetische Mosaik hinterfragt werden müssen (Farschtschi *et al.*, 2016). Auch die geschätzte Häufigkeit dieser Form von etwa ein Drittel aller Fälle ist damit umstritten (MacCollin *et al.*, 2005; Merker *et al.*, 2012).

## *Abgrenzung von der Neurofibromatose Typ 2*

Bei Patienten mit Schwannomen ohne bilaterale Vestibularisschwannome (BVS), die bei Patienten unter 70 Jahren pathognomonisch für die NF2 sind, kann eine Unterscheidung zwischen der Mosaikform der NF2 und der Schwannomatose schwerfallen (Dhamija *et al.*, 2018). Smith *et al.* (2017) wiesen bei 10 % der untersuchten Patienten mit unilateralem Vestibularisschwannom (UVS) und mindestens zwei nicht-intradermalen Schwannomen, bei denen zunächst eine NF2 diagnostiziert wurde, eine LZTR1-Keimbahnmutation nach. Auch wenn sich bei 40 % der Patienten mit UVS im Verlauf ein kontralaterales Vestibularisschwannom entwickelt, empfehlen sie daher bei dieser Konstellation ohne Nachweis einer NF2-Keimbahnmutation die Diagnose einer Mosaik-NF2 erst nach Ausschluss einer LZTR1-Keimbahnmutation zu stellen (Smith *et al.*, 2017). Nach Evans *et al.* (2018) werden fälschlicherweise 1-2 % aller LZTR1-assoziiierter Schwannomatosefälle der NF 2 zugeordnet (Evans *et al.*, 2018).

Umgekehrt kann es bei Patienten mit einer Mosaik-NF 2 anhand klinischer Diagnoskriterien auch zur Fehldiagnose einer Schwannomatose kommen (Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2018b), vor allem da ein NF2-Mosaik nicht selten ist und bei etwa 60 % aller NF2-Patienten mit UVS sowie bei 33 % der von BVS betroffenen NF2-Patienten beschrieben wird (Evans *et al.*, 2007). Evans *et al.* (2018) schätzen, dass 9 % aller NF2-Mosaik-Fälle zunächst der sporadischen Schwannomatose zugeordnet werden. In unsicheren Fällen werden daher Untersuchungen der Blut- und Tumor-DNA auf Mutationen von NF2, LZTR1 und SMARCB1 empfohlen (Smith *et al.*, 2017). Beim Nachweis einer identischen NF2-Mutation aus zwei verschiedenen Tumoren und Nachweis zwei weiterer verschiedener Mutationen des zweiten NF2-Allels wird von einer Mosaik-NF2 ausgegangen (Castellanos *et al.*, 2015). In seltenen Fällen lassen sich sowohl eine LZTR1-Mutation als auch identische NF2-Mutationen aus unterschiedlichen Tumoren nachweisen, sodass bei fehlenden charakteristischen Symptomen für eine NF2 sowie fehlendem Nachweis einer Keimbahn-NF2- und -SMARCB1-Mutation, eine Unterscheidung zwischen einer Mosaik-NF2 und einer Schwannomatose auch nach diesen Untersuchungen kaum möglich ist (Kehrer-Sawatzki *et al.*, 2018b).

Im Gegensatz zur LZTR1-assoziierten Schwannomatose liegt nur ein einzelner Fall vor, bei dem ein UVS auch bei einem Patienten mit SMARCB1-Mutation beschrieben wurde (Wu *et al.*, 2015).

### *Malignisierung*

Bei der Neurofibromatose Typ 1 besteht ein Lebenszeitrisiko von 9-13 % einen malignen Nervenscheidentumor zu entwickeln (Evans *et al.*, 2002). Eine Malignisierung von Schwannomen im Vergleich zu plexiformen Neurofibromen ist seltener (Carter *et al.*, 2012). Bis heute wurde von einzelnen Fällen berichtet, bei denen sich maligne periphere Nervenscheidentumoren oder rhabdoide Tumoren bei einer Schwannomatose entwickelten (Evans *et al.*, 2012). Es wurden auch Zusammenhänge zwischen SMARCB1-Mutationen, der Schwannomatose und der Entstehung von rhabdoiden Tumoren dargestellt (Swensen *et al.*, 2009; Gonzalvo *et al.*, 2011). Dies macht eine erhöhte Malignisierungsrate bei der Schwannomatose wahrscheinlich. Die manchmal nicht eindeutige pathologische Zuordnung von Schwannomen und Tumoren und die gelegentlich erschwerte Diagnose anhand der Kriterien einer Schwannomatose können aber auch zu falschen Assoziationen von Tumoren sowohl benigner als auch maligner Art zur Schwannomatose führen (Merker *et al.*, 2012).

### *Abgrenzung der Schwannomatose von weiteren Erkrankungen*

Schwannome können auch im Rahmen eines Carney-Komplexes auftreten. Dieser wurde im Jahr 1985 das erste Mal beschrieben (Carney *et al.*, 1990). Es handelt es sich hierbei um eine dominant vererbte Erkrankung mit unterschiedlichen Ausprägungen. Neben den Schwannomen kommen gehäuft multiple endokrine Neoplasien (MEN) der Schilddrüse, der Nebennierenrinde, der Gonaden und der Hypophyse vor. Auch finden sich häufig kardiale Myxome, eine Hautbeteiligung in Form von Lentigenes und malignen Tumoren. Die Schwannome im Rahmen des Carney-Komplexes sind gekennzeichnet durch Multizentrität, Kalzifikation und Pigmentierung. Sie kommen gehäuft im gastrointestinalen Trakt und im sympathischen Grenzstrang vor und zeigen eine deutlich höhere Malignisierungsrate von etwa 10 % (Espiard und Bertherat, 2013).

Ein gehäuftes Auftreten von Schwannomen in Verbindung mit Naevi findet sich auch bei der seltenen vaginalen/peritonealen Leiomyomatose (Gorlin und Koutlas, 1998). In einzelnen Fällen wird auch von Schwannomen im Rahmen einer Neurofibromatose Typ 1 und bei hereditären Neuropathien berichtet (Heckmann *et al.*, 2007; Ahlawat *et al.*, 2013).

### 1.1.6 Pathologie

Bei Schwannomen handelt es sich um benigne Tumoren des WHO Grad I der Nervenscheide, die von den Schwannzellen ausgehen. Dabei lassen sich sporadische Tumoren schwer von denen der Schwannomatose unterscheiden (MacCollin *et al.*, 2005; Harder *et al.*, 2012). Schwannome sind langsam wachsende, isoliert auftretende Tumoren. Sie haben meist einen Durchmesser von 10 bis 250 mm. Sie gelten als die häufigsten gutartigen Tumoren, die von peripheren Nerven ausgehen (MacCollin *et al.*, 2003; Adani *et al.*, 2008). Schwannome sind vor allem an sensiblen peripheren Nerven der Beugeseiten der Extremitäten sowie in der Kopf- und Halsregion lokalisiert. Auch die sensiblen Nervenwurzeln und die Hirnnerven, wie zum Beispiel der N. vestibularis können betroffen sein. Bei UVS handelt es sich meist um sporadische Schwannome (Hilton und Hanemann, 2014), bei der Schwannomatose wurden bisher nur wenige Fälle mit UVS beschrieben (Wu *et al.*, 2015; Smith *et al.*, 2017). Differentialdiagnostisch muss dabei an eine mosaik Form der NF2 gedacht werden. Beidseitige Vestibularisschwannome hingegen sprechen aufgrund der NF2-Diagnosekriterien (Tabelle 3) für eine NF2 (Smith *et al.*, 2011). Seltener finden sich Schwannome an motorischen Nerven, dem sympathischen Grenzstrang, Gehirn und Rückenmark. Mikroskopisch sind die aus Schwannzellen bestehenden Schwannome gut umschrieben und von einer Kapsel umgeben (Hilton und Hanemann, 2014). Pathologisch fällt eine Unterscheidung zwischen Schwannomatose-assoziierten Schwannomen von sporadischen Schwannomen schwer; teilweise fällt ein ausgedehnteres Ödem im angrenzenden Nerv auf sowie andere intraneurale Wachstumsmuster (MacCollin *et al.*, 2005). Im Vergleich dazu sind Neurofibrome kapsellos, weisen eine gemischte Zellpopulation auf und zeigen andere Wachstumsmuster (Hilton und Hanemann, 2014). Häufig treten auch Hybridtumoren bei der Schwannomatose auf, die sowohl Merkmale eines Schwannoms mit länglichen pallisadenartig angeordneten Zellen als auch eines Neurofibroms mit verlängerten welligen Zellen und myxoidem Muster aufweisen (Harder *et al.*, 2012). Findet sich so ein myxoides Stroma, ist dies ein Hinweis auf eine Erkrankung aus dem Formenkreis der Neurofibromatosen. Ein weiterer Hinweis dafür ist ein Mosaikmuster in einer immunhistochemischen Anfärbung von SMARCB1/INI (Plotkin *et al.*, 2013).

### 1.1.7 Klinik

Die Symptome der Schwannome sind eher uncharakteristisch mit beispielsweise lokalem Druckschmerz und Kribbelparästhesien, was auch dazu beiträgt, dass Schwannome schwer zu diagnostizieren sind (Kang *et al.*, 2000). Das Hauptsymptom ist Schmerz, manchmal in Verbindung mit einem sichtbaren oder tastbaren Tumor (MacCollin *et al.*, 2005). Die Schmerzen werden häufig als einschneidend beschrieben. Auch Dysästhesien und Parästhesien können auftreten (Huang *et al.*, 2004). Neurologische Symptome sind häufiger als bei der NF2 (Koontz *et al.*, 2013) und treten vor allem bei spinalen Schwannomen auf (MacCollin *et al.*, 1996). Viele Schwannome bleiben aber auch asymptomatisch (MacCollin *et al.*, 1996). Desweiteren zeigen sich bei 5 % der Betroffenen Meningeome (Merker *et al.*, 2012) und selten auch eine Beteiligung der Hirnnerven, meist des N. trigeminus (Gonzalvo *et al.*, 2011). Auch sind Fälle mit einseitigen Vestibularisschwannomen beschrieben (Smith *et al.*, 2017). Meningeome treten vor allem bei Schwannomatose-Patienten mit SMARCB1-Mutationen auf (Bacci *et al.*, 2010; Christiaans *et al.*, 2011), bei LZTR1-Mutationen wurden sie bisher nicht beschrieben (Hutter *et al.*, 2014; Smith *et al.*, 2015, 2017). Neben den chronischen Schmerzen treten bei Schwannomatose-Patienten häufiger Angststörungen und Depressionen auf (Merker *et al.*, 2012). In einer Studie von Jordan *et al.* (2018) zeigte sich, dass Patienten mit einer LZTR1-Mutation signifikant höhere Werte in der visuellen Analogskala (VAS) für Schmerz angaben als Patienten mit einer SMARCB1-Mutation. Auch zeigten diese Patienten eine signifikant höhere Einschränkung in der Lebensqualität, ermittelt mit dem SF-36 Fragebogen. Hier zeigte sich auch eine Korrelation zwischen Schmerzen und Tumorlast, jedoch nicht mit der Anzahl von Tumoren. Spinale Tumoren zeigten sich bei der LZTR1-assoziierten Schwannomatose häufiger als bei Patienten mit einer SMARCB1-Mutation (Jordan *et al.*, 2018).

### 1.1.8 Therapie

Das Hauptsymptom der Schwannomatose sind chronische Schmerzen. Da die Entstehung der Schmerzen bislang nicht eindeutig geklärt ist, besteht bis heute noch kein einheitliches Therapiekonzept. Die zwei Hauptsäulen der Therapie sind die medikamentöse Therapie und die operative Resektion der Schwannome

(Plotkin *et al.*, 2013). Eine chirurgische Therapie der Schwannome ist dann indiziert, wenn ein Schwannom symptomatisch ist, der Symptomatik zweifelsfrei zugeordnet werden kann und in einem gut zugänglichen Bereich liegt. Bei Schwannomen in der Nähe des Rückenmarks kann ein operativer Eingriff auch elektiv notwendig sein, um neurologische Dauerschäden zu vermeiden (MacCollin *et al.*, 2005). Das größte Risiko einer operativen Therapie ist eine iatrogene Nervenschädigung. Gelegentlich kommt es nach einer Resektion der Schwannome auch zu einer Zunahme der Schmerzsymptomatik (Plotkin *et al.*, 2013). Eine retrospektive Analyse des Zustandes von Patienten nach Schwannomresektion zeigte nur bei 39 % eine vollständige Schmerzfreiheit nach der Operation und bei 75 % der Patienten eine Wiederkehr der Schmerzsymptomatik (Merker *et al.*, 2012).

Verschiedene Substanzen wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Opiode finden Verwendung in der medikamentösen Therapie. Aber auch Co-Analgetika wie GABA-Analoga (Pregabalin, Gabapentin), Antidepressiva (Amitriptylin, Duloxetin) und Antikonvulsiva (Lamotrigin, Valproat) kommen zum Einsatz (Plotkin *et al.*, 2013).

Mit dem Einsatz von Bestrahlung als Therapieoption wurden bislang wenige Erfahrungen gesammelt, da auch ein empirisches Risiko für Zweitmalignome besteht, insbesondere bei der Annahme einer Tumorprädispositionserkrankung (Evans *et al.*, 2006). Auch zum Einsatz von Chemotherapeutika fehlen bisher eindeutige Daten. Es gibt Untersuchungen mit einzelnen Patienten, die eine klinische Besserung durch eine Therapie mit dem monoklonalen VEGF-I-Antikörper Bevacizumab zeigten (Blakeley *et al.*, 2014), allerdings ohne Langzeitergebnisse. Weitere Therapieansätze, die bis dato aber noch nicht genauer erforscht sind, betreffen die Signalwege von Cyclin D1, CdK, PLK1, Aurora A, p16 und Interferonen (Plotkin *et al.*, 2013).

Zur Früherkennung von Tumoren und deren Folgen empfehlen Evans *et al.* (2017) bei Diagnose der Schwannomatose ein MRT des Gehirns durchzuführen und dies alle zwei bis drei Jahre zu wiederholen. Bei Nachweis einer Veränderung des SMARCB1-Gens sollte damit im 10. Lebensjahre, bei Veränderungen des LZTR1-Gens zwischen dem 15. und 19. Lebensjahr begonnen werden (Evans *et al.*, 2017).

## 1.2 Small Fiber Neuropathie

### 1.2.1 Definition

Neuropathien bezeichnen Erkrankungen des peripheren Nervensystems, denen eine Funktionsstörung der Leitfähigkeit peripherer Nerven zugrunde liegt. Sie können als lokales Phänomen (Mononeuropathie simplex oder multiplex) oder generelle Erscheinung (Polyneuropathie (PNP)) auftreten. Eine Einteilung der Neuropathien kann in vielerlei Hinsicht erfolgen, zum Beispiel anhand der Größe der betroffenen Nervenfasern und den entsprechenden Symptomen (motorisch, sensibel und autonom), anhand des zeitlichen Verlaufs (chronisch, subakut und akut) oder dem Verteilungsmuster der Symptomatik (distal, proximal, symmetrisch oder asymmetrisch). Auch wird zwischen erworbenen (beispielsweise durch Toxine, Alkohol etc.) und hereditären Formen (z.B. HMSN, HSN, oder eine Neuropathie bei der Amyloidose und M. Fabry) unterschieden (Üceyler und Sommer, 2013; Löscher, 2014; Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2017).

Bei der Small Fiber Neuropathie (SFN) sind die kleinen myelinisierten A $\delta$ -Fasern und die unmyelinisierten C-Fasern betroffen (Hovaguimian und Gibbons, 2011). Es handelt sich dabei um eine Unterform der sensiblen Neuropathien. Die großen und mittleren A $\alpha$ -, A $\beta$ - und A $\gamma$ -Fasern bleiben in der Regel unbeeinträchtigt (Hoitsma *et al.*, 2004). A $\delta$ -Fasern vermitteln Kälte, Kälteschmerz und mechanischen Schmerz. Die C-Fasern leiten Wärmereize und nozizeptive chemische und mechanische Reize weiter (Hensel und Boman, 1960). Sowohl die A $\delta$ -Fasern als auch die C-Fasern sind auch Teil des autonomen Nervensystems und innervieren unter anderem Blutgefäße, Schweißdrüsen und innere Organe (Freeman, 2007). Jedoch ist unter dem Begriff SFN hauptsächlich die Beeinträchtigung der somatischen Funktionen zu verstehen. Ist überwiegend das autonome Nervensystem betroffen, wird der Begriff „Autonome Neuropathie“ verwendet (Devigili *et al.*, 2008).

### 1.2.2 Ursachen

Als Ursache für die SFN kommen unterschiedlichste Erkrankungen in Betracht. Mögliche Ursachen sind zum Beispiel endokrinologische Erkrankungen, Infektionskrankheiten, immunologische Erkrankungen, Drogen und Medikamente,

hereditäre Erkrankungen sowie die idiopathische Form der SFN. In einer Studie von Devigili *et al.* (2008) konnte die Ursache nur bei 53,2 % der Untersuchten festgestellt werden, bei Lauria *et al.* (2012) bei 60 % der Untersuchten. Davon war Diabetes bzw. eine gestörte Glukosetoleranz mit 35 % die häufigste Ursache. Eine Aussage über die Prävalenz und Inzidenz der SFN fällt schwer, da zum einen eine hohe Dunkelziffer an Betroffenen besteht und kaum epidemiologischen Studien existieren (Daousi *et al.*, 2004; Lefaucheur und Créange 2004). Eine niederländische Studie beschreibt für die Jahre 2010 und 2011 eine Inzidenz von zwölf Fällen je 100.000 Personen mit einer Prävalenz von 53 Fällen je 100.000 Personen (Peters *et al.*, 2013).

### 1.2.3 Symptome

Die Symptome der SFN sind sehr unterschiedlich in Ausprägung und Schweregrad (Devigili *et al.*, 2008). Sie beginnen häufig distal in den Füßen und breiten sich dann nach proximal kontinuierlich der Länge nach aus (Lauria, 2005; Themistocleous *et al.*, 2014). Ausgedehntere Verläufe und Verläufe, bei denen nur proximale Areale des Körpers betroffen sind, sind ebenfalls möglich (Holland *et al.*, 1998; Gorson *et al.*, 2008). Häufig handelt es sich um anhaltende Positivsymptome wie brennende, kribbelnde oder einschießende Schmerzen. Die Schmerzen können sich nachts verstärken, leichte Berührungen können eine Allodynie auslösen. Jedoch leidet nicht jeder Betroffene unter Schmerzen. Negativsymptome wie Taubheitsgefühle und eine veränderte Temperatursensibilität sowie kalte Füße können auftreten (Lauria, 2005; Voortman *et al.*, 2017). Auch Hautjucken (Lacomis, 2002), Krämpfe und das Auftreten von Fatigue sind beschrieben (Hoitsma *et al.*, 2004; Lauria 2005; Tavee und Zhou 2009). In manchen Fällen geht die SFN auch mit einem Restless-Legs-Syndrom einher (Polydefkis *et al.*, 2000). Es können auch Symptome auftreten, die das autonome Nervensystem betreffen, wie zum Beispiel eine vermehrte oder verminderte Schweißsekretion, posturale Hypotension, gastrointestinale und sexuelle Dysfunktion (Singer *et al.*, 2004). Ein Verlust des Vibrationsempfindens und der Propriozeption sowie der Verlust des Empfindens von leichten Berührungen weisen eher auf eine Neuopathie der größeren Fasern hin (Themistocleous *et al.*, 2014). Weitere Ausschlusskriterien einer reinen SFN sind

eine generelle Areflexie, distale Muskelatrophie sowie abnorme Elektromyographie-Ergebnisse und Nervenleitgeschwindigkeiten (Hoitsma *et al.*, 2004).

#### 1.2.4 Diagnostik

Bisher gibt es weder für die Klinik noch für die Forschung einheitliche Diagnosekriterien für die SFN (Devigili *et al.*, 2008). Lauria *et al.* (2012) schlugen vor, die vom NEURODIAB-Expertengremium definierten Diagnosekriterien (Tabelle 4) für die diabetische SFN ebenfalls für die SFN jeglicher Art zu übernehmen, unabhängig von der Ursache und dem Verteilungsmuster der Symptome.

**Tabelle 4:** Diagnosekriterien für die diabetische Small Fiber Neuropathie (Tesfaye *et al.*, 2010)

<b>Diagnosekriterien der diabetischen Small Fiber Neuropathie</b>			
<b>Möglich</b>	distale Symptome und/oder klinische Zeichen einer Schädigung der kleinen Nervenfasern		
<b>Wahrscheinlich</b>	distale Symptome, klinische Zeichen einer Schädigung der kleinen Nervenfasern	normale Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) des N. suralis	
<b>Definitiv</b>	distale Symptome, klinische Zeichen einer Schädigung der kleinen Nervenfasern	normale Nervenleitgeschwindigkeit des N. suralis	Veränderte intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD) am Knöchel und/oder abnormale Ergebnisse bei der thermischen Testung mit der Quantitativ Sensorischen Testung (QST)

Neben einer ausführlichen Anamnese und der körperlichen Untersuchung, die unter Umständen schon zur Diagnose ausreichen und Aufschluss über die Ätiologie geben können (Hovaguimian und Gibbons, 2011), werden verschieden diagnostische Mittel eingesetzt. Bei unklarer Ätiologie ist eine Laboruntersuchung beispielsweise in Hinblick auf endokrinologische, immunologische und genetische Ursachen unumgänglich (Lauria *et al.*, 2012). Neurophysiologische Untersuchungen spielen ebenso eine Rolle bei der Beurteilung einer SFN. Die Nervenleitgeschwindigkeit zeigt sich nur verändert bei einer Mitbeteiligung der großen myelinisierten Fasern. Bei einer reinen SFN sollte sie daher unauffällig sein (Devigili *et al.*, 2008; Hovaguimian und Gibbons 2011; Themistocleous *et al.*, 2015). Weitere Studien existieren zu evozierten Schmerzpotentialen, wie den Kontakthitze-evozierten Potentialen (CHEP) (Chao *et al.*, 2008; Casanova-Molla *et al.*, 2011; Wong und Chung 2011), der Messung elektrisch-evozierter Potentiale (Obermann *et al.*, 2008; Mueller *et al.*, 2010), und zu Laser-evozierten Potenzialen (LEP). Die Messung der LEP erwies sich als eine zuverlässige Methode, um die nozizeptiven Wege der A $\delta$ -Fasern zu untersuchen (Truini *et al.*, 2004). Ein kompletter Verlust des Potentials oder eine verringerte Amplitude sowie eine Zunahme der Latenz können dabei Hinweise auf eine SFN sein (Treede *et al.*, 2003). Die Mikroneurographie ist eine weitere Methode, um die Aktivität einzelner kleiner Nervenfasern zu erfassen, die zur Diagnose einer SFN und auch einer autonomen Beteiligung beitragen kann (Liguori *et al.*, 2011). Eine weitere Untersuchungsmethode ist die Quantitativ Sensorische Testung (QST). Sie untersucht vor allem mithilfe der thermischen Detektionsschwelle und der Temperaturschmerzschwelle die Funktion der kleinen A $\delta$ - und C-Fasern und ihrer Leitungsbahnen (Lauria *et al.*, 2012). Den höchsten diagnostischen Wert scheint bisher die Hautbiopsie mit der Messung der intraepidermalen Dichte der Nervenfasern (IENFD) zu haben (Devigili *et al.*, 2008). Nach den überarbeiteten Leitlinien von 2012 stellt diese Methode eine nebenwirkungsarme und relativ verlässliche Methode zur Untersuchung einer SFN dar (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2012). Typischerweise wird eine etwa 3 mm große Hautbiopsie etwa 10 cm oberhalb des Malleolus lateralis aus dem Gebiet des N. suralis entnommen und mithilfe der Hellfeld-Immunhistochemie die Dichte der intraepidermalen Nervenfasern bestimmt (Lauria *et al.*, 2010a). Auch Abnormalitäten in der

Morphologie können Hinweise auf die Diagnose geben, allerdings nicht auf die Ätiologie (Hovaguimian und Gibbons, 2011).

Ein weiterer diagnostischer Ansatz ist die korneale konfokale Mikroskopie. Studien zeigten bei Patienten mit SFN einen deutlichen Abfall der Dichte der A $\delta$ - und C-Fasern (Bucher *et al.*, 2015).

### 1.2.5 Therapie

Explizit zur Therapie der SFN existieren keine Richtlinien. Es fehlen ausreichende Studien über die SFN mit Langzeitergebnissen und direktem Vergleich der Wirksamkeit von verschiedenen Medikamenten (Hovaguimian und Gibbons, 2011). Ho *et al.* (2009) zeigten in ihrer Studie zur Schmerztherapie bei SFN eine Überlegenheit von Gabapentin und Tramadol gegenüber Dimenhydrinat als Placebomedikament. In einer weiteren Studie zur medikamentösen Therapie der akuten SFN zeigte sich eine deutliche Beschwerdebesserung durch den Einsatz von Steroiden (Dabby *et al.*, 2006). Die symptomatische Pharmakotherapie der SFN erfolgt bisher meist auf Basis der Empfehlungen zur Pharmakotherapie von neuropathischen Schmerzen (Üceyler und Sommer, 2013).

Für die Therapie neuropathischer Schmerzen existieren verschiedene Richtlinien, die sich alle auf die gleichen Studien berufen (Moulin *et al.*, 2007; Attal *et al.*, 2010; Dworkin *et al.*, 2010). Für die Erstlinientherapie werden trizyklische Antidepressiva und Antikonvulsiva wie Pregabalin und Gabapentin empfohlen. Auch werden Lidocainpflaster, Capsaicinpflaster oder Capsaicinsalbe zur Therapie von fokalen schmerzhaften Neuropathien empfohlen. Über Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) herrscht Uneinigkeit; sie werden in unterschiedlichen Richtlinien entweder als Erst-, Zweit- oder Drittlinienmedikament empfohlen. Opioide und Tramadol werden meist als Zweit- oder Drittlinientherapie propagiert (Moulin *et al.*, 2007; Attal *et al.*, 2010; Dworkin *et al.*, 2010). Weitere Therapieansätze mit Cannabinoiden, Methadon, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, weiteren Antikonvulsiva (Lamotrigin, Valproat), Lidocainanaloga, NMDA-Rezeptorantagonisten und topischem Capsaicin existieren. Bei der Auswahl der Medikamente sollten Effizienz, das Nebenwirkungsprofil, Komorbiditäten, der individuelle Leidensdruck und Kosten eine Rolle spielen. Die bestehenden medikamentösen Therapiemöglichkeiten von

neuropathischem Schmerz sind nicht zufriedenstellend. Nur bei 40-60 % der Patienten helfen sie den Schmerz zu behandeln (Dworkin *et al.*, 2007). Neben der medikamentösen Therapie gibt es weitere Möglichkeiten. Genannt seien Massage, Physiotherapie und transkutane elektrische Nervenstimulation (Hovaguimian und Gibbons, 2011). Bei therapierefraktären Fällen muss der Schmerz multidisziplinär behandelt werden. Eine psychologische Behandlung und Bewältigungsstrategien sind dabei wichtig (Themistocleous *et al.*, 2014).

### 1.3 Zielsetzung

Die Hypothese dieser Arbeit ist, dass der chronischen Schmerzsymptomatik bei der Schwannomatose eine neuropathische Komponente, möglicherweise auch eine SFN, zugrunde liegt. Anhand einer Gruppe von 21 Patienten mit einer klinisch gesicherten Schwannomatose, die an die Neurofibromatose-Ambulanz des Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg angegliedert sind, wurde dieser Fragestellung nachgegangen. Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand klinischer Kriterien. Andere mögliche Ursachen einer Neuropathie wurden anhand von Anamnese, der körperlichen Untersuchung und Laboruntersuchungen ausgeschlossen.

Mittels Fragebögen erfolgte eine genauere Charakterisierung der Schmerzen. Zudem wurde untersucht, ob ein Zusammenhang mit gewissen Charaktereigenschaften besteht und ob die Schmerzsymptomatik sich auf die Lebensqualität und die Persönlichkeit auswirkt.

Anhand der QST, als Instrument um die Funktion der dünn myelinisierten A $\gamma$ -Fasern, unmyelinisierten C-Fasern und der dicken myelinisierten A $\beta$ -Fasern zu untersuchen (Rolke *et al.*, 2006a), wurde überprüft, ob der chronischen Schmerzsymptomatik eine Small Fiber Neuropathie zugrunde liegt. Mit derselben Fragestellung erfolgte die Messung der Laser-evozierten Potentiale, bei der vor allem die nozizeptiven Wege der A $\delta$ -Fasern und C-Fasern genauer untersucht werden (Truini *et al.*, 2004). Die Ergebnisse wurden mit der Tumorlast korreliert.

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt und nach den Ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki (Verabschiedet von der 18. World Medical Association (WMA)-Generalversammlung, 1964) durchgeführt. Eine schriftliche Einverständniserklärung war Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie.

Die Patientengruppe bestand aus 21 Schwannomatose-Patienten aus ganz Deutschland, die in der Hamburger Neurofibromatose-Ambulanz behandelt werden. Zwingende Einschlusskriterien für die Studie waren ein Alter von mindestens 18 Jahren, eine schriftliche Einverständniserklärung und die klinische Diagnose einer Schwannomatose. Diese wurde anhand der Diagnosekriterien nach Plotkin *et al.* (2013) von einem erfahrenen Untersucher gestellt. Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit anderen möglichen Ursachen für neuropathischen Schmerz (z. B. Diabetes mellitus, Alkoholismus, maligne Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen), schweren systemischen Erkrankungen, die Einfluss auf das zentrale oder periphere Nervensystem haben könnten, und Zweifeln an der klinischen Diagnose Schwannomatose.

Alle Patienten erhielten ein Ganzkörper-MRT (Mautner *et al.*, 2008; Cai *et al.*, 2009) und eine routinemäßige elektrophysiologische Untersuchung des rechten N. ulnaris und/oder N. medianus sowie des linken N. tibialis und des rechten N. peroneus mittels EMG und Messung der NLG (Nihon Kohden Neuropack X1).

Zusätzlich wurde bei 17 der 21 Patienten eine ausführliche MR-Neurographie nach einem 2013 von Bäumer *et al.* beschriebenen Protokoll durchgeführt (Bäumer *et al.*, 2013; Schwarz *et al.*, 2015).

### 2.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe für QST und Fragebögen bestand aus 21 gesunden Personen, die dem Alter und Geschlecht der Patientengruppe entsprechend ausgewählt wurden. Die Auswahl der Kontrollen erfolgte mithilfe eines Fragebogens, der unter

anderem somatische und psychische Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, vorausgegangene Operationen und Schmerzen abfragte (siehe Anhang 1). Schon bei positiver Beantwortung einer der Fragen war eine Teilnahme an der Studie nicht möglich. Bedingung für die Teilnahme waren eine schriftliche Einverständniserklärung und ein Alter von über 18 Jahren. Nicht eingeschlossen wurden Personen mit einem erloschenen oder einseitig gesteigerten oder abgeschwächten Achillessehnenreflex sowie einem Vibrationsempfinden von kleiner als 5/8 (bzw. kleiner als 4/8 bei über 60-Jährigen) an beiden Malleoli mediales.

Auch wurden die LEP an einer gesunden Kontrollgruppe gemessen, die sich aber von der Kontrollgruppe der QST und Fragebögen unterscheidet. Die Auswahl erfolgte ebenfalls anhand oben genannter Kriterien.

## 2.3 Quantitative Sensorische Testung

Die Quantitative Sensorische Testung (QST) ist ein standardisiertes, nicht-invasives Verfahren, das somatosensorische Funktionen untersucht und dabei sensible Plus- und Minuszeichen detektieren kann. Es handelt sich um eine subjektive Untersuchung, die die Funktion von dicken myelinisierten A $\beta$ -Fasern, dünnmyelinisierten A $\delta$ -Fasern und unmyelinisierten C-Fasern sowie die jeweiligen Nervenbahnen testet. Verwendet werden verschiedene Instrumente, die natürliche mechanische und thermische Reize auf der Haut nachahmen (Rolke *et al.*, 2006b; Magerl *et al.*, 2010; Backonja *et al.*, 2013).

Die QST wurde nach einem standardisiertem Protokoll der deutschen Gesellschaft für neuropathischen Schmerz (Rolke *et al.*, 2006a) in einem QST-Labor von zertifizierten Untersuchern durchgeführt. Die QST wurde sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollpersonen an beiden Hand- und Fußrücken durchgeführt. Areale, die durch vorherige Operationen geschädigt worden sein könnten, wurden vermieden (Rolke *et al.*, 2006a).

Die QST-Testbatterie wurde vom Deutschen Forschungsverband für neuropathischen Schmerz (DFNS) entwickelt. Es handelt sich um sieben Tests, die 13 Parameter untersuchen. Im Folgenden sind alle Parameter und Tests beschrieben.

### 2.3.1 Thermische Testung

Die thermische Testung umfasst sechs Parameter. Alle werden mithilfe einer computergesteuerten Thermode getestet. Vor der eigentlichen Untersuchung wurde jeder einzelne Teil an einer später nicht untersuchten Hautstelle demonstriert. Während der Untersuchung hatten die Testpersonen keinen Einblick auf den Computerbildschirm, sodass allein die Empfindung auf der Haut ausschlaggebend war. Für die Ermittlung der *Kaltschwelle (CDT)* und *Warmschwelle (WDT)* mussten die Testpersonen den Reiz mithilfe einer Stopptaste beenden, sobald sie Wärme oder Kälte wahrnahmen. Für die Messung der *Kälte-/Hitzeschmerzschnellen (CPT/HPT)* stoppten die Testpersonen den jeweiligen Wärme- oder Kältereiz, sobald er als schmerzhaft empfunden wurde. *Paradoxe Hitzeempfindungen (PHS)* wurden während abwechselnden Wärme- und Kältereize (*TSL*) ermittelt. Ausgangstemperatur für die einzelnen Tests war immer 32 °C, Minimaltemperatur 0 °C und Maximaltemperatur 50 °C. Jede Messung wurde dreimal durchgeführt.

### 2.3.2 Mechanische Testung

Auch die mechanische Testung wurde vor der eigentlichen Untersuchung an einem nicht zu untersuchenden Hautareal demonstriert. Die Durchführung erfolgte analog zur Testung von Rolke et al. (2006a, 2009).

Zunächst wurde die *mechanische Detektionsschwelle (MDT)* untersucht. Dabei wurden von-Frey-Filamente unterschiedlicher Intensität (zwischen 0,25 mN und 512 mN) abwechselnd in auf- und absteigender Reihenfolge auf die Haut der Testperson aufgesetzt und die Intensität ermittelt, ab welcher eine Berührung gerade noch bzw. schon nicht mehr wahrgenommen wird. Es erfolgten insgesamt fünf Durchläufe. Danach wurde die *mechanische Schmerzschwelle (MPT)* mithilfe von Nadelreizen ermittelt. Nadeln mit unterschiedlichen Kraftstufen (zwischen 8 mN und 512 mN) wurden dafür auf das Untersuchungsareal aufgesetzt. Die Versuchsperson beschrieb die jeweilige Empfindung mit den Adjektiven „spitz“ oder „stumpf“. „Spitz“ stellte hierbei die Schmerzschwelle dar. Auch dieses Verfahren wurde fünfmal wiederholt. Die nächste Testung ermittelte die *mechanische Schmerzsensibilität für Nadelreize (MPS)*. Dieser Test beinhaltete insgesamt 50 Reize, appliziert durch die im vorherigen Test verwendeten Nadeln,

durch einen Wattebausch, einen Q-Tip und einen Pinsel, um zu ermitteln, ob eine *dynamisch mechanische Allodynie (DMA)* bestand. Die einzelnen Reize waren pseudorandomisiert. Die Schmerzhaftigkeit der einzelnen Reize wurde durch die Testperson mithilfe einer numerischen Skala von 0-100 bewertet. 0 bedeutete dabei „gar kein Schmerz“ und 100 „maximal vorstellbarer Schmerz“. Für die Ermittlung der *Wind-up ratio (WUR)* wurde die Schmerzhaftigkeit eines einzelnen Nadelreizes mit der Schmerzhaftigkeit einer Reizserie aus zehn Nadelreizen ins Verhältnis gesetzt. Eine Nadel mit der Stärke 256 mN wurde dafür zunächst einmalig auf das Untersuchungsareal aufgesetzt. Nach Bewertung des einzelnen Reizes mithilfe der bereits im vorherigen Test verwendeten Schmerzskala wurde dieselbe Nadel zehnmal appliziert. Auch diese Reizserie wurde von der Versuchsperson bewertet. Dieses Vorgehen wurde fünfmal wiederholt. Aus den Mittelwerten der einzelnen Reize und der Reizserien wurde dann die Ratio berechnet. Für die Untersuchung der *Vibrationsschwelle (VDT)* wurde eine Stimmgabel (64 Hz, 8/8-Skala) entweder auf den Proc. ulnaris an den Händen oder den Malleolus medialis an den Füßen aufgesetzt. Abgelesen wurde immer der Wert, ab dem die Versuchsperson keine Vibration mehr wahrnahm. Dieser Test wurde dreimal wiederholt. Für *Ermittlung der Druckschmerzschwelle (PPT)* wurde ein Druckmesser auf den Daumenballen oder auf das Fussquergewölbe aufgesetzt und Druck appliziert. Dieser wurde kontinuierlich gesteigert. Gewertet wurde der Messwert, bei dem der Proband erstmalig Schmerz angab. Es erfolgten drei Durchgänge.

### **2.3.3 Auswertung der Testergebnisse**

Die Auswertung der Testergebnisse erfolgte mithilfe der Computersoftware „eQUISTA“ (Casquar GmbH, Bochum, Germany). Die Software errechnet die Mittelwerte aus den jeweils mehrfachen Durchgängen und erstellt ein sensorisches Profil für jeden einzelnen Probanden. Die so berechneten Werte werden fortan als Absolutwerte bezeichnet. Sie dienen als Grundlage für die Berechnung weiterer Werte. Bei den thermischen Parametern bezieht die Software zusätzlich Haut- und Raumtemperatur in die Berechnungen mit ein. Die Absolutwerte sind spezifisch für Geschlecht, Alter und untersuchte Körperregion, sodass anhand von ihnen kein Vergleich des einzelnen mit der Gruppe möglich

ist. Um die Werte vergleichbar zu machen, berechnet die Software einen Z-Wert. Dieser Z-Wert wird sowohl alters- und geschlechtsabhängig als auch abhängig der gestesteten Körperregion anhand eines Kontrollkollektiv des DFNS berechnet. Die von eQUISTA verwendete Formel zur Z-Wert-Berechnung lautet:

$$Z = \frac{X \text{ einzelner Proband} - \text{Mittelwert Kontrollkollektiv}}{\text{Standardabweichung Kontrollkollektiv}}$$

Für Gruppenvergleiche und Korrelationen wurden in dieser Arbeit, die von eQUISTA berechneten Z-Werte verwendet (Rolke *et al.*, 2006b; Magerl *et al.*, 2010). Diese Z-Werte wurden anschließend gepoolt und die beiden Gruppen mittels ungepaartem T-Test verglichen. Bei kategorialen Variablen wurde der Chi-Square-Test angewendet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Für die Zuteilung zu einer Small Fiber Neuropathie (SFN), einer Mixed Fiber Neuropathie (MFN) oder einer Large Fiber Neuropathie (LFN) wurden die Kategorien CDT, WDT, VDT und MDT verwendet. Bei Z-Werten unter -1,96 in den Kategorie CDT und/oder WDT erfolgte eine Zuteilung zu den SFN und bei Z-Werten unter -1,96 in den Kategorien VDT und/oder MDT zu den LFN. Trafen beide Fälle an einer Extremität zutreffen, erfolgte eine Zuteilung zu den MFN.

## 2.4 Laser-evozierte Potentiale

Die Messung der Laser-evozierten Potentiale an Patienten- und Kontrollgruppe wurde in einem akustisch und elektromagnetisch abgeschirmtem Raum durchgeführt. Eine Sitzung bestand aus 8 Blöcken mit jeweils 30 Laserstimuli. Appliziert wurden die Reize auf Hand- und Fußrücken in folgender Reihenfolge, um Habituationseffekte zu vermeiden: Linker Handrücken, rechter Handrücken, rechter Fussrücken, linker Fussrücken, linker Fussrücken, rechter Fussrücken, rechter Handrücken, linker Handrücken. Um eine Rezeptorhabituation zu vermindern, wurde die Position des Lasers nach jedem Reiz leicht verändert. Das Interstimulusintervall betrug randomisiert zwischen 7 und 8 Sekunden. Zwei Sekunden nach jedem Laserreiz ertönte ein Signalton (2000 Hz), der von den Patienten eine Bewertung des Reizes mittels der NRS (Numerische Rating-Skala) forderte: 0 = keine Empfindung, 4 = beginnender Schmerz, 10 = maximal vorstellbarer Schmerz. Vor der eigentlichen Messung erfolgte die Bestimmung der individuellen Schmerzschwelle. Diese wurde in drei Serien mit auf- und

absteigenden Laserstimuli bestimmt, die auch mithilfe der NRS bewertet werden sollten. Beginnend bei 160 mJ steigerten sich die Reize schrittweise um 20 mJ. Die Reizintensität nahm wieder ab, nachdem zwei Reize mit 4 oder größer bewertet wurden. Aus diesen drei Serien wurde durch den Laser eine Empfindungs- und eine Schmerzschwelle entwickelt. In der Messung stellte das 1,5-fache der Schmerzschwelle die untere Grenze und das 2-fache der Schmerzschwelle die obere Grenze der Laserintensität dar.

Für die Messung der Laser-evozierten Potentiale wurde ein Thulium-YAG-Laser (Wellenlänge 2  $\mu\text{m}$ , StarMedTec, Starnberg, Germany) und eine aktive 64-Kanal-EEG-Haube verwendet. Der Durchmesser des Laserstrahls betrug 5 mm. Aufgezeichnet wurde das EEG mit der BrainVision Recorder-Software (Brain Products GmbH, Gilching, Germany). Es wurden zwei BrainAmp MRplus 32-Kanal Verstärker mit einer Abtastrate von 1000 Hz und einem Bandpassfilter zwischen 0,1 und 250 Hz verwendet. Der Elektrodenwiderstand lag unter 15 k $\Omega$ . Als Referenz diente eine Nasen-Elektrode.

#### **2.4.1 Auswertung der Testergebnisse**

Die Analyse der Daten wurde mit einer Toolbox für Matlab (The Mathworks, Natick, MA) durchgeführt (Oostenveld *et al.*, 2011). Die LEP wurden aus dem Kanal Cz berechnet, nachdem Artefakte (zum Beispiel durch Muskelkontraktionen) manuell entfernt wurden, bandgefiltert auf 100 Hz und auf 400 Hz heruntergetaktet wurden. Um Veränderungen durch Aufmerksamkeitsdefizite zu vermeiden, wurden die ersten drei Messungen aus jedem Block entfernt (Treede *et al.*, 2003; Valeriani *et al.*, 2012). Der statistische Vergleich mit der Kontrollgruppe erfolgte mittels ungepaartem T-Test. Zudem erfolgte eine Korrelation nach Pearson mit den in extern mittels MRN ermittelten faszikulären Läsionen und der Tumorlast, die im Ganzkörper-MRT bestimmt wurde.

## 2.5 Fragebögen

### 2.5.1 PainDetect

Beim PainDetect-Fragebogen handelt es sich um einen kurzen Fragebogen, der in Zusammenarbeit des Deutschen Forschungsverbandes für neuropathische Schmerzen und Pfitzer entwickelt wurde (Freyenhagen *et al.*, 2006). Die Sensitivität, Spezitivität und Validität liegen bei über 80 %. Der Fragebogen besteht aus zwölf Fragen, die Schmerzintensität, Schmerzmuster und Schmerzqualität abfragen (Freyenhagen *et al.*, 2006). Je nach Antwort werden Punkte vergeben. Anhand der Gesamtsumme kann eingeschätzt werden, wie hoch die Wahrscheinlichkeit für eine neuropathische Schmerzkomponente ist. Eine Gesamtsumme von 0 bis 12 Punkten spricht gegen eine neuropathische Schmerzkomponente (Wahrscheinlichkeit kleiner als 15 %), eine Gesamtsumme größer als 18 Punkte macht eine neuropathische Schmerzkomponente sehr wahrscheinlich (> 90 %). Bei einer Gesamtsumme zwischen 12 und 18 Punkten ist eine eindeutige Aussage nicht möglich (Freyenhagen *et al.*, 2006).

### 2.5.2 Hospital Anxiety and Depression Scale

Die deutsche Version des Hospital Depression and Anxiety Score (HADS) wurde 1983 von A. Zigmond und R. Snaith entwickelt, um Angst und Depression in psychiatrisch nicht vorerkrankten Patienten zu untersuchen (Zigmond und Snaith, 1983). Er besteht aus 14 Punkten, die den beiden Untergruppen „Depression“ und „Angst“ zugeteilt sind. Die Punkte werden mithilfe einer vierstufigen Skala beantwortet (von 0 = „Nie“ bis 3 = „Immer“). Die Auswertung erfolgt sowohl mit dem Gesamtwert als auch mit den Summen der einzelnen Untergruppen. Die Summen werden einem unauffälligen (0 bis 7 Punkte), einem grenzwertigen (8 bis 10 Punkte) und einem auffälligen (über 10 Punkte) Bereich zugeordnet. Je höher die Summe ausfällt, desto auffälliger ist das Ergebnis. Die Sensitivität und Spezitivität liegt bei etwa 80 % (Bjelland *et al.*, 2002).

### 2.5.3 SF-36 Gesundheitsfragebogen

Der SF-36 ist ein Fragebogen, der die Lebensqualität der Patienten im Bezug auf ihre Erkrankung und Beschwerden in den letzten Monaten erfasst. Entwickelt wurde der Fragebogen von der Medical Outcome Study und 1995 ins deutsche übersetzt (Bullinger *et al.*, 1995). Er beinhaltet zwölf Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand, die entweder dichotom oder mit einer Likert-Skala beantwortet werden. Die Auswertung des Fragebogens erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Psychologie (Leitung Fr. Prof. Bullinger), welches eine Syntax für die Software SPSS zur Verfügung stellte. Bei der Auswertung wurden die Rohwerte mithilfe einer Software Subskalen zugeordnet. Die gebildeten Subskalen sind folgende: Körperliche Funktionen (PF), körperliche Rollenfunktion (RP), Schmerz (BP), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (GH), Vitalität (VT), soziale Funktion (SF), emotionale Rollenfunktion (RE) und psychisches Wohlbefinden (MH). Zusätzlich können aus diesen Skalen ein mentaler Summenwert (MSC) und einen physischer Summenwert (PSC) berechnet werden, um ein generelleres Bild darzustellen. Die Rohwerte der Subskalen wurden auf der Basis von Normdaten in eine Skala (0-100) transformiert, deren Mittelwert 50 mit einer Standardabweichung (SD) von 10 ist. Die Normdaten wurden in der US-amerikanischen Population erhoben (Ware *et al.*, 1993). Außerdem wurden mithilfe der oben genannten Syntax Z-Werte anhand dieser Normdaten berechnet. Hohe Werte spiegeln eine hohe Lebensqualität und niedrige Werte eine eingeschränkte Lebensqualität wider (Merker *et al.*, 2014). Zusätzlich wurden noch Z-Werte anhand der Kontrollgruppe errechnet.

### 2.5.4 Freiburger Persönlichkeitsinventar

Der Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI) von Fahrenberg, Hampel und Selg ist ein Fragebogen, um stabile Persönlichkeitsmerkmale zu untersuchen. Die Originalversion entstand 1970. Für die vorliegende Arbeit wurde eine revidierte Fassung (FPI-R) verwendet. Der FPI-R beinhaltet 138 dichotome Fragen, die bei der Auswertung folgenden zehn Charaktereigenschaften zugeordnet werden: Lebenszufriedenheit, soziale Orientierung, Leistungsorientierung, Gehemmtheit, Erregbarkeit, Aggressivität, Beanspruchung, körperliche Beschwerden,

Gesundheitsorgan, Offenheit, Extraversion, Emotionalität. Anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Normdaten werden die Testergebnisse in Stanine umgewandelt und vergleichbar gemacht (Fahrenberg *et al.*, 1984).

### **2.5.5 Symptomcheckliste-90-R**

Die heute gültige Form der SCL-90-R existiert seit 1977 und wurde von L. R. Derogatis entwickelt. Inhaltlich beschäftigt sich die SCL-90-R mit der symptomatische Belastung von Patienten. Sie untersucht dabei nicht die stabilen Persönlichkeitsmerkmale, wie es beim Freiburger Persönlichkeitsinventar der Fall ist, sondern bezieht sich auf die aktuelle Situation. Die Symptomcheckliste besteht aus 90 Unterpunkten, die mithilfe einer sechsstufigen Likert-Skala (0 bis 5 Punkte) beantwortet werden. Bei der Auswertung werden die 90 Unterpunkte den folgenden neun Skalen zugeordnet: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Angst, Aggressivität/Feindseligkeit, phobische Angst, paranoides Denken, Psychotizismus. Zusätzlich werden folgende drei globale Kennwerte berechnet: Der Global Severity Index (GSI), der die durchschnittliche psychische Belastung bezogen auf alle 90 Unterpunkte beschreibt, der Positive Symptom Distress Index (PSDI), der die psychische Belastung pro auffälligem Unterpunkt beschreibt, und der Positive Symptom Total (PST), der die Anzahl aller auffälligen Unterpunkte angibt. Bei der Evaluation der SCL-90-R werden die berechneten Rohwerte mithilfe einer alters- und geschlechtsspezifischen Normstichprobe in T-Werte transformiert (Franke, 2002).

### **2.5.6 Deutscher Schmerzfragebogen**

Der Deutsche Schmerzfragebogen (DSFB) wurde zwischen 1993 und 1997 von der Arbeitsgruppe „Standardisierung und Ökonomisierung in der Schmerztherapie“ der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes entwickelt und seitdem kontinuierlich modifiziert. Der sehr detaillierte Fragebogen bettet Schmerz in ein biopsychosoziales Modell ein und beachtet somit neben dem Schmerz und seinen körperlichen Auswirkungen auch soziale und psychische Faktoren. Er besteht aus deskriptiven Daten und aus nachfolgend genauer beschriebenen Unterfragebögen. Diese sind die Schmerzbeschreibungsliste (SBL) (Korb und

Pfingsten, 2003), die von-Korff-Graduierung (Von Korff *et al.*, 1992), der Marburger Fragebogen zum habituellen Wohlbefinden (Basler *et al.*, 1998), die deutsche Version der Hospital Anxiety und Depression Scale (HADS) (Bjelland *et al.*, 2002), eine überarbeitete Version des SF-36 Fragebogen (Bullinger *et al.*, 1995) und der Quality of Life Impairment by Pain Inventory (QLIP) (Pfingsten *et al.*, 2012). Verwendung findet der DFSB zum Beispiel als Screening-Instrument von chronischen Schmerzpatienten als Ausgangspunkt für weitere Verlaufsuntersuchungen, als eine zusätzliche Informationsquelle der ärztlichen Anamnese und zur Qualitätssicherung (Pfingsten *et al.*, 2012).

### *Schmerzbeschreibungsliste*

Zwölf Adjektive werden anhand einer Skala von 0 bis 3 Punkten bewertet. 0 Punkte bedeutet „trifft gar nicht zu“ und 3 Punkte bedeutet „trifft genau zu“. Die ersten acht Adjektive (dumpf, drückend, klopfend, pochend, brennend, heiß, stechend und ziehend) beschreiben die sensorische Schmerzkomponente. Diese wird deskriptiv ausgewertet. Die letzten vier Adjektive (elend, schauerhaft, scheußlich und furchtbar) bilden die affektive Skala. Für diese Skala wird ein Summenwert gebildet. Ab einem Wert von über 8 Punkten, der einem Prozentsatz von 75 % entspricht, wird von einem erhöhten affektiven Schmerzerleben gesprochen (Korb und Pfingsten, 2003; Pfingsten *et al.*, 2012).

### *Marburger Fragebogen zum habituellen Wohlbefinden*

Der Fragebogen besteht aus sieben Fragen mit jeweils sechs Antwortmöglichkeiten (0-5 Punkte) von „trifft gar nicht zu“ bis „trifft vollkommen zu“. Es wird ein Summenwert gebildet. Je höher dieser Summenwert ist, desto größer ist das Wohlbefinden. Bei Personen ohne Schmerzen liegt der Mittelwert bei 20. Ein Wert kleiner als 10 gilt als auffällig (Basler *et al.*, 2003).

### *Schweregrad nach von Korff*

Der Schweregrad nach von Korff beschreibt das Beeinträchtigungserleben durch die Schmerzen. Die Fragen 11 und 12 des DSFB fragen nach der Schmerzstärke, nach der Beeinträchtigung, die durch Schmerzen entsteht sowie nach der Anzahl an Tagen, an denen sich die Patienten durch die Schmerzen beeinträchtigt fühlen.

Durch die Verrechnung der Fragen 11 und 12 ergibt sich ein Punktwert von 0 bis 4, der den Schweregrad nach von Korff wiedergibt (Pfungsten *et al.*, 2012) .

#### *Quality of Life Impairment by Pain Inventory*

Es handelt sich um eine Skala, die die Einschränkung der Lebensqualität durch die Schmerzen widerspiegelt. Folgende Parameter werden abgefragt: Allgemeines Wohlbefinden, Schlafdauer, Dauerschmerz, Einschränkung bei Tätigkeiten und Bedürfnissen, Beeinträchtigung der Stimmung, Linderungsmöglichkeiten und sonstige Beschwerden außer den Schmerzen. Es wird ein Summenwert gebildet, bei dem die maximale Punktzahl 43 ist, was keine Beeinträchtigung der Lebensqualität entspricht. Einen Grenzwert für auffällige Werte gibt es nicht, da diese Skala vor allem zur Verlaufskontrolle dient (Pfungsten *et al.*, 2012). Eine erneute Auswertung des HADS-Fragebogen sowie des SF-36-Fragebogens erfolgt in der vorliegenden Arbeit nicht, da diese bereits als einzelne Instrumente verwendet werden.

#### **2.5.7 Pain Catastrophizing Scale**

Die Pain Catastrophizing Scale (PCS) wurde 1995 von Michael Sullivan als Mittel entwickelt, um Emotionen, die mit Schmerzen assoziiert sind, genauer zu untersuchen (Sullivan, 2009). Studien zeigten eine gute innere Konsistenz und Validität (Meyer *et al.*, 2008). Der Test besteht aus 13 Fragen mit jeweils fünf verschiedenen Antwortmöglichkeiten (0 = „überhaupt nicht“ bis 4 = „immer“). Als „Catastrophizing“ wird eine übertrieben negative Einstellung, die während Schmerzen oder vor erwarteten Schmerzen zum Tragen kommt, bezeichnet (Sullivan, 2009). Die PCS beinhaltet drei Dimensionen: Rumination (Wiederkauen), Magnification (Vergrößerung) und Helplessness (Hilflosigkeit). Anhand einer Stichprobe wurden von den Entwicklern Perzentile festgelegt. Gesamtwerte oder Werte jeder einzelnen Skala über einem Perzentil von 75 % gelten als pathologisch (Meyer *et al.*, 2008; Sullivan 2009).

### **2.5.8 Auswertung der Testergebnisse**

Die statistische Auswertung der Fragebögen erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics 22 und der Software Microsoft Excel 2011, Version 14.6.7. Zum Vergleich der beiden Gruppen wurde der T-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Die Korrelationen erfolgten mit dem Korrelationskoeffizienten  $r$  von Bravais-Pearson. Mittels einer multiplen Regressionsanalyse wurde der Effekt verschiedener Faktoren auf die Testergebnisse ermittelt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten

Die Patientengruppe bestand aus 21 Personen. Eine Schwannomatose war vorab bei allen anhand der Diagnosekriterien nach Plotkin diagnostiziert worden (Plotkin *et al.*, 2013). Drei der Patienten zeigten eine LZTR1-Keimbahnmutation. NF2- und SMARCB1-Keimbahnmutationen waren vorab ausgeschlossen worden.

Die Patientengruppe bestand aus elf Frauen und zehn Männern. Das Durchschnittsalter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 55,8 Jahre (38-80 Jahre). Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 51,5 Jahren (38-65 Jahren) und das Durchschnittsalter der Männer betrug 60,6 Jahre (42-80 Jahre). Eine positive Familienanamnese lag bei drei Patienten vor. Das Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt betrug 46 Jahre (26-70 Jahre), zum Zeitpunkt des ersten Symptoms lag das Durchschnittsalter bei 36 Jahren (16-61 Jahren). Alle Patienten hatten aufgrund der Schwannomatose entweder zum Untersuchungszeitpunkt Schmerzen oder in der Vergangenheit Schmerzen gehabt. Der durchschnittliche Schmerz in den letzten vier Wochen vor dem Untersuchungszeitpunkt betrug 4,2 (0-10) auf einer numerischen Schmerzskala von 0 bis 10. Vier von 21 Patienten gaben nur an einer Extremität Schmerzen an, acht von diesen an zwei Extremitäten, vier von diesen an drei Extremitäten und drei an vier Extremitäten. Zusätzlich gaben fünf von 21 Patienten Schmerzen an Rumpf und Kopf an, sieben gaben Nackenschmerzen und sechs Rückenschmerzen an. Zwei der 21 Patienten hatten keine Schmerzen an den Extremitäten. Zwölf der 21 Patienten gaben als erstes Symptom alleine Schmerz an, vier bemerkten zuerst nur das Tumorwachstum. Bei drei der 21 Patienten traten als erste Symptome Schmerz und Tumorwachstum gemeinsam auf, bei einer Person traten Schmerz und sensible Defizite gemeinsam auf und bei einer Person zeigten sich als erste Symptome Tumorwachstum und Lähmungserscheinungen gemeinsam. Insgesamt litten alle Patienten im Verlauf unter Schmerzen, 14 der 21 Patienten bemerkten das Tumorwachstum und 15 Patienten litten auch unter sensiblen Defiziten. Muskelschwäche bzw. Lähmungserscheinungen traten bei zwei Personen auf. Bei genauerer Definition der sensiblen Defizite gaben fünf von 15 Patienten mit sensiblen Defiziten Parästhesien an, drei von 15 gaben Taubheitsgefühle an und

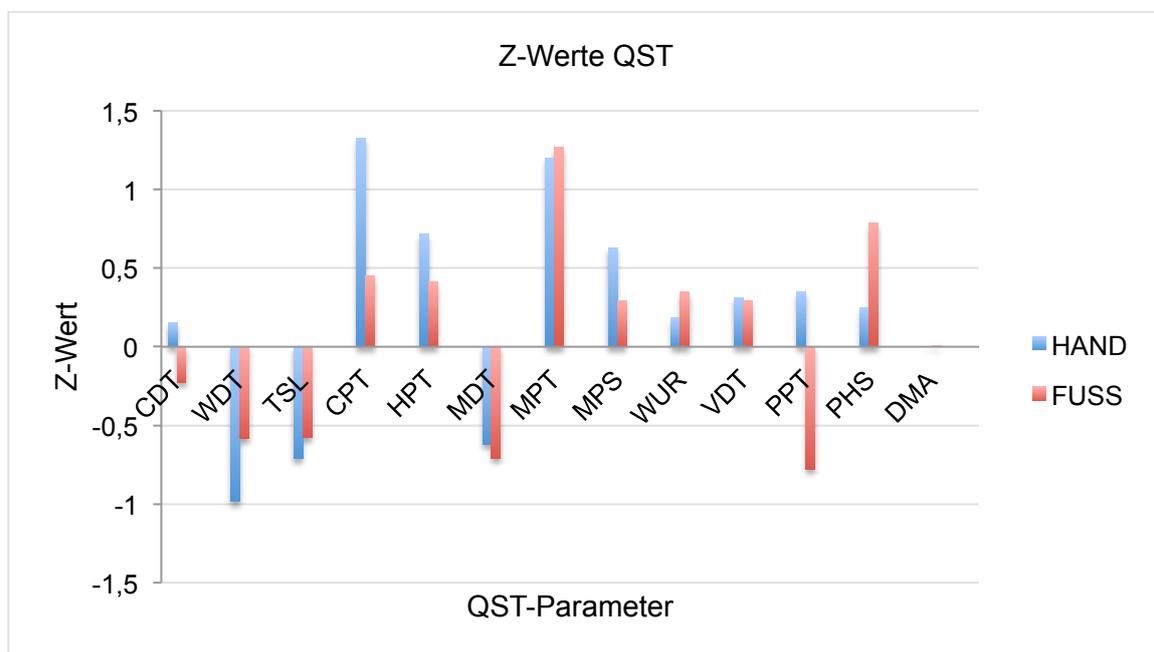
fünf Patienten klagten sowohl über Taubheitsgefühle als auch über Parästhesien. Zwei Patienten konnten die sensiblen Symptome nicht genauer definieren. Die Sensibilitätsstörungen traten bei sechs von 21 Patienten an einer Extremität auf, bei vier von 21 Patienten an zwei Extremitäten, bei einer Person an drei Extremitäten und bei fünf an allen Extremitäten auf. Fünf Patienten gaben an gar keine Sensibilitätsstörungen an den Extremitäten zu haben. Ein Patient beschrieb Sensibilitätsstörungen am Rumpf und keiner litt darunter im Gesicht. Bei sechs von 21 Patienten zeigte sich die Schwannomatose peripher und bei drei trat sie segmental auf. Bei zehn Patienten lag sowohl eine spinale als auch eine periphere Schwannomatose vor, bei zwei Patienten fand sich zusätzlich noch eine cerebrale Beteiligung. Mit einer Ganzkörper-MRT-Untersuchung wurde die Tumorlast anhand der makroskopisch sichtbaren Tumormasse bestimmt. Der Mittelwert lag bei 13 Tumoren mit einer minimalen Anzahl von zwei und einer maximalen Anzahl von 61 Tumoren. Zum Untersuchungszeitpunkt nahmen fünf von 21 Patienten regelmässig nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Opioide ein und sieben von 21 Patienten nahmen diese bei Bedarf ein. Ein Patient nahm regelmässig Gabapentin oder Pregabalin ein, eine Person nahm diese bei Bedarf ein. Drei von 21 Patienten hatten in der Vergangenheit Pregabalin oder Gabapentin eingenommen und diese Therapie aufgrund von Nebenwirkungen oder insuffizienter Therapie abgebrochen. Antidepressiva oder Neuroleptika nahm eine Person zum Untersuchungszeitpunkt und eine Person in der Vergangenheit ein. Eine operative Entfernung von Schwannomen erfolgte bei 14 von 21 Patienten an den Extremitäten, bei 11 am Rumpf und bei vier im Gesicht. Insgesamt wurden eins bis 16 Schwannome pro Patient entfernt. Eine Besserung der Beschwerden trat postoperativ bei 16 Patienten ein, allerdings beklagten sechs der operierten Patienten postoperativ neue Symptome wie sensorischer Verlust und/oder Schmerzen.

Elf der 21 Patienten hatten zusätzlich weitere Erkrankungen, acht hatten einen arteriellen Hypertonus. Keiner der Patienten litt unter Diabetes mellitus Typ 2 oder einer Polyneuropathie.

Die QST wurde bei 20 der 21 Patienten an den Händen und bei 19 der 21 Patienten an den Füßen durchgeführt. Eine Messung der LEP erhielten 18 der 21 Patienten. Alle 21 Patienten beantworteten die Fragebögen, jedoch nur 20 von 21 Kontrollen.

### 3.2 Quantitative Sensorische Testung

Neun der untersuchten Patienten (n = 19) zeigten keine Pathologien in der QST-Untersuchung. Bei vier Patienten zeigte sich Hinweise auf eine SFN (Pat-Nr.: 5, 10, 12, 15) mit einer verringerten CDT und/oder WDT. Zwei Patienten (Pat-Nr.: 1, 4) zeigten Hinweise auf eine MFN mit verringerter Temperaturwahrnehmung und Veränderungen der VDT und/oder der MDT. Vier Patienten (Pat-Nr.: 7, 11, 14, 18) zeigten Hinweise auf eine LFN mit veränderter VDT und/oder MDT. Hierbei wurden veränderte Ergebnisse des Testareals an Händen und Füßen betrachtet. Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der CDT ( $p = 0,6$ ) und der WDT ( $p = 0,7$ ). Auch bei der PHS ( $p = 0,13$ ), der VDT ( $p = 0,7$ ) und der MDT ( $p = 0,12$ ) waren keine signifikanten Unterschiede vorhanden. Auch war die Anzahl der Patienten mit Zeichen einer SFN, einer LFN oder einer MFN nicht höher als in der Kontrollgruppe ( $p = 0,36$ ). Abbildung 1 gibt eine Übersicht der Z-Werte in der QST-Untersuchung.



**Abb. 1: Z-Werte der QST.** Abgebildet sind die Ergebnisse der Patientengruppe (n = 19) der Hände und der Füße. Das Test- und das Kontrollareal wurden gepoolt. CDT: Kaltschwelle, WDT: Warmschwelle, TSL: Thermische Unterschiedsschwelle, CPT: Kälteschmerzschwelle, HPT: Hitzeschmerzschwelle, MDT: Mechanische Detektionsschwelle, MPT: Mechanische Schmerzschwelle, MPS: Mechanische Schmerzsensibilität für Nadelreize, WUR: Wind-up ratio, VDT: Vibrationsdetektionsschwelle, PPT: Druckschmerzschwelle, PHS: Paradoxe Hitzeempfindungen, DMA: Dynamisch mechanische Allodynie.

### 3.3 Laser-evozierte Potentiale

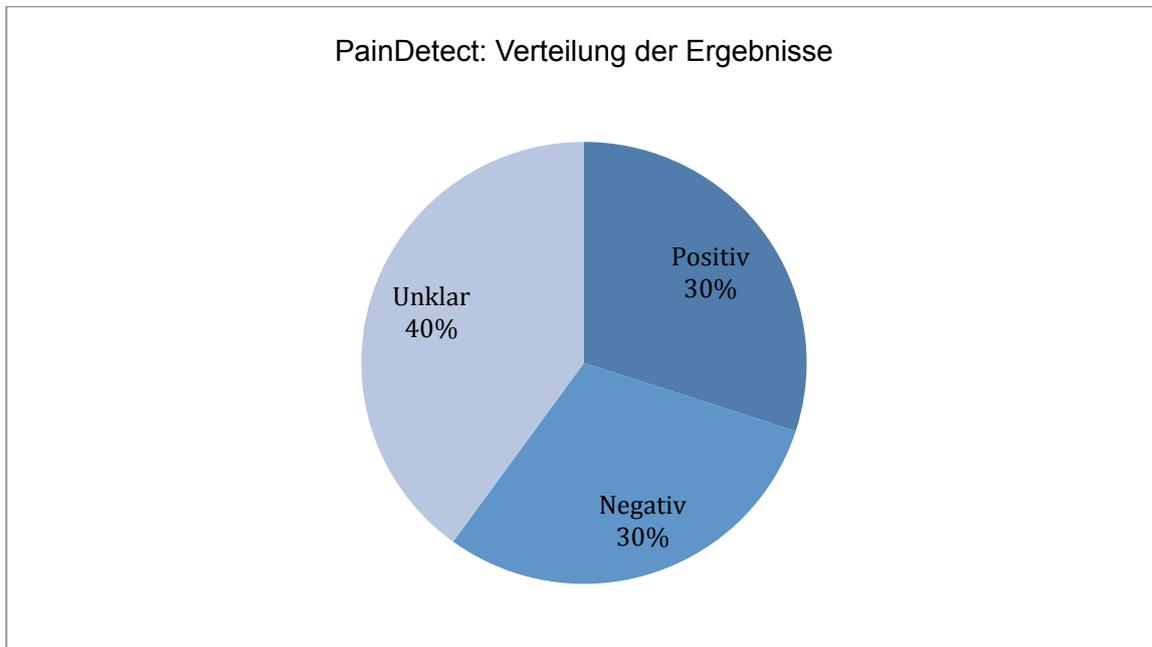
Zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zeigten die LEP im ungepaarten T-Test keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Amplitude (N2:  $p = 0,4510$ ; P2:  $p = 0,3611$ ). Jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Latenzzeiten (N2:  $p = 0,0423$ ; P2:  $p = 0,0372$ ). Die Latenzzeiten der Patientengruppe zeigten sich verkürzt im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zwischen den LEP-Werten und der Tumorlast (wbMRI) zeigte sich eine Korrelation mit der N2P2-Amplitude des rechten Fusses ( $p = 0,017$ ,  $r = -0,568$ ) und mit der Latenzzeit P2 des rechten Fuss ( $p = 0,05$ ,  $r = 0,483$ ). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den LEP und den faszikulären Nervenläsionen, die in einer extern durchgeführten MRN ermittelt wurden.

### 3.4 Fragebögen

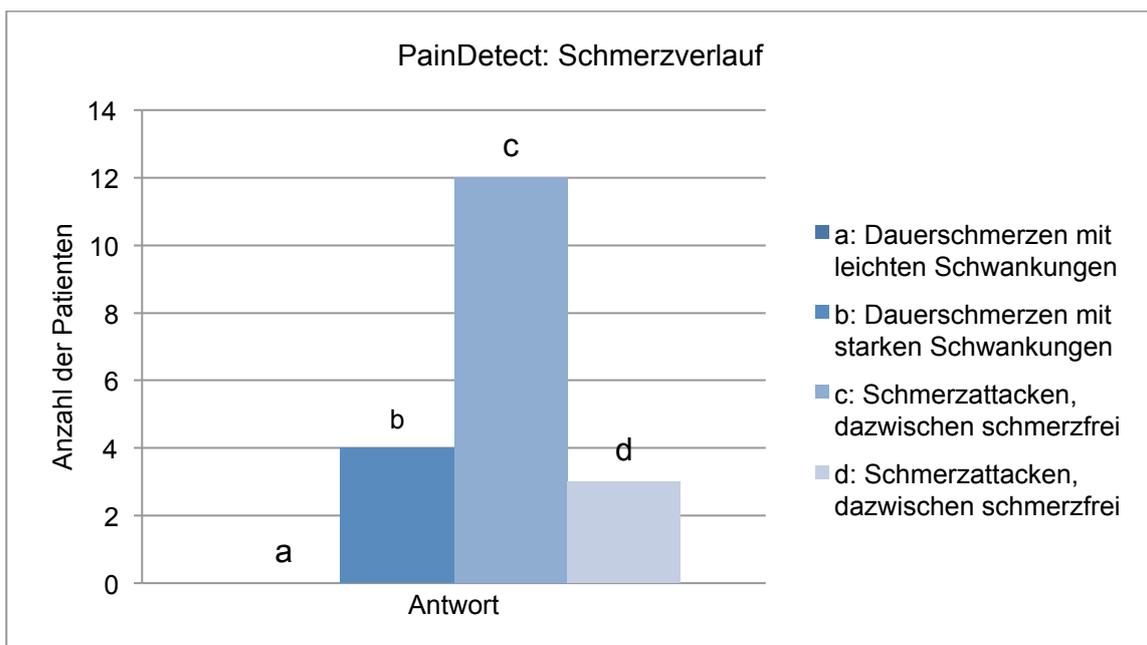
#### 3.4.1 PainDetect

Die Auswertung der Patientengruppe ( $n = 20$ ) ergab bei 40,0 % ( $n = 8$ ) eine Gesamtpunktzahl zwischen 13 und 18 Punkten, was für eine mögliche neuropathische Schmerzkomponente spricht. 30,0 % ( $n = 6$ ) hatten eine Gesamtpunktzahl von über 19 Punkten, was eine neuropathische Schmerzkomponente zu über 90 % wahrscheinlich macht. Ein negatives Ergebnis, das heißt eine Gesamtpunktzahl von unter 13 Punkten, zeigte sich bei 30,0 % ( $n = 6$ ) der Schwannomatose-Patienten (Abbildung 2). Den Schmerzverlauf (Abbildung 3) beschrieben 55 % ( $n = 12$ ) der Patienten mit „Schmerzattacken, dazwischen schmerzfrei“. „Dauerschmerzen mit leichten Schwankungen“ gab niemand an. Mit den Fragen 1 bis 3 wurde die durchschnittliche Schmerzstärke zum Untersuchungszeitpunkt (2,6), die maximale Schmerzstärke in den letzten vier Wochen (5,9) und die durchschnittliche Schmerzstärke in den letzten vier Wochen (4,2) auf einer numerischen Schmerzskala (NRS) von 0 bis 10 ermittelt. Frage 5 befasste sich damit, ob die Schmerzen ausstrahlen. 40 % ( $n = 8$ ) gaben an, dass die Schmerzen ausstrahlen, bei 60 % ( $n = 12$ ) strahlten die Schmerzen nicht aus. Die Fragen 6 bis 12 charakterisierten die Schmerzen in den angegebenen Bereichen. Abbildung 4 stellt die durchschnittliche Bewertung der Patientengruppe

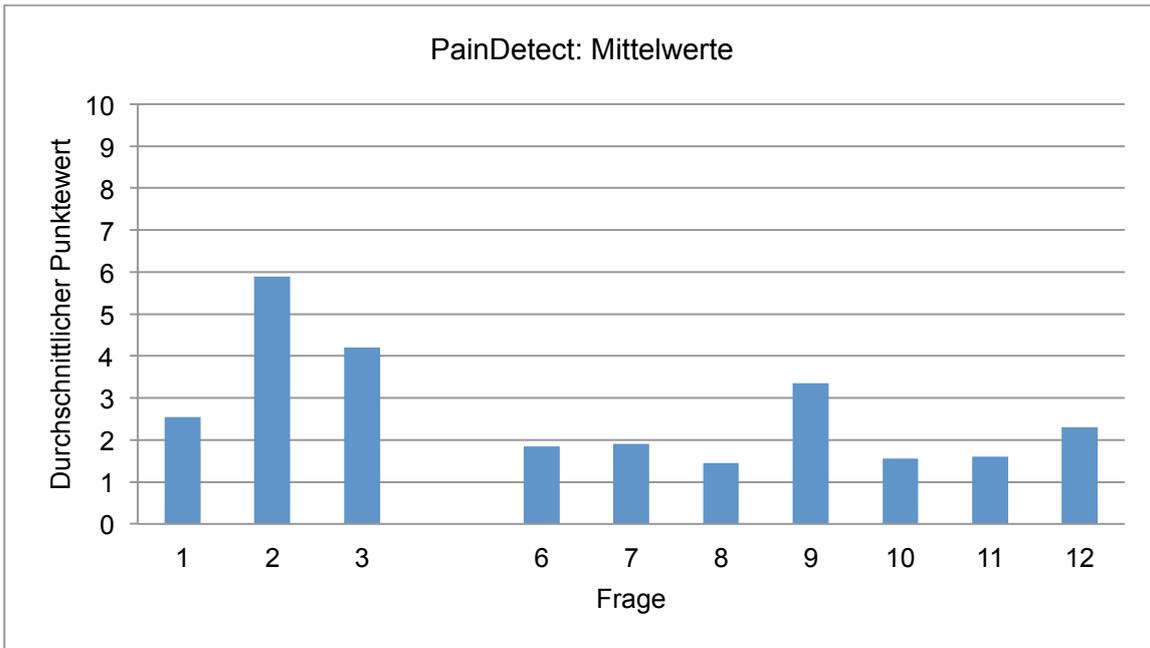
dar. Der höchste durchschnittliche Wert mit 3,4 wird bei Frage 9 nach blitzartig einschliessenden Schmerzen erreicht.



**Abb. 2: Screening-Ergebnisse des PainDetect auf eine vorliegende neuropathische Schmerzkomponente.** Abgebildet ist die Verteilung der Ergebnisse der Patientengruppe (n = 20) auf die drei möglichen Bereiche „positiv“, „negativ“ und „unklar“, Angabe in %.



**Abb. 3: Schmerzverlauf der Patientengruppe nach dem PainDetect.** Verteilung der Patienten (n = 19) auf die einzelnen Antworten. Die meisten (n = 12) leiden unter „Dauerschmerzen mit starken Schwankungen“.



**Abb. 4: Mittelwerte der Patientengruppe im PainDetect.** Dargestellt sind die Mittelwerte der Patientengruppe (n = 20) in den Fragen 1 bis 3 und 6 bis 12. Die Fragen 1 bis 3 werden anhand einer Numerischen Schmerzskala von 0 bis 10 beantwortet (0 bedeutet „kein Schmerz“, 10 bedeutet „stärkster Schmerz“). Frage 1 fragt nach der durchschnittliche Schmerzstärke zum Untersuchungszeitpunkt, Frage 2 nach der maximalen Schmerzstärke während der letzten vier Wochen und die Frage 3 nach der durchschnittliche Schmerzstärke innerhalb der letzten vier Wochen.

Die Fragen 6 bis 12 charakterisieren den Schmerz der Patienten genauer: Es gibt sechs verschiedene Antwortmöglichkeiten von 0 bis 5 („kaum“ bis „sehr stark“). Frage 6 fragt nach einem brennenden Gefühl, Frage 7 nach kribbelnden und prickelnden Empfindungen, Frage 8 nach Schmerzen durch leichte Berührung, Frage 9 nach blitzartigen, elektrisierenden Schmerzattacken, Frage 10 nach Schmerzen durch Kälte und Wärme, Frage 11 nach Taubheitsgefühlen und Frage 12, ob die Schmerzen durch leichten Druck ausgelöst werden können.

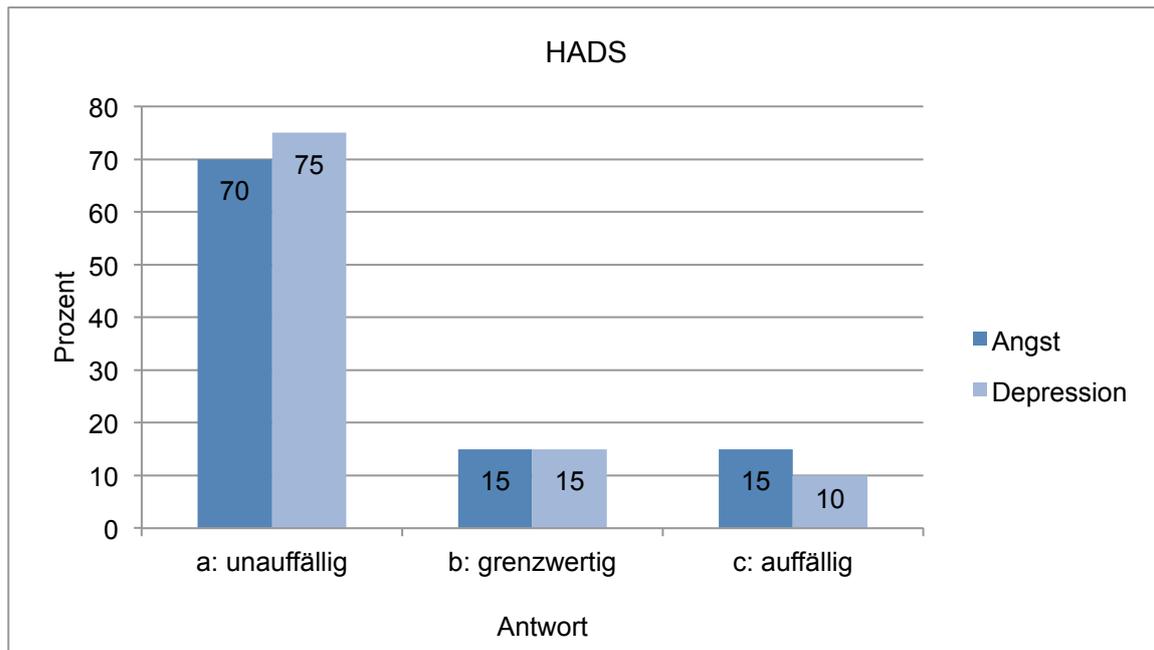
In einer multiplen Regressionsanalyse zeigte sich, dass weder Alter ( $t = 1,002$ ,  $p = 0,322$ ) noch Geschlecht ( $t = -0,74$ ,  $p = 0,464$ ) einen signifikanten Effekt auf die Gesamtpunktzahl des PainDetect-Fragebogen haben, jedoch die Gruppe ( $t = 9,173$ ,  $p = 0,000$ ).

### 3.4.2 Hospital Anxiety and Depression Scale

Bei der HADS-Depressionsskala zeigten zwei von 20 Patienten auffällige und drei von 20 Patienten grenzwertige Ergebnisse, bei der HADS-Angstskala lagen bei jeweils drei Patienten auffällige und grenzwertige Ergebnisse vor (Abbildung 5). In der Kontrollgruppe zeigte sich hingegen kein auffälliges Ergebnis. Grenzwertige Ergebnisse ergaben sich für zwei Kontrollpersonen bei der Depressionsskala und für eine Kontrollperson bei der Angstskala. Die Mittelwerte von Kontroll- und

Patientengruppe unterschieden sich im T-Test signifikant in der Gesamtsumme ( $p = 0,009$ ) und der Summe für die Depressionsskala ( $p = 0,003$ ). Für die Summe der Angstskala zeigte sich ein grenzwertiger Unterschied ( $p = 0,05$ ).

Ein signifikanter Effekt auf die Gesamtpunktzahl des Fragebogens durch das Alter ( $t = 0,816$ ,  $p = 0,419$ ) und das Geschlecht ( $t = -1,646$ ,  $p = 0,108$ ) der Patienten zeigte sich in einer Regressionsanalyse nicht.



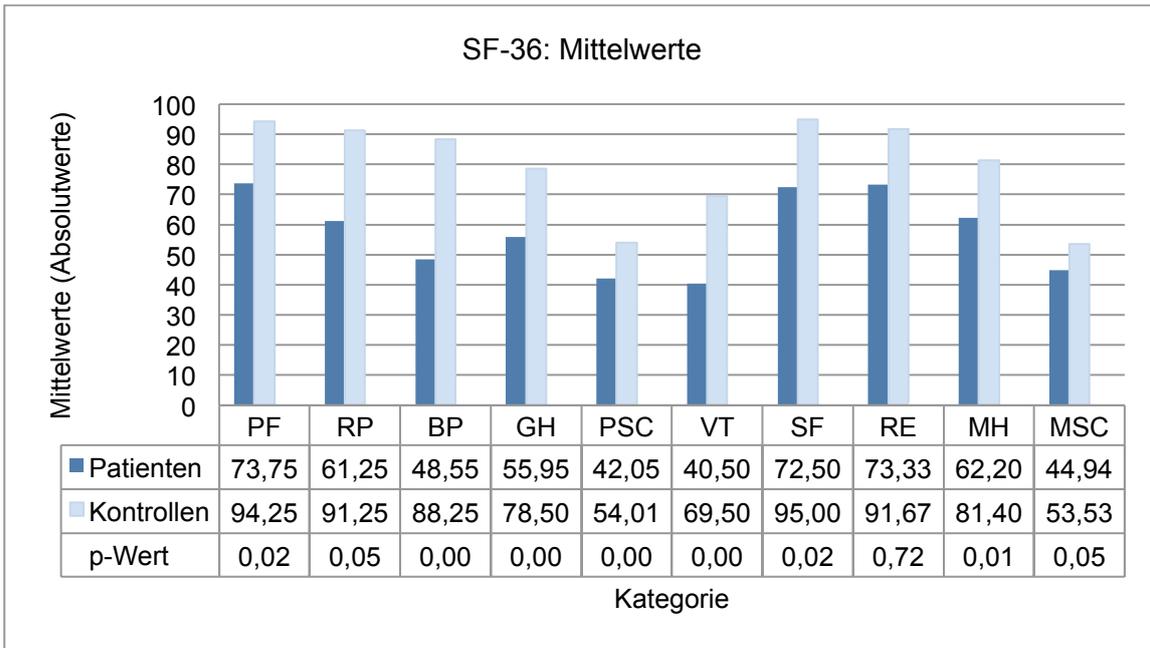
**Abb. 5: Ergebnisse des HADS.** Verteilung der Patienten ( $n = 20$ ) auf die Kategorien „auffällig“, „grenzwertig“ und „unauffällig“. Als auffällig gelten Punktwerte pro Skala von über zehn Punkten, als grenzwertig gelten Werte zwischen acht und zehn Punkten und als unauffällig Werte unter acht Punkten. Angabe in %.

### 3.4.3 SF-36 Gesundheitsfragebogen

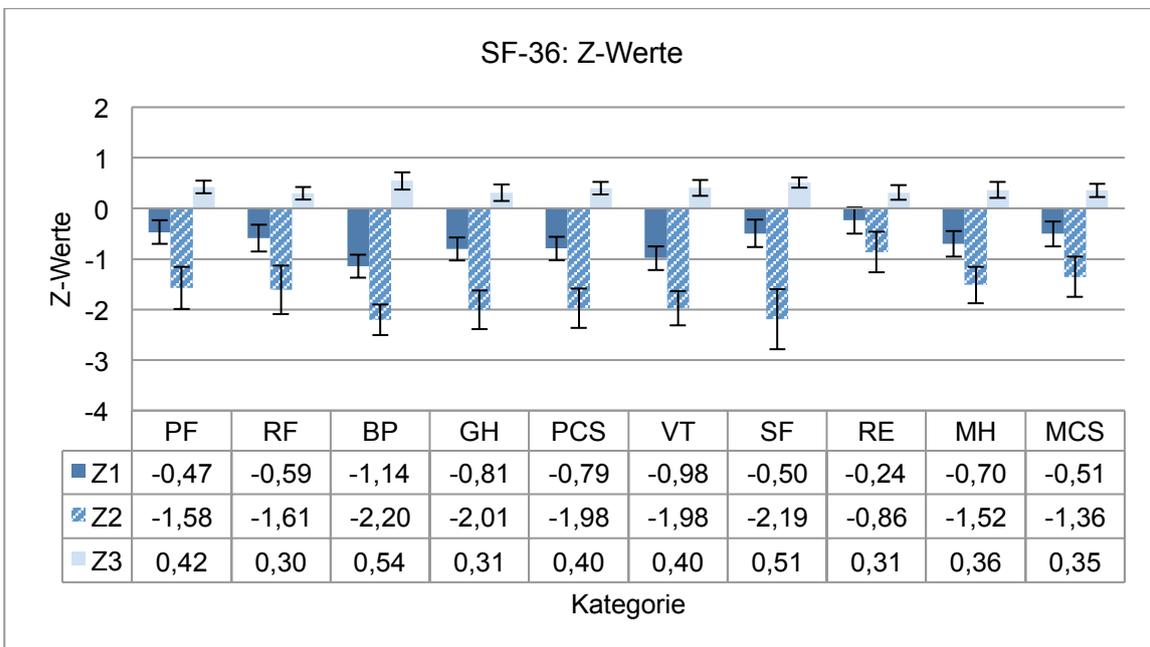
Die Mittelwerte der einzelnen Subskalen hinsichtlich der Lebensqualität sind in Abbildung 6 aufgelistet. Diese lagen bei der Patientengruppe ( $n = 20$ ) deutlich unterhalb der Kontrollgruppe. Im Vergleich zeigten sich signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen Patienten und Kontrollen in allen Subskalen, außer in der Skala „Emotionale Rollenfunktion“. Auch der physische und der mentale Summenwert unterschieden sich signifikant.

Die anhand der vorliegenden Normdatenbank (Ware *et al.*, 1993) berechneten Z-Werte (Abbildung 7) der Patientengruppe lagen ausschließlich im negativen Bereich. Der Z-Wert der Kategorie Schmerz lag mit  $Z = -1,14$  knapp außerhalb der

Standardabweichung. Die Z-Werte der Kontrollgruppe befanden sich innerhalb der Standardabweichung und waren ausschließlich positiv. Die aus der Kontrollgruppe errechneten Z-Werte fielen noch negativer aus und lagen alle außerhalb der Standardabweichung ( $\mu = 0$ ,  $\sigma = 1$ ). Weder das Alter ( $t = -0,822$ ,  $p = 0,416$ ) noch das Geschlecht ( $t = 1,441$ ,  $p = 0,158$ ) zeigten einen signifikanten Effekt auf die Ergebnisse des mentalen Summenwert, jedoch die Gruppe ( $t = -2,936$ ;  $p = 0,006$ ). Auf den physischen Summenwert zeigte die Gruppe einen eindeutig signifikanten Effekt ( $t = -5,128$ ;  $p = 0,000$ ), das Alter ( $t = -1,971$ ,  $p = 0,056$ ) und das Geschlecht ( $t = 2,021$ ,  $p = 0,050$ ) nur einen grenzwertig signifikanten Effekt.



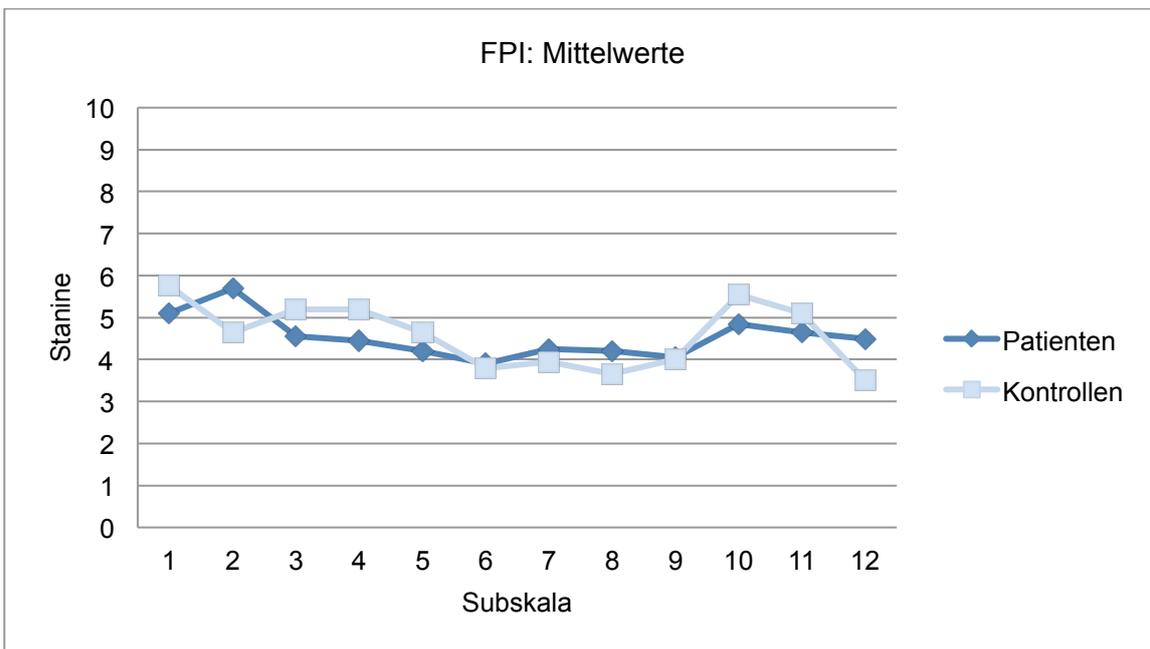
**Abb. 6: Mittelwerte des SF-36.** Mittelwerte (Absolutwerte) sowie p-Werte der einzelnen Subskalen des SF-36 von Patienten- und Kontrollgruppe (je n = 20). PF: Körperliche Funktionen, RP: Körperliche Rollenfunktion, BP: Schmerz, GH: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, PSC: Physischer Summenwert, VT: Vitalität, SF: Soziale Funktion, RE: Emotionale Rollenfunktion, MH: Psychisches Wohlbefinden, MSC: Mentaler Summenwert. Es zeigen sich signifikante Unterschiede in allen Skalen, bis auf in der Skala „Emotionale Rollenfunktion“.



**Abb. 7: Z-Werte des SF-36 der Patientengruppe und der Kontrollgruppe (je n = 20).** Z1: Z-Werte des SF-36 der Patienten mithilfe der Software auf Grundlage der Normdatenbank berechnet. Z2: Aus der Kontrollgruppe errechnete Z-Werte. Z3: Z-Werte der Kontrollen mithilfe der Software auf Grundlage der Normdatenbank berechnet. PF: Körperliche Funktionen, RP: Körperliche Rollenfunktion, BP: Schmerz, GH: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, PSC: Physischer Summenwert, VT: Vitalität, SF: Soziale Funktion, RE: Emotionale Rollenfunktion, MH: Psychisches Wohlbefinden, MSC: Mentaler Summenwert. Es zeigen sich signifikante Unterschiede in allen Skalen, bis auf in der Skala „Emotionale Rollenfunktion“.

### 3.4.4 Freiburger Persönlichkeitsinventar

Die Mittelwerte der Stanine beider Gruppen befanden sich bei keiner der Subskalen außerhalb des Standardbereichs mit dem Mittelwert 5 und einer Standardabweichung von 2 in jede Richtung (Abbildung 8). Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen lagen demnach nicht vor. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Mittelwerte beider Gruppen sowie die Standardabweichung (SD) und die p-Werte.



**Abb. 8: Mittelwerte der Stanine des FPI.** Abgebildet sind die Mittelwerte der Patientengruppe (n = 20) und der Kontrollgruppe (n = 20) der einzelnen Skalen. 1: Lebenszufriedenheit, 2: Soziale Orientierung, 3: Leistungsorientierung, 4: Gehemmtheit, 5: Erregbarkeit, 6: Aggressivität, 7: Beanspruchung, 8: Körperliche Beschwerden, 9: Gesundheitsorgan, 10: Offenheit, 11: Extraversion, 12: Emotionalität.

**Tabelle 5:** Mittelwerte der Stanine des FPI der Patientengruppe (n = 20) und der Kontrollgruppe (n = 20) sowie die p-Werte des T-Test.

	Patienten		Kontrollen		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
<b>Lebenszufriedenheit</b>	5,10	1,80	5,75	2,47	0,348
<b>Soziale Orientierung</b>	5,70	1,81	4,65	2,16	0,104
<b>Leistungsorientierung</b>	4,55	1,76	5,20	2,04	0,288
<b>Gehemmtheit</b>	4,45	1,93	5,20	2,04	0,240
<b>Erregbarkeit</b>	4,20	2,14	4,65	1,93	0,489

	Patienten		Kontrollen		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
<b>Aggressivität</b>	3,90	1,89	3,80	1,58	0,857
<b>Beanspruchung</b>	4,25	1,80	3,95	2,11	0,632
<b>Körperliche Beschwerden</b>	4,20	1,99	3,65	1,57	0,338
<b>Gesundheitsorgan</b>	4,05	1,82	4,00	1,75	0,930
<b>Offenheit</b>	4,85	1,98	5,55	2,16	0,293
<b>Extraversion</b>	4,65	1,69	5,10	1,59	0,391
<b>Emotionalität</b>	4,50	2,52	3,50	1,76	0,155

### 3.4.5 Symptomcheckliste-90-R

Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte der T-Werte der einzelnen Kategorien von Patienten- und Kontrollgruppe. Im T-Test unterschieden sich die beiden Gruppen in den Kategorien Somatisierung ( $p = 0,004$ ), Depression ( $p = 0,002$ ) und Angst ( $p = 0,016$ ) signifikant. Auch für die drei globalen Kennwerte GSI ( $p = 0,003$ ), PSDI ( $p = 0,000$ ) und PST ( $p = 0,016$ ) bestanden signifikante Unterschiede.

**Tabelle 6:** Mittelwerte des SCL-90-R der Patientengruppe ( $n = 20$ ) und der Kontrollgruppe ( $n = 20$ ) sowie die p-Werte des T-Tests.

	Mittelwert Patienten	Mittelwert Kontrollen	p-Wert
<b>Somatisierung</b>	51,95	42,45	0,004
<b>Zwanghaftigkeit</b>	52,90	47,70	0,062
<b>Unsicherheit</b>	50,85	48,75	0,430
<b>Depression</b>	54,45	45,00	0,002
<b>Angst</b>	50,10	44,15	0,002
<b>Aggressivität</b>	50,50	46,60	0,107
<b>Phobisches Denken</b>	47,90	46,35	0,376
<b>Paranoides Denken</b>	49,50	46,40	0,293
<b>Psychotizismus</b>	50,45	47,05	0,111
<b>GSI</b>	52,30	43,00	0,003
<b>PST</b>	51,60	44,20	0,016
<b>PSDI</b>	52,10	41,00	0,000

In einer multiplen Regressionsanalyse zeigte sich, dass weder das Alter noch das Geschlecht einen Einfluss auf die Ergebnisse der Skalen des SCL-90-R hatten, in denen sich signifikante Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe gezeigt haben (Tabelle 7).

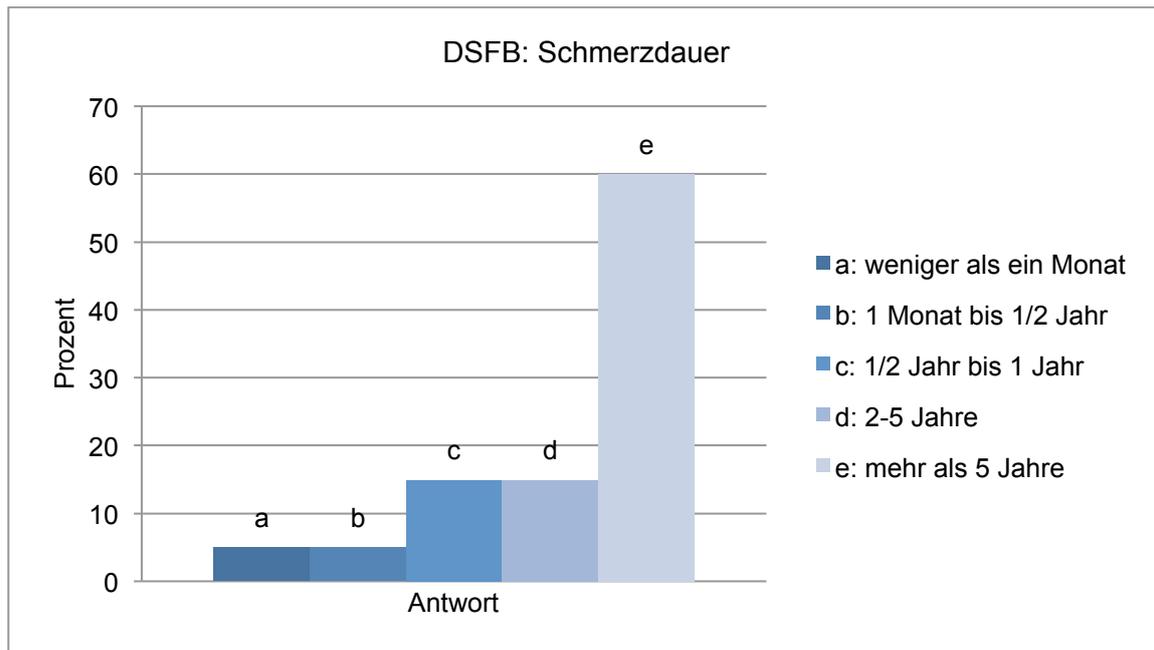
**Tabelle 7:** T- und p-Werte der multiplen Regressionsanalyse von Alter, Geschlecht und den Ergebnissen der Skalen des SCL-90-R, in denen sich die Gruppen signifikant unterscheiden.

	<b>Gruppe</b>		<b>Geschlecht</b>		<b>Alter</b>	
	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Somatisierung</b>	3,356	0,002	0,950	0,348	-0,596	0,555
<b>Depression</b>	3,399	0,002	-0,317	0,753	0,867	0,391
<b>Angst</b>	2,478	0,018	0,409	0,685	-0,081	0,936
<b>GSI</b>	3,337	0,002	0,217	0,830	0,681	0,500
<b>PST</b>	4,406	0,000	-1,093	0,281	1,899	0,065
<b>PSDI</b>	2,633	0,012	0,655	0,516	0,435	0,666

### 3.4.6 Deutscher Schmerzfragebogen

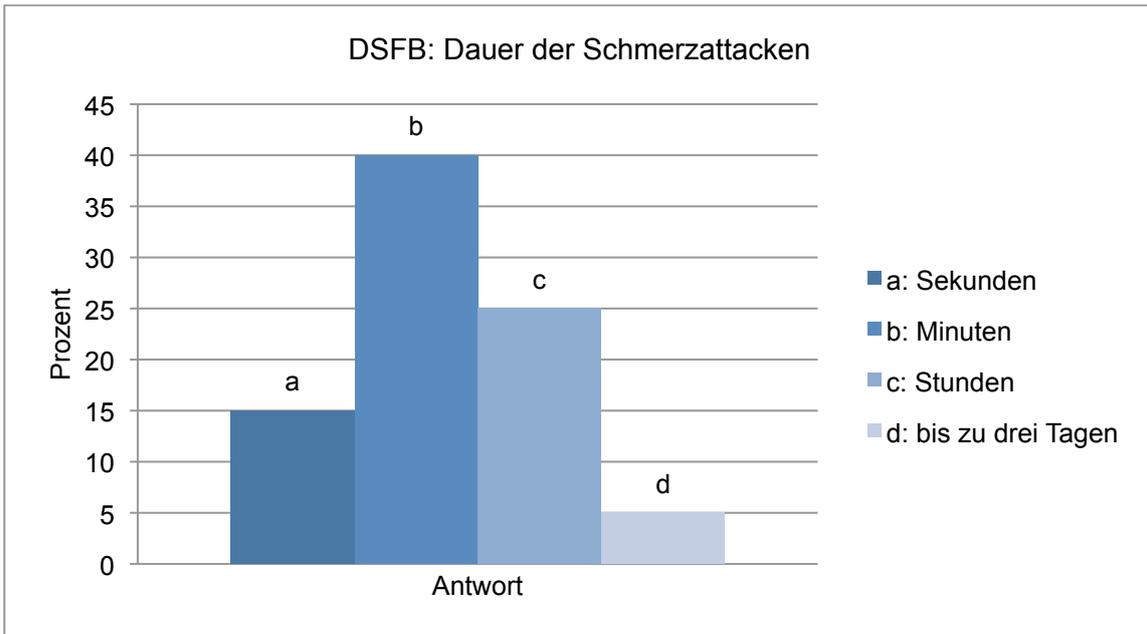
#### *Schmerzdauer, Schmerzhäufigkeit und Schmerzverlauf*

Bei der Frage nach der Dauer der Beschwerden gaben 60 % (n = 12) der Patienten an, dass die Schmerzen schon länger als fünf Jahre bestehen (Abbildung 9).

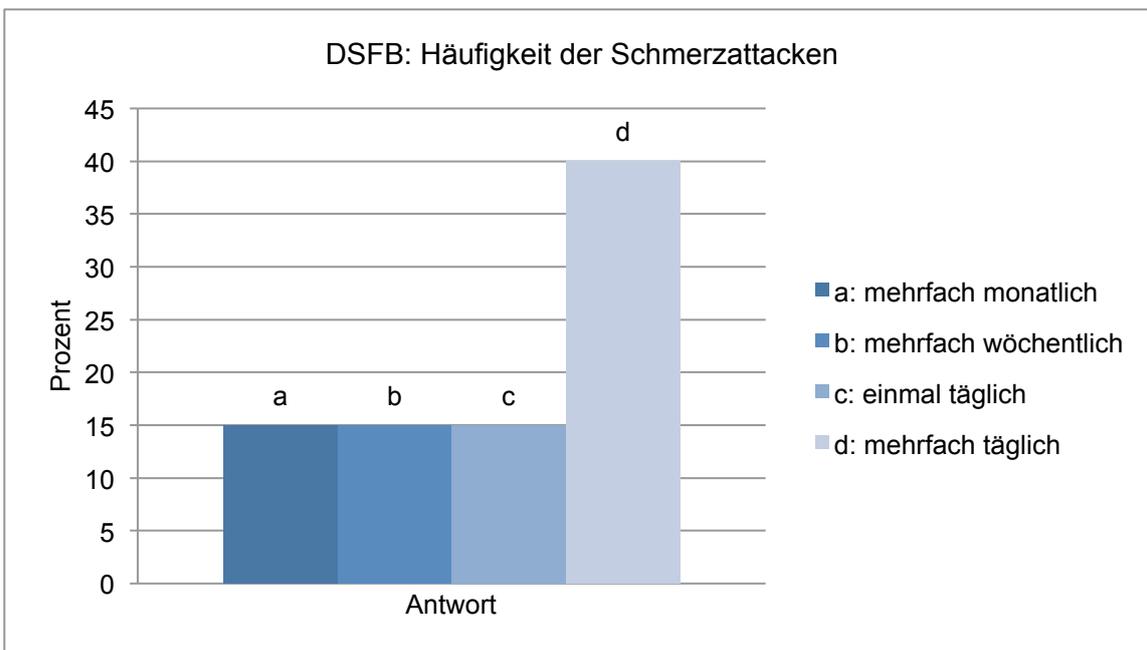


**Abb. 9: Deutscher Schmerzfragebogen: Schmerzdauer.** Die Abbildung zeigt die Verteilung der Antworten der Patientengruppe (n = 20), auf die Frage seit wann die Schmerzen bestehen. Angabe in %.

Bei der Frage nach der Dauer der Schmerzattacken erläuterten 40 % (n = 8) der Patienten, dass die Schmerzattacken über Minuten anhielten. Bei 25 % (n = 5) dauerten die Schmerzen über Stunden und bei 5 % (n = 1) über Tage (Abbildung 10). 40 % (n = 8) gaben an, dass die Schmerzattacken mehrfach täglich auftreten (Abbildung 11). Bei jeweils 15 % (n = 3) traten die Schmerzattacken entweder mehrfach monatlich, mehrfach wöchentlich oder einmal täglich auf. Bei zehn von 19 Patienten traten die Schmerzen zu einer bestimmten Tageszeit gehäuft auf, wobei die am häufigsten genannte Tageszeit nachts ist (n = 5).



**Abb. 10: Deutscher Schmerzfragebogen: Dauer der einzelnen Schmerzattacken.** Die Abbildung zeigt die Verteilung der Antworten der Patientengruppe (n = 17), auf die Frage wie lange die einzelnen Schmerzattacken anhalten. Angabe in %.



**Abb. 11: Deutscher Schmerzfragebogen: Häufigkeit der Schmerzattacken.** Die Abbildung zeigt die Verteilung der Antworten der Patientengruppe (n = 17), auf die Frage wie häufig die Schmerzattacken auftreten. Angabe in %.

### Qualitative Schmerzbeschreibung

Tabelle 8 zeigt die Verteilung der Bewertung der Adjektive für die sensorischen Schmerzbeschreibung. 75 % (n = 15) der Patienten bewerteten die Kategorie

„stechend“ mit „trifft weitestgehend zu“ oder „trifft genau zu“. Auch die Kategorie „brennend“ wurde von 55 % (n = 11) der Patienten mit „trifft weitestgehend zu“ oder „trifft genau zu“ bewertet. Die Adjektive „klopfend“ und „pochend“ trafen für den Großteil der Patienten gar nicht zu. Die Auswertung der affektiven Schmerzskala zeigte bei zwei von 20 Patienten auffällige Werte, das bedeutet einen Summenwert von über 8.

**Tabelle 8:** Qualitative Schmerzbeschreibung anhand der Schmerzbeschreibungsliste des Deutschen Schmerzfragebogen: Anteil der Patienten (n = 20), die die Adjektive mit A „trifft gar nicht zu“, B „trifft ein wenig zu“ C „trifft weitestgehend oder genau zu“ beschreiben. Angabe in %.

Adjektiv	A	B	C
dumpf	55,0	20,0	25,0
drückend	63,0	21,0	16,0
klopfend	80,0	10,0	10,0
pochend	70,0	5,0	25,0
brennend	35,0	10,0	55,0
heiß	65,0	20,0	15,0
stechend	10,0	15,0	75,0
ziehend	25,0	30,0	45,0

#### *Marburger Fragebogen zum habituellen Wohlbefinden*

Die Patientengruppe (n = 17) hatte hinsichtlich des habituellen Wohlbefindens einen Mittelwert von 17,24 (SD = 8,55) und die Kontrollgruppe (n = 17) einen Mittelwert von 19,82 (SD = 1,81). Beide unterschieden sich nicht signifikant. Die Patientengruppe zeigte einen deutlich höheren Mittelwert als die Gruppe der Schmerzpatienten der Validierungsstudie (Mittelwert = 10,3). Drei der Patienten hatten einen Wert unter zehn, der als Grenzwert für auffällig Ergebnisse gilt. In der Kontrollgruppe lagen alle Summenwerte über zehn.

#### *Schweregrad nach von Korff*

20 % (n = 4) der Patienten fühlten sich durch ihre Schmerzen stark beeinträchtigt und in ihrem Alltag stark limitiert. Bei jeweils 35 % (n = 7) ergab sich aus dem Schweregrad nach von Korff keine Beeinträchtigung oder nur eine geringe Schmerzintensität mit einer geringen Beeinträchtigung Tabelle 9.

**Tabelle 9:** Schweregrad nach von Korff (Pfungsten *et al.*, 2012), Häufigkeit der einzelnen Antworten der Patientengruppe (n = 20). Angabe in %.

	Häufigkeit in %
<b>Keine Schmerzen</b>	35
<b>Geringe Schmerzintensität und geringe Beeinträchtigung</b>	35
<b>Hohe Schmerzintensität und geringe Beeinträchtigung</b>	5
<b>Hohe schmerzbedingte Beeinträchtigung, mäßig limitierend</b>	5
<b>Hohe schmerzbedingte Beeinträchtigung, stark limitierend</b>	20

### *QLIP*

Bezüglich der Einschränkung der Lebensqualität durch Schmerzen zeigte sich für die Patientengruppe (n = 20) ein Mittelwert von 21,90 (SD = 11,30) und für die Kontrollgruppe (n = 20) ein Mittelwert von 37,95 (SD = 4,96). Beide Gruppen unterschieden sich signifikant (p = 0,000).

### **3.4.7 Pain Catastrophizing Scale**

In der Patientengruppe (n = 20) zeigte sich eine Tendenz Schmerzen zu „katastrophieren“. 10 % (n = 2) neigten zur Rumination, 40 % (n = 8) zur Magnifikation und 20 % (n = 4) zur Hilflosigkeit in Bezug auf ihre Schmerzen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Charakterisierung einer chronisch neuropathischen Schmerzsymptomatik bei der Schwannomatose

Charakteristisches Kennzeichen der Schwannomatose ist ein chronisches Schmerzsyndrom. Die Hypothese der vorliegenden Arbeit ist, dass eine chronische Neuropathie am ehesten im Sinne einer SFN besteht, die ursächlich für die chronische Schmerzsymptomatik ist.

Alle an dieser Studie teilnehmenden Patienten hatten entweder zum Untersuchungszeitpunkt eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik oder litten in der Vergangenheit unter Schmerzen. Ziel dieser Studie war es, den Schmerzcharakter genauer zu untersuchen und eine mögliche Zuordnung der Schmerzen zu den SFN zu prüfen. Dafür wurden in dieser Arbeit Anamnese, Fragebögen, bildgebende Verfahren und die Quantitative sensorische Testung angewendet sowie Laser-evozierte Potentiale gemessen. Auch wurde der Frage nachgegangen, ob ein Zusammenhang zwischen Tumorlast beziehungsweise Tumormanifestation und der Symptomatik besteht sowie der Frage, ob sich die Symptomatik auf die Lebensqualität auswirkt und eine psychische Belastung darstellt.

Da es sich bei der Schwannomatose um eine seltene Erkrankung handelt, fällt die Größe der untersuchten Kohorte klein aus ( $n = 21$ ). Die kleine Gruppengröße ist auf der einen Seite zwar vorteilhaft, da die Auseinandersetzung mit jedem einzelnen Patienten ausführlicher und detaillierter geschehen kann. Jedoch ist die statistische Aussagekraft durch den geringen Stichprobenumfang eingeschränkt. Eine genaue Untersuchung des Schmerzcharakters bei der Schwannomatose und die mögliche Zuordnung zu einer Form der Neuropathien ist wichtig, da hierdurch ein besserer Algorithmus gefunden werden kann, um die Schwannomatose zu diagnostizieren und somit auch eine Therapie frühzeitig gebahnt werden kann. Außerdem ist die Schwannomatose als Modell für eine genetisch bedingte schmerzhafte Neuropathie anzusehen.

## 4.2 Charakterisierung des Schmerzes

Eine Charakterisierung der Schmerzen wurde anhand von Anamnese, dem PainDetect-Fragebogen und dem deutschen Schmerzfragebogen vorgenommen. Anhand dieser Methoden zeigt sich eindeutig eine neuropathische Schmerzkomponente in der hier untersuchten Patientengruppe.

Anamnestisch beschrieben die Patienten ihre Schmerzen mit den Adjektiven „brennend“, „stechend“, „stromschlagartig“, „kribbelnd“, „einschießend“ und „anfallsartig“. Im DSFB wurden ebenfalls die Adjektive „brennend“ und „stechend“ aus acht verschiedenen Möglichkeiten am häufigsten angegebenen. Mehr als die Hälfte (55 %; n = 11) gaben als Verlaufsform im PainDetect-Fragebogen Schmerzattacken an. Eine gewisse Häufung der Schmerzattacken zeigte sich laut Auswertung des DSFB nachts. Anamnestisch beschrieben einige Patienten auch Parästhesien und Taubheitsgefühle, wobei Parästhesien etwas häufiger auszutreten schienen. Diese Charakterisierung stimmt mit den in der Literatur beschriebenen Symptomen einer SFN überein (Üceyler *et al.*, 2013; Lauria und Cazzato, 2017). Auch in der Literatur wird der Schmerzcharakter als brennend, juckend und einschließend beschrieben. Eine Allodynie kann auftreten, so auch auch evozierter Schmerz. Zudem treten autonome Dysfunktionen, Schlafstörungen und Fatigue auf (Lauria, 2005; Tavee und Zhou, 2009; Lauria *et al.*, 2012; Voortman *et al.*, 2017) sowie Parästhesien und Taubheitsgefühle (Hoitsma *et al.*, 2004).

Lokalisiert ist der Schmerz bei den Schwannomatose-Patienten vor allem an den Extremitäten; aber auch Rumpf, Gesicht, Nacken und Rücken sind betroffen. Hände und Füße zeigen sich bei der Patientengruppe in der vorliegenden Studie nur teilweise betroffen, auch sind die angegebenen Schmerzlokalisationen nicht unbedingt zusammenhängend. Als typisches Verteilungsmuster der Symptome einer SFN wird in der Literatur eine längenabhängige Form beschrieben (Lauria und Cazzato, 2017). Eine vorrangige Schmerzlokalisation an Händen und Füßen sowie die Ausbreitung von proximal nach distal - wie häufig in der Literatur zur SFN beschrieben – tritt bei den hier untersuchten Patienten jedoch nicht typischerweise auf (Lauria *et al.*, 2012; Themistocleous *et al.*, 2015). Das Verteilungsmuster der Symptome bei der Schwannomatose trifft also auf die seltener beschriebene, nicht längenabhängige Form der SFN zu (Gorson *et al.*,

2008; Gemignani *et al.*, 2010), bei der die Symptome ungleichmässig verteilt über Arme, Beine, Gesicht und Rumpf sind (Themistocleous *et al.*, 2014).

Der PainDetect-Fragebogen unterstreicht mit seinen Ergebnissen den neuropathischen Charakter der Symptomatik. Bei 30 % (n = 6) ist eine neuropathische Schmerzkomponente sehr wahrscheinlich, bei 40 % (n = 8) der Patienten immerhin möglich. Da anhand der Einschlusskriterien für diese Studie andere ursächliche Erkrankungen einer Neuropathie (zum Beispiel Diabetes mellitus, Alkoholismus, toxische oder paraneoplastische Neuropathien etc.) ausgeschlossen wurden, ist die Schwannomatose somit ursächlich für die Symptomatik anzunehmen.

Zudem zeigte sich, dass weder Alter noch Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse des PainDetect-Fragebogens haben, was unterstreicht, dass sich die Ergebnisse durch die Schwannomatose erklären lassen.

Symptome, die auf eine andere Form der Neuropathie hinweisen, wie zum Beispiel Muskelatrophie, motorische Störungen, Verlust des Lageempfinden etc., zeigten die Patienten nicht (Heuß *et al.*, 2008). Zudem erfolgte vor Studienbeginn eine ENG bei allen Patienten, mit welcher eine Beteiligung der großen Nervenfasern ausgeschlossen werden konnte.

Zusammenfassend kann daher gesagt werden, dass die hier untersuchten Schwannomatose-Patienten an neuropathischem Schmerz leiden und aufgrund fehlender Symptome einer LFN auch eindeutige Zeichen einer Dysfunktion der kleinen Fasern vorliegen, auch wenn sich das Verteilungsmuster der Symptome hier abweichend von der häufigeren symmetrischen distal betonten PNP zeigt (Gorson *et al.*, 2008; Gemignani *et al.*, 2010; Lauria und Cazzato, 2017).

### **4.3 Lebensqualität**

Anhand des SF-36-Fragebogens, des „von-Korff-Schweregrads“ des DSFB, des HADS-, des SCL-90-R-Fragebogens und des FPI-Fragebogens kann die Lebensqualität sowie die psychische Konstitution der Schwannomatose-Patienten beurteilt werden.

Eine eingeschränkte Lebensqualität der Schwannomatose-Patienten spiegeln die Ergebnisse des SF-36-Fragebogen wider. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten die Schwannomatosepatienten in allen Skalen außer in der Skala „Emotionale

Rollenfunktion“ signifikant niedrigere Werte, ebenso im Vergleich zur Normdatenbank (Ware *et al.*, 1993). Auch hier zeigte sich, dass die Ergebnisse unabhängig von Geschlecht und Alter sind.

Die niedrigen Werte in den Skalen für die körperliche Funktion (PF) sowie für die körperliche Rollenfunktion (RP) sprechen für eine, durch die physische Gesundheit bedingte, Einschränkung der Schwannomatose-Patienten im Alltag und bei körperlichen Aktivitäten. Passend dazu waren auch die Werte der Skalen Schmerz (BP) und der eigenen allgemeinen Gesundheitswahrnehmung (GH) signifikant erniedrigt (Ware *et al.*, 1993). Eine psychische Beeinträchtigung zeigte sich in der Skala für die soziale Funktion (SF), die bei niedrigen Werten auf eine Einschränkung bei sozialen Aktivitäten durch emotionale und physische Probleme hinweisen und in der Skala für psychisches Wohlbefinden (MH). Hier spiegeln niedrige Werte eine Neigung zu Depression und Nervösität wider. Die Skala Vitalität (VT) spricht bei niedrigen Werten für Erschöpfung und Müdigkeit (Ware *et al.*, 1993).

Im Gegensatz dazu zeigten sich bei den Schwannomatose-Patienten zwar erniedrigte Werte in der Skala für die emotionale Rollenfunktion (RE), die für eine Beeinträchtigung im Alltag durch emotionale Probleme sprechen, jedoch keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe bzw. den Normdaten. Dies steht im Widerspruch zu den deutlich erniedrigten Werten in den anderen Skalen zur emotionalen Belastung (SF, VT, MH). Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass die emotionale Belastung von den Patienten in Zusammenhang mit den Schmerzen gebracht werden und psychische Belastungen Folge der Erkrankung sind und nicht bereits vor Auftreten der Symptome eine Neigung zu psychiatrischen Erkrankungen wie zum Beispiel der Depression bestand. Dieser Frage sollte anhand weiterer Studien nachgegangen werden, bevor eine eindeutige Aussage getroffen werden kann, da die statistische Aussagekraft aufgrund der Gruppengröße zu gering ist.

Bei Merker *et al.* (2014) zeigten Schwannomatose-Patienten im SF-36-Fragebogen ebenso deutliche erniedrigte Werte in den Skalen Schmerz, körperliche Rollenfunktion und in dem physischen Summenwert. Eine größere emotionale Belastung zeigte sich bei Merker *et al.* nur bei NF1-Patienten, welche bei diesen durch die sichtbaren Stigmata (Granström *et al.*, 2012) sowie die häufig beschriebene Lernschwäche, kognitive Einschränkungen und psychosoziale

Schwierigkeiten bei NF1-Patienten (Kayl und Bartlett, 2000) erklärt wird. In dieser Studie von Merker et al. (2014) zeigte sich auch eine signifikante Beziehung zwischen der Skala Schmerz und der Tumorlast bei Schwannomatose- und bei NF2-Patienten (Merker et al., 2014). Relevante Korrelation zwischen den angewendeten Fragebögen, der Tumorlast und der Schmerzintensität zeigten die Schwannomatose-Patienten in dieser Studie nicht.

Die Ergebnisse des „von-Korff-Schweregrads“ zeigten ebenso eine Beeinträchtigung der Schwannomatose-Patienten im Alltag. Ein Fünftel der Patienten gab an, durch die Schmerzen eine hohe schmerzbedingte Beeinträchtigung mit starker Limitierung zu erfahren, 45 % fühlen sich gering bis mäßig limitiert und nur 35 % fühlen sich durch die Schmerzen überhaupt nicht beeinträchtigt.

Die psychische bzw. emotionale Belastung zeigten auch der HADS- und der SCL-90-R-Fragebogen. Der HADS-Fragebogen zeigte einen signifikanten Unterschied in der Anfälligkeit für Depressionen und Angststörungen zwischen den Schwannomatose-Patienten und der Kontrollgruppe. Zwar zeigten sich in der Kontrollgruppe auch grenzwertige, aber keine auffälligen Ergebnisse. Ebenso gaben bei Merker et al. (2012) etwa ein Drittel der Schwannomatose-Patienten an unter Depressionen und Angststörungen zu leiden und auch eine weitere Studie von Wang et al. (2012) zeigte, dass in einer Gruppe von NF1-, NF2- und Schwannomatose-Patienten ein geringeres Selbstwertgefühl und eine größere Neigung zu Angstzuständen und Depressionen bestand.

Der SCL-90-R-Fragebogen, der die Lebensqualität im Bezug auf die Krankheit untersucht, bestätigte diese Eigenschaft bei den Schwannomatose-Patienten. Die Skalen Somatisierung, Depression und Angstzuständen zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den Schwannomatose-Patienten und der Kontrollgruppe unabhängig von Alter und Geschlecht.

Der FPI-Fragebogen hingegen spiegelte als Instrument zur Darstellung stabiler Persönlichkeitsmerkmale im Mittel keine Tendenz zu bestimmten Charaktereigenschaften wieder, sodass eine psychosomatische Komponente unwahrscheinlich erscheint. Als Beispiel für eine Schmerz-Erkrankung, die mit bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen assoziiert ist, kann zum Beispiel die Migräne dienen. Migränepatienten zeigten sich nach Auswertung des FPI häufiger emotional labil im Vergleich zur Kontrollgruppe und auch im Vergleich zu

Patienten mit Kopfschmerzen anderer Art (Merikangas *et al.*, 1993; Merikangas, 1994). Auch bei der Fibromyalgie, die ebenfalls mit chronischen Schmerzen einhergeht, zeigt sich eine vermehrte Neigung zu Angststörungen, Vermeidungsverhalten und Somatisierung (Thieme *et al.*, 2004; Rose *et al.*, 2009; Attademo und Bernardini, 2018). Garcia-Fontanals *et al.* (2017) vermuteten, dass Patienten mit Fibromyalgie aufgrund dieser Eigenschaften, verbunden mit vermehrten pessimistischen Gedanken und geringerer Fähigkeit der Selbststeuerung eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, unter Angstzuständen und Depressionen zu leiden. Seto *et al.* zeigten, dass emotional labile Fibromyalgie-Patienten mehr unter der Krankheit leiden und eine größere Einschränkung der Lebensqualität angeben im Gegensatz zu extrovertierten und selbstbewussteren Fibromyalgie-Patienten (Seto *et al.*, 2017).

Aufgrund der Ergebnisse des FPI kann die hier untersuchte Gruppe jedoch nicht als ein psychisch labil konstituiertes Kollektiv dargestellt werden, auch wenn eine deutliche Tendenz zu Angststörungen und Depression besteht. Jedoch sollte dies an einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden. Entscheidend wäre dies für die Therapie der Patienten sowie für die Prognose. Nach den hier vorliegenden Ergebnissen lassen sich die Neigung zu Angst und Depression sowie die eingeschränkte Lebensqualität auf die chronischen Schmerzen zurückführen, sodass der Fokus der Therapie hauptsächlich auf dem Management des Schmerzes liegt.

Sollten sich in einer größeren Patientengruppe bestimmte stabile Persönlichkeitsmerkmale unabhängig von den somatischen Beschwerden nachweisen lassen, die Depressionen und Angst verstärken, sollte der Psychotherapie mehr Bedeutung zukommen, um dadurch möglicherweise auch die Prognose zu verbessern.

Zusammenfassend zeigte sich in dieser Studie eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität der Schwannomatose-Patienten, passend zu den Ergebnissen früherer Studien zur Lebensqualität bei Neurofibromatose- und Schwannomatose-Patienten (Wolkenstein *et al.*, 2001; Page *et al.*, 2006; Neary *et al.*, 2010; Merker *et al.*, 2014). Auch wenn eine psychosomatische Komponente nach den hier vorliegenden Ergebnissen unwahrscheinlich erscheint, sollte eine abschließende Aussage dazu nach Studien an einem größeren Patientenkollektiv erfolgen.

## 4.4 Quantitative Sensorische Testung

In der QST zeigten sich bei zehn der 19 Patienten pathologische Ergebnisse, die für das Vorliegen einer Polyneuropathie sprechen. Allerdings war die Verteilung auf die verschiedenen Neuropathieformen hier unsystematisch. Zur Untersuchung der kleinen unmyelinisierten C-Fasern und myelinisierten A $\delta$ -Fasern mit der Frage nach einer SFN wurden wie auch in zahlreichen vorherigen Studien die Parameter für thermische Detektionsschwellen (CDT und WDT) verwendet (Holland *et al.*, 1998; Shy *et al.*, 2003; Siao *et al.*, 2004; Lefaucheur *et al.*, 2015). Zur Beurteilung der Funktion der großen Fasern wurden die Parameter der Vibrationsschwelle und der Berührungsschwelle (VDT und MDT) (Siao *et al.*, 2004) herangezogen. Nach diesem Vorgehen lagen bei nur vier der 19 Patienten eindeutige Hinweise auf eine SFN vor.

Bei neun der 19 Patienten ließ sich allerdings keine Zuordnung zu einer SFN, LFN und MFN machen. Korrelationen zu anderen untersuchten Parametern zeigten sich nicht. Auch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe.

In der Literatur zeigt sich die QST als gutes Instrument um sensorische Defizite, vor allem der kleinen Nervenfasern, zu charakterisieren (Cruccu *et al.*, 2010), da alle sensorischen Afferenzen erfasst werden. Backonja *et al.* (2013) empfehlen die QST im klinischen Gebrauch als Screening-Methode bei Verdacht auf eine SFN oder LFN einzusetzen sowie als Kontrollinstrument für Therapieerfolge (Backonja *et al.*, 2013). Bei der QST handelt es sich um eine psychophysische Untersuchung, deren Aussagekraft stark von Untersucher und Patient abhängig ist. Aufmerksamkeit, kognitive Funktionseinschränkungen (z. B. eine Demenz oder der Einfluss von Medikamenten) und Sprachbarrieren können die Ergebnisse erheblich beeinflussen (Krumova *et al.*, 2012; Backonja *et al.*, 2013), sodass ein standardisiertes Prozedere die wichtigste Voraussetzung ist, um Fehler bei der Messung zu vermeiden (Shy *et al.*, 2003). Auch sollte bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden, dass die genaue Lokalisation der Läsion durch die QST nicht festzustellen ist. Pathologische Ergebnisse können sowohl durch periphere als auch durch zentrale Läsionen erklärt werden (Scherens *et al.*, 2009). Die thermische Hypalgesie lässt sich nur im Seitenvergleich beurteilen, da durch die festgelegte Temperaturlimitierung auf minimal 0 °C und maximal 50 °C die absolute Grenze limitiert ist (Rolke *et al.*, 2006a). Vorteile der QST sind die

Noninvasivität, die einfache Verfügbarkeit und geringe Nebenwirkungen (Backonja *et al.*, 2013). Studien zu der QST an Schwannomatose-Patienten wurden bisher nicht veröffentlicht.

Anhand der hier vorliegenden Ergebnisse kann die Hypothese, dass den Schmerzen bei der Schwannomatose eine SFN zugrunde liegt, nicht eindeutig bestätigt werden. Es zeigen sich zwar unsystematische Veränderungen, die auf eine Neuropathie hindeuten. Jedoch kann keine eindeutige Zuordnung gemacht werden. Neben den allgemein gültigen Limitationen der Methode, die durch ein standardisiertes Vorgehen umgangen worden sind, und der eingeschränkten statistischen Aussagekraft des sehr geringes Patientenkollektivs, könnte ein unsystematisches Verteilungsmuster der Symptome bzw. der Neuropathie eine Erklärung für die Ergebnisse sein. Im Rahmen des PainDetect-Fragebogens zeichneten die Patienten die Regionen ein, in denen die Schmerzen vorwiegend auftreten. Zwar zeigten sich die Schmerzen vor allem an den Extremitäten, ein gehäuftes Auftreten an Händen und Füßen, die in der QST untersucht wurden, zeigt sich hier allerdings nicht, sodass betroffene Regionen möglicherweise mit der QST nicht erfasst wurden. Auch stellten sich die betroffenen Regionen nicht unbedingt zusammenhängend dar. Die Entscheidung, die QST an Händen und Füßen zu untersuchen, wurde getroffen, da die Hypothese bestand, dass der Schmerzsymptomatik eine generalisierte SFN zugrunde liegt, auch aufgrund den im MRN generalisiert auftretenden faszikulären Läsionen, und daher auch einheitliche pathologische QST-Veränderungen erwartet wurden. In Zusammenschau der Ergebnisse sollte dies kritisch hinterfragt werden und gegebenenfalls erneute Untersuchungen in den am meisten von Symptomen betroffenen Arealen erfolgen. Sollten sich Veränderungen zeigen, könnte die QST, wie empfohlen, auch als Therapiekontrolle angewendet werden (Cruccu *et al.*, 2010; Backonja *et al.*, 2013).

Zudem lässt sich nicht mit vollständiger Sicherheit ausschließen, dass bei voroperierten Patienten iatrogene Nervenschäden die Ergebnisse QST beeinflusst haben, auch wenn dies bei der Testung berücksichtigt wurde. Da bisher auch keine Ergebnisse zur QST bei der Schwannomatose veröffentlicht worden sind, kann auch keine Aussage darüber gemacht werden, ob dieses unsystematische Verteilungsmuster typisch für die Schwannomatose ist oder ob Messfehler zu den vorliegenden Ergebnissen geführt haben bzw. der falsche Ort untersucht wurde.

Eine Studie an einer größeren, nicht voroperierten Gruppe von Schwannomatosepatienten könnte Aufschluss geben sowie gezielte Untersuchungen der betroffenen Areale.

Abschließend zeigen sich anhand der QST keine eindeutigen Hinweise auf eine SFN, jedoch müssen die Ergebnisse im Kontext von von Anamnese, Symptomen und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden (Lauria und Cazzato, 2017; Voortman *et al.*, 2017). Zudem müssen Limitationen der Methode beachtet werden, sodass eine SFN bei der Schwannomatose anhand der vorliegenden Ergebnisse zwar nicht eindeutig bestätigt wird, aber auch nicht definitiv ausgeschlossen werden kann.

#### **4.5 Laser-evozierte Potentiale**

In den gemessenen LEP zeigten sich die N2/P2 Latenzzeiten der Schwannomatose-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verkürzt. Bezüglich der Amplitude zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe. Eine Korrelation zeigte sich weder zwischen den LEP und der in einem Ganzkörper-MRT bestimmten Tumorlast noch zwischen den LEP und den faszikulären Nervenläsionen, die in einer extern durchgeführten MRN, ermittelt wurden.

Die Messung von LEP wird schon seit mehreren Jahren eingesetzt, um die Funktion nozizeptiver Wege zu untersuchen, die mit herkömmlichen elektrophysiologischen Methoden nicht dargestellt werden können (Agostino *et al.*, 2000). Laut den EFNS-Richtlinien von 2010 zur Beurteilung von neuropathischem Schmerz ist die Messung von LEP die einfachste und verlässlichste Methode, um die kleinen nozizeptiven A $\delta$ - und C-Fasern zu untersuchen (Cruccu *et al.*, 2010). Durch die LEP lassen sich die kleinen C-Fasern und A $\delta$ -Fasern aktivieren, ohne A $\beta$ -Fasern und Mechanorezeptoren zu erregen (Truini *et al.*, 2004).

In der Literatur zeigen sich bei neuropathischen Schmerzen, unabhängig davon, ob diese peripheren oder zentralen Ursprungs sind, in den meisten Studien geringere Amplituden und/oder verlängerte Latenzen der LEP oder ein kompletter Verlust der LEP (García-Larrea *et al.*, 1997; Wu *et al.*, 1999; Treede *et al.*, 2003). Bei Läsionen des peripheren Nervensystems wie zum Beispiel bei der Trigeminusneuralgie, dem Karpaltunnelsyndrom oder der Post-Herpes-Neuralgie,

zeigt sich in der Regel entweder ein kompletter Verlust der LEP oder eine reduzierte Amplitude und verlängerte Latenzzeit (Cruccu *et al.*, 2001; Truini *et al.*, 2003; Truini *et al.*, 2008; Truini *et al.*, 2009). Auch Quante *et al.* (2003; 2010) zeigten in ihren Studie, dass ein kompletter Verlust oder eine Amplitudenreduktion mit einer schlechteren Prognose einer akuten Radikulopathie korrelieren. Abwesende LEP, verringerte Amplituden oder reduzierte Latenzzeiten zeigen sich auch bei Patienten mit Diabetes mellitus, was neben der bekannten LFN eine Beteiligung der kleinen Fasern bei einer diabetischen Polyneuropathie nachweist (Agostino *et al.*, 2000; Pozzessere *et al.*, 2002; Rossi *et al.*, 2002). Asymptomatische Patienten mit einer PNP können diese Veränderungen ebenso aufweisen (Mueller *et al.*, 2010). Da auch bei Läsionen des zentralen Nervensystems (ZNS) (z. B. Syringomyelie, Hirnstammläsionen etc.) eine reduzierte Amplitude, eine verlängerte Latenzzeit oder ein totaler Verlust der LEP auftreten können, lässt sich auch hier, wie bei der QST alleine, anhand der Untersuchungsergebnisse keine Aussagen zur genauen Lokalisation der Läsion machen (Kakigi *et al.*, 1991; Treede *et al.*, 1991).

Allgemeine Limitationen der Methode sind die geringe Verfügbarkeit der notwendigen Instrumente und der relativ hohe Zeitaufwand. Zudem können visuelle und akustische Signale zusätzliche Potentiale auslösen, was eine akustische und optische Abschirmung notwendig macht. Auch zeigen sich die im LEP gemessenen späten Potentiale störanfälliger durch Aufmerksamkeitsdefizite der Patienten als frühe Potentiale. Eine gewollte Beeinflussung der Ergebnisse durch den Patienten scheint allerdings kaum möglich. Ab einem Alter von 60 Jahren zeigen sich physiologischerweise eine verringerte Amplitude und Latenzzeit, sodass eine nach Alter gematchten Kontrollgruppe notwendig ist (Treede *et al.*, 2003).

Bei den Schwannomatose-Patienten zeigen sich die in der Literatur geschilderten Veränderungen im Sinne von geringeren Amplituden und/oder verlängerten Latenzen der LEP oder einem kompletten Verlust der LEP, die bei einer Dysfunktion der kleinen A $\delta$ - und C-Fasern beschrieben werden, nicht (Agostino *et al.*, 2000; Treede *et al.*, 2003; Truini *et al.*, 2004; Cruccu *et al.*, 2010). Auch zeigten sich keine Korrelationen zwischen der Tumorlast, der Tumoranzahl und den LEP. Die N2/P2-Latenzzeiten zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe sogar signifikant verkürzt. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die A $\delta$ -Fasern

intakt sind und lediglich die C-Fasern beeinträchtigt sind (Treede *et al.*, 2003). Mittels der LEP wird vor allem die Funktion der A $\delta$ -Fasern gemessen (Valeriani *et al.*, 2012), die Funktion der C-Fasern kann mittels der N2/P2-Komponente nicht abschließend beurteilt werden (Domnick *et al.*, 2009). Um nur die Funktion der C-Fasern zu untersuchen sind spezielle Verfahren notwendig, die die Potentiale der A $\delta$ -Fasern unterdrücken, die hier nicht durchgeführt wurden (Beydoun *et al.*, 1996; E. Opsommer *et al.*, 2001; Truini *et al.*, 2004; Domnick *et al.*, 2009). Das verstärkte Signal der A $\delta$ -Fasern, das sich in der verkürzten Latenzzeit der Patientengruppe widerspiegelt, lässt sich möglicherweise durch einen gesteigerten Einsatz der A $\delta$ -Fasern durch den Verlust der C-Fasern bei der Schmerzverarbeitung erklären (Hauck *et al.*, 2007). Zudem stellen sich die Verluste oder eine Dysfunktion der einen Fasergruppe häufig durch ein verstärktes Signal der anderen Gruppe dar (Beydoun *et al.*, 1996; Domnick *et al.*, 2009). Die hier vorliegenden Ergebnisse sprechen daher eher für eine isolierte Dysfunktion der C-Fasern als Ursache der chronischen Schmerzen, bei intakten A $\delta$ -Fasern.

#### **4.6 Small Fiber Neuropathie bei der Schwannomatose**

Um der Frage weiter nachzugehen, ob der Schmerzsymptomatik bei der Schwannomatose eine SFN zugrunde liegt, muss genauer den Fragen nachgegangen werden, wie eine SFN definiert ist, wie sie diagnostiziert wird, und ob sich dies auch auf die Schwannomatose anwenden lässt. Stewart *et al.* (1992) definierten die SFN als *„eine Erkrankung der kleinen myelinisierten und unmyelinisierten Fasern, die mit Dysästhesien wie zum Beispiel Brennen und Kribbeln einhergehen. Autonome Dysfunktionen können auftreten, zudem zeigen sich in der klinischen Untersuchung eine verminderte Wahrnehmung von Temperatur und Nadelstichen. Ausschlusskriterien sind Zeichen wie Muskelschwäche und Muskelatrophie sowie ein Verlust der Propriozeption und des Vibrationsempfinden. NLG und EMG zeigen sich unverändert“*. Bis heute existiert allerdings kein einheitlicher Goldstandard zur Diagnose einer SFN (Devigili *et al.*, 2008; Voortman *et al.*, 2017).

Aufgrund des fehlenden Goldstandards liegen auch unterschiedliche Daten zu empfohlenen Untersuchungstechniken vor. Devigili *et al.* (2008) schlagen eine

Kombination aus klinischer Untersuchung, QST und Hautbiopsie vor. Die Hautbiopsie zeigte hier die höchste diagnostische Effizienz mit 88,4 %. Die QST schnitt mit 46,9 % in dieser Studie schlechter als die klinische Untersuchung (54,6 %) ab. Lefaucheur et al. (2015) empfehlen eine Kombination aus LEP, ESC und WDT als sinnvolle Diagnostik einer SFN. Die LEP zeigte sich am sensitivsten mit 87,9 %, die WDT hatte eine Sensitivität von 78,8 % und die CDT eine Sensitivität von 51,5 % bei einer definitiven SFN. Andere Untersuchungen zeigten sich hier sensitiver als die CDT und teilweise auch als die Messung der WDT (ESC 75,8 % und SSR 69,67 %). Allerdings zeigten einige Patienten hingegen auch keinerlei LEP-Veränderungen. Eine Messung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) erfolgte in der Studie von Lefaucheur et al. (2015) nicht. Zu der in dieser Arbeit verwendeten QST und LEP existieren schwankende Angaben bezüglich ihrer Aussagekraft. Voortmann et al. (2017) geben für die QST eine Sensitivität von 57-93 % an und eine Spezifität von 37-94 %. Für nozizeptiv-evozierte Potentiale zeigt sich eine Sensitivität zwischen 64-94 % und eine Spezifität von 52-94 % (Voortman *et al.*, 2017). Die großen Schwankungen sind durch unterschiedliche Einschlusskriterien in den jeweiligen Studien aufgrund der fehlenden klaren Definitionen und Empfehlungen erklärbar. Klar wird jedoch, dass eine einzige Untersuchungsmethode in einigen Fällen nicht ausreichend zur Diagnose einer SFN ist.

Die unterschiedlichen vorliegenden Daten zur diagnostischen Effizienz sollten auch bei der Interpretation der hier vorliegenden Ergebnisse der Schwannomatose-Patienten beachtet werden. Bei fehlendem Nachweis einer SFN in der hier durchgeführten QST und in der Messung der LEP lässt sich diese daher nicht ausschließen. Desweiteren ist es auch möglich, dass es sich bei der vorliegenden Neuropathie nicht nur um eine SFN handelt, sondern um eine MFN, deren Klinik und Veränderungen in der ENG sich erst mit der Zeit darstellen.

Wenn man die anfangs erwähnte Einteilung der diabetischen SFN des NEURODIAB-Expertengremiums (siehe Tabelle 4) (Tefaye *et al.*, 2010) anwendet, zeigen die Schwannomatose-Patienten zumindest wahrscheinlich eine SFN. Um die Zuordnung zu einer definitiven SFN vorzunehmen, fehlen Ergebnisse der Messung der IEFND, da die hier vorliegenden Ergebnisse der QST nicht ausreichend sind um eine definitive Diagnose zu stellen. Diese Einteilung entspricht auch den aktuellen Empfehlungen zur Diagnose einer SFN:

Diese sollte anhand von Anamnese und Symptomen, Ergebnisse elektrophysiologischer Untersuchungen und weiterer Untersuchungen, wie zum Beispiel der Hautbiopsie oder der QST, erfolgen (Lauria und Cazzato, 2017; Terkelsen *et al.*, 2017).

Eine Messung der IEFND wird zudem auch nach den EFNS-Richtlinien bei neuropathischem Schmerz neben folgenden diagnostischen Maßnahmen vorgeschlagen (Cruccu *et al.*, 2010): Um den Verlust von C-Fasern darzustellen, wird die Messung der IEFND empfohlen. LEP gelten als Mittel der Wahl, um die Funktion der A $\delta$ -Fasern darzustellen und die QST sollte genutzt werden, um evozierbare Schmerzen weiter zu charakterisieren und Therapieerfolge zu messen.

In Zusammenschau der Befunde und vor dem Hintergrund, dass keinerlei Vergleichsdaten zu Schwannomatose-Patienten vorliegen, kann somit abschließend gesagt werden, dass anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse von QST und LEP sich eine Dysfunktion der A $\delta$ -Fasern und C-Fasern nicht eindeutig bestätigt. Jedoch wird die Hypothese anhand von Anamnese, Symptomen und den Ergebnissen der Fragebögen eindeutig bestätigt, sodass vor dem Hintergrund der teilweise eingeschränkten diagnostischen Effizienz bei der Diagnose einer SFN und der Limitationen der Methoden eine Neuropathie im Sinne einer SFN nicht ausgeschlossen werden kann.

In dieser Patientengruppe sollte daher, wie in den EFNS-Leitlinien (Cruccu *et al.*, 2010) empfohlen, ergänzend eine Hautbiopsie mit Messung der intraepidermalen Nervenfaserdichte erfolgen. Die Hautbiopsie hat sich mittlerweile als gängige Untersuchungsmethode bei Verdacht auf eine SFN etabliert (Devigili *et al.*, 2008; Chan und Wilder-Smith, 2016). In verschiedenen Studien lagen die Sensitivität und die Spezitivität der Methode bei etwa 80 % (Devigili *et al.*, 2008; Hovaguimian und Gibbons, 2011). Mittels Hellfeld- oder Immunfluoreszenzmikroskopie wird die Dichte der intraepidermalen kleinen A $\delta$ - und C-Fasern analysiert (Lauria *et al.*, 2010b; Provitera *et al.*, 2016). Zur Unterscheidung zwischen einer längenabhängigen und einer längenunabhängigen Form können Hautbiopsien von verschiedenen Entnahmestellen verglichen werden (Üceyler und Sommer, 2013). Eine reduzierte Nervenfaserdichte in der Patientengruppe der vorliegenden Untersuchung könnte den Verdacht einer SFN bestätigen. Sollte diese Hypothese

mittels Hautbiopsie validiert werden, hätte dies auch Konsequenzen für die Therapie von Schwannomatose-Patienten.

Auch sollte der bereits erwähnten MRN (Bäumer *et al.*, 2013) als diagnostisches Mittel weiter nachgegangen werden. Wie eingangs erwähnt, wurde sie bei der hier untersuchten Patientengruppe angewendet. Bisher unveröffentlichte Daten zeigten auch hier, wie bereits von Farschtschi *et al.* (2016) nachgewiesen, bei einer kleinen Gruppe von Schwannomatosepatienten intrafaszikuläre Nervenläsionen, die sich auch in nicht betroffenen Extremitäten darstellen.

Bisher existieren keine einheitlichen Therapieempfehlungen für die Schwannomatose. Neben der operativen Therapie empfehlen Plotkin *et al.* (2013) bei neuropathischen Schmerzen diese auch nach den Therapieempfehlungen für neuropathischen Schmerz mit Co-Analgetika zu therapieren.

Aus der Patientengruppe der vorliegenden Studie erhielten 19 der 21 Patienten eine Operation zur Tumorentfernung, einzelnen Patienten wurden bis zu 16 Tumoren entfernt. Ein Großteil der Patienten gab an, dass sich die Symptome danach gebessert hatten. Allerdings traten bei sechs Patienten auch neue Symptome auf wie Schmerz oder sensorische Defizite. Es gibt Hypothesen, dass durch Operationen Schmerzen über die Freisetzung von Zytokinen verstärkt werden können (Plotkin *et al.*, 2013). Nur drei der Patienten aus dieser Gruppe nahmen zum Untersuchungszeitpunkt Gabapentin oder Pregabalin ein, weitere drei hatten diese aufgrund von Nebenwirkungen oder wegen Wirkungslosigkeit in der Vergangenheit abgesetzt. Ein weiterer erhielt Antidepressiva. 16 der 21 Patienten behandelten ihre Schmerzen mit NSAR oder Opioiden. Dies zeigt, dass bei einigen Patienten noch nicht alle Möglichkeiten einer suffizienten Schmerztherapie ausgeschöpft sind. Der Nachweis einer SFN würde diese Therapieempfehlungen weiter stärken. Die Therapieempfehlungen bei neuropathischem Schmerz sollten vermehrt in die medikamentöse Therapieplanung einbezogen werden. Anhand von Begleiterkrankungen, Nebenwirkungen und Vormedikationen sollten Medikamente gewählt und vorsichtig ausdosiert werden, um Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten und die Compliance zu fördern. Eine operative Therapie der Schwannome sollte noch kritischer hinterfragt werden, sollte die einzige Indikation zur Operation der Schmerz sein, da in diesem Fall davon auszugehen ist, dass dieser durch eine Schädigung der kleinen A $\delta$ -

und C-Fasern entsteht und nicht durch die Schwannome selbst. Weitere Studien zu therapeutischen Möglichkeiten und deren Therapieerfolg sind dazu notwendig. Die endgültige Bestätigung einer SFN bei der Schwannomatose hätte auch Auswirkungen auf die Entwicklung eines diagnostischen Standards für die Schwannomatose. Auch beim Verdacht auf ein sporadisches Schwannom erscheint es für die Therapieplanung durchaus sinnvoll, ein Syndrom wie die Schwannomatose als ursächliche Erkrankung auszuschließen oder bestätigen zu können.

#### **4.7 Neuropathie bei Neurofibromatose Typ 1 und 2**

Bei der NF1 und NF2 treten ebenfalls Polyneuropathien auf. Es wird dabei zwischen einer tumorabhängigen, bei der neuropathische Symptome durch Kompression durch Tumoren entstehen, und einer tumorunabhängigen Form unterschieden (Schulz *et al.*, 2018). Die tumorunabhängige Form ist bei der NF1 sehr selten und zeigt sich nur bei 1,3 % der NF1-Patienten. Typische Symptome sind sensorische Defizite (Freitas *et al.*, 2013). Schmerzen treten allerdings nur bei etwa einem Drittel der betroffenen Patienten auf (Schulz *et al.*, 2018). Beschrieben wird meist eine längenabhängige, sensomotorische Polyneuropathie (Ferner *et al.*, 2004). NF1-Patienten mit einer Neuropathie entwickeln laut Drouet *et al.* (2004) häufiger maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST), wodurch eine Diagnosestellung noch relevanter wird. Neurophysiologisch zeigen sich axonale und demyelinisierende Formen (Drouet *et al.*, 2004; Ferner *et al.*, 2004). Im Gegensatz zur Schwannomatose und zur NF2 zeigte sich bisher bei Patienten mit einer Neuropathie und einer NF1 keine intraneuralen Mikroläsionen (Schulz *et al.*, 2018). Bei der tumorunabhängigen Form kommen herkömmliche Analgetika und Co-Analgetika zum Einsatz. Zudem gibt es Erkenntnisse, dass MEK-Inhibitoren und mTOR-Inhibitoren Schmerzen reduzieren können, indem sie in den Tumormetabolismus eingreifen (Hua *et al.*, 2014; Dombi *et al.*, 2016). Bei der NF2 liegen die Angaben zur Häufigkeit der tumorunabhängigen Neuropathien zwischen 6% und 67 %. Es handelt sich um eine distal-betonte, symmetrische Form (Evans *et al.*, 1997; Sperfeld *et al.*, 2002). Muskelatrophie, Areflexie und Muskelschwäche sind typische Symptome der NF2-assoziierten Form, Schmerzen treten eher seltener auf (Hagel *et al.*, 2002). Neuropathologisch

gibt es Zeichen einer Axonopathie sowie einer Myelinopathie. Betroffen sind sowohl große myelinisierte Nervenfasern als auch kleine unmyelinisierte Fasern (Sperfeld *et al.*, 2002; Kuo *et al.*, 2010). Hochauflösende Ultraschalluntersuchungen und die MRN zeigen faszikuläre Vergrößerungen, sodass diese Methoden schon frühzeitig Hinweise auf Nervenschäden geben können (Farschtschi *et al.*, 2016). Zudem zeigen Studien Mikroläsionen, die sich MR-neurographisch in betroffenen Nerven zeigen und mit der Schwere der Symptome korrelieren (Bäumer *et al.*, 2013). Diese Korrelation besteht bei der Schwannomatose nicht, obwohl sich auch hier die intrafaszikulären Nervenläsionen darstellen lassen (Bäumer *et al.*, 2013). Die wichtigsten Therapiepfiler der Neuropathie NF2 sind physisches Training, Physiotherapie und die Tumorresektion. Wie auch bei der Schwannomatose gibt es Studien über den Einsatz von Anti-VEGF-Antikörpern bei einer schmerzhaften Neuropathie, die einen positiven Effekt auf die Nerven und die Symptome zeigten (Gao *et al.*, 2015).

Sowohl bei der NF2 als auch bei der Schwannomatose ist die genaue Bedeutung der intrafaszikulären Läsionen noch nicht ausreichend geklärt. Auch der Pathomechanismus der Entstehung der tumorunabhängigen Neuropathie scheint bei allen drei Formen noch nicht hinreichend geklärt, so auch, welcher Zusammenhang zum Tumorwachstum besteht (Schulz *et al.*, 2018). Da sowohl Schmerzen als auch Folgen der NF2-assoziierten PNP, wie Muskelschwäche, bedeutende Auswirkungen auf die Lebensqualität und die psychische Verfassung der Patienten haben, sollten hier weitere Untersuchungen erfolgen, um die Therapie zu optimieren.

## Zusammenfassung

Gegenstand dieser Arbeit ist die chronische Schmerzsymptomatik bei der Schwannomatose, die als dritte Entität dem Neurofibromatose-Formenkreis zuzuordnen ist.

Untersucht wurden 21 Patienten mit einer klinisch gesicherten Schwannomatose, die an die Neurofibromatose-Ambulanz des Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg angegliedert sind. Anhand von Fragebögen, der Quantitativ Sensorischen Testung (QST) und der Messung von Laser-evozierten Potentialen (LEP) wurde der Frage nachgegangen, ob eine Small Fiber Neuropathie (SFN) ursächlich für die Schmerzen ist. Zudem erfolgte eine genauere Charakterisierung der chronischen Schmerzsymptomatik und es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang mit bestimmten Charaktereigenschaften besteht und ob sich die Schmerzsymptomatik auf die Lebensqualität und die Persönlichkeit auswirkt.

Anhand von Anamnese und den Ergebnissen der Fragebögen scheint sowohl eine neuropathische Komponente als auch eine SFN als Ursache der chronischen Schmerzen wahrscheinlich. Die Ergebnisse der QST weisen zwar auf eine neuropathische Komponente hin, jedoch zeigt sich nicht das typische, zu erwartende Muster einer SFN mit einer Dysfunktion der A $\delta$ -Fasern und C-Fasern. Die LEP gibt Hinweise auf eine Dysfunktion der C-Fasern bei intakten A $\delta$ -Fasern. Um die Hypothese einer SFN als Ursache der Schmerzen bei der Schwannomatose zu bestätigen, sollten sich an diese Studie weitere Untersuchungen anschließen. Die Hautbiopsie zur Messung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD), wie von Üceyler et al. (2013) empfohlen, nimmt dabei einen besonderen Stellenwert ein.

Es zeigt sich zudem, dass in der Patientengruppe die Lebensqualität aufgrund der schwer zu behandelnden chronischen Schmerzen reduziert ist. Auch fällt eine Neigung zu Depression und Angststörungen in der Patientengruppe auf. Bestimmte stabile Charaktereigenschaften zeigen sich hingegen nicht, sodass eine psychosomatische Komponente, die mit chronischen Schmerzen einhergeht, eher unwahrscheinlich ist.

Bei beinahe allen Patienten waren in der Vergangenheit Tumoren reseziert worden, eine vollständige Schmerzfreiheit wurde dadurch meist nicht erreicht. Auch durch Analgetika wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Opiode oder

Co-Analgetika wie Gabapentin und Pregabalin ließ sich oft keine vollständige Schmerzfreiheit erreichen.

Diese Tatsache sowie die durch chronische Schmerzen eingeschränkte Lebensqualität und eine Neigung zu Depression und Angststörungen unterstreichen die Relevanz dieser Arbeit. Ein besseres Verständnis des Pathomechanismus der Schmerzen sowie ein einheitlicher Algorithmus zur Diagnosesicherung ist entscheidend für die Entwicklung einer optimalen Therapie der Schmerzen und deren Folgen.

## Summary

The characterization of a chronic pain syndrom in schwannomatosis, a neurofibromatosis-spectrum disorder, is subject of this thesis.

21 patients oft the Neurofibromatosis Outpatient Clinic of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf with the clinical diagnosis of schwannomatosis were included in this study. Questionnaires, Quantitative Sensory Testing (QST) and Laser-evoked Potentials (LEP) were used to investigate if a schwannomatosis-associated small fiber neuropathy may cause the pain. Additionally, it was analyzed if the chronic pain has an effect on the quality of life and the personality of patients with schwannomatosis.

The results of the pain-questionnaires and the medical history of the patients indicate an underlying chronic neuropathic pain syndrome and possibly also a small fiber neuropathy.

Although QST results showed a neuropathic component, QST did not detect signs of a small fiber neuropathy. LEP showed signs of an isolated dysfunction of the C-fibers. To confirm a schwannomatosis-associated small fiber neuropathy further investigations, for example a skin biopsy to determine intra-epidermal nerve fiber density (IENFD) (Üceyler *et al.*, 2013), need to be performed.

Questionnaires did also show that chronic pain has a significant impact on quality of life in patients with schwannomatosis and that the risk for depression and anxiety is increased. A psychosomatic origin of the pain seems implausible, since specific personality traits couldn't be found.

Neather surgical resection of the schwannomas nor analgesic agents like non-steroidal anti-inflammatory drugs, opioids or co-analgesics like gabapentin or pregabalin provided complete freedom from pain.

Chronic pain, the decreased quality of life and the overrepresented tendency of developing depression and anxiety point out the relevance of this work. A better understanding of the pathomechanism and a diagnosis algorithm is crucial to improve therapy of the chronic pain and its consequences with an effective pain treatment protocol.

# Anhang

## Anhang 1

<b>Screening-Bogen für gesunde Probanden</b> (ausgefüllt durch den Untersucher am: _____)		
<b>Kriterienkatalog für gesunde Probanden</b> * Wenn eine der folgenden Fragen mit „ja“ beantwortet wird, kann der Proband nicht als gesunder Proband in die Studie aufgenommen werden. # Wenn eine dieser Fragen mit „ja“ beantwortet wurde, kann der Einschluss in die Studie entsprechend verschoben werden.		
	<b>ja*</b>	<b>nein</b>
1. Proband/in < 18 Jahre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Fehlende Einverständniserklärung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Unzureichende Deutschkenntnisse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Derzeit bestehen Schmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.a Wenn ja, wo? Seit wann?		
5. Schmerzen innerhalb der vergangenen 14 Tage ,	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.a Wenn ja, wo? Seit wann?		
6. Anamnestisch schwerwiegende internistische Erkrankung (z.B. Diabetes mellitus, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Gefäßkrankungen, Schilddrüsenunter-/überfunktion, Bluthochdruck etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Anamnestisch chronische Hauterkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Anamnestisch zentrale neurologische Erkrankung (z.B. Apoplex, Multiple Sklerose, Morbus Parkinson)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Anamnestisch Polyneuropathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Periphere Nervenläsion in den Messarealen (Hände und Füße); z.B. nach Unfall oder Operation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Anamnestisch Radikulopathie (= Schmerz durch Reizung von Nervenwurzeln, z.B. bei Bandscheibenvorfall) mit dauerhaften Schmerzen (in den letzten 3 Monaten)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Anamnestisch dauerhafte lokale Rückenschmerzen (in den letzten 3 Monaten an > 5 Tagen/Monat)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.a wenn ja, wo? Seit wann?		
13. Anamnestisch manifeste psychiatrische Erkrankung (z.B. Depression)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Anamnestisch Migräne (mindestens 1 Attacke in den letzten 24 Monaten)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Anamnestisch wiederkehrende Kopfschmerzen (in den letzten 3 Monaten an > 5 Tagen/Monat) stark , nein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Einnahme von Analgetika (incl. PCM, ASS, weitere NSAID etc.) in den vergangenen 14 Tagen #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Einnahme von Triptanen in den vergangenen 24 Monaten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Einnahme von Psychopharmaka in den vergangenen 3 Monaten (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika, Beruhigungs-/ schlaffördernde Mittel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Jegliche regelmäßige Medikation, einschließlich Johanniskraut oder andere Psychostimulantien (außer Kontrazeptive)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Einnahme von verschreibungspflichtige oder nicht-verschreibungspflichtige Medikamente (außer Kontrazeptiva) in den letzten 7 Tagen oder 5 HWZ (was immer länger ist) vor Einschluss in die aktuelle Studie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.a Wenn ja, was?		
21. ASR erloschen oder im Seitenvergleich pathologisch abgeschwächt oder gesteigert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Vibrationsempfinden <5/8 (bzw. < 4/8 bei > 60 J.) am Malleolus med. bds.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Missbrauch von Alkohol oder Medikamenten/Drogen in der Anamnese (entsprechend der DSM IV Kriterien)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Teilnahme an einer Medikamentenstudie <30 Tage vor Einschluss in die aktuelle Studie #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

25. Jetlag / unregelmäßige Arbeitszeiten / Schlafentzug in den letzten 3 Tagen #	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Veränderte Intensität der körperlichen Aktivität, z.B. Beginn eines Trainings in der letzten Woche vor Einschluss in der aktuellen Studie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Wurden Ihnen schon einmal Krampfadern entfernt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Anhang 2

**Tabelle 10:** Basischarakteristika der Patienten.

Pat_ID	Geschlecht	Alter	Familienname	Schmerz	Durchschnittlicher Schmerz	Symptome					Sensibilitätsstörungen	Lokation	Tumormasse	Intermediäre Läsionen/Mikroläsionen	QST Hände/Füße	LEP	MRN	Fragebögen
1	1	65	1	1	7	1	4			3	3	1	6	0/1	1/1	1	1	1
2	0	38	0	1	3	1				3	2	2	10	0/2	1/0	0	1	1
3	0	53	0	1	8	1				3	4	1	2	0/3	1/1	0	1	1
4	1	66	0	1	3	1				3	4	5	15	0/3	1/1	1	1	1
5	0	52	0	1	8	1				3	4	1	5	30/4	1/1	1	1	1
6	0	61	0	1	5	4		1		3	4	2	4	5/1	1/1	1	1	1
7	1	80	0	1	0	4		1		3	4	6	5	2/1	1/1	1	1	1
8	0	46	0	1	1	1					0	2	5	0/3	1/1	1	1	1
9	0	56	0	1	3	1				3	4	1	5	0/1	1/1	1	1	1
10	1	56	0	1	5	1			2	3	4	5	13	7/4	1/1	1	1	0

Pat_ID	Geschlecht	Alter	Familienanamne	Schmerz	Durchschnittlicher Schmerz	Symptome					Sensibilitätsstörungen	Lokation	Tumormasse	Intermediäre Läsionen/Mikroläsionen	QST Hände/Füße	LEP	MRN	Fragebögen
11	0	41	0	1	10	1				4	0	6	5	-	1/1	1	0	1
12	1	64	0	1	1	1				3	2	1	8	-	1/1	1	0	1
13	1	42	1	1	1	1				3	4	1	3	0/1	1/1	1	1	1
14	0	46	0	1	3	1	3			3	2	5	61	-	1/1	1	0	1
15	1	57	0	1	5	2	4	1			0	5	25	0/1	1/1	1	1	1
16	1	47	0	1	1	4		1			0	1	3	1/3	1/1	1	1	1
17	1	56	0	1	0	1					0	5	8	5/2	1/1	1	1	1
18	1	73	1	1	7	1				3	4	3	5	0/3	1/1	1	1	1
19	0	60	0	1	8	1	4			3	1	5	33	0/3	1/1	1	1	1
20	0	49	0	1	5	4		1			0	1	3	0/0	1/1	1	1	1
21	0	65	0	1	1	1	4			3	1	1	-	-	-	-	-	1

**Geschlecht** 0: weiblich; 1: männlich; **Alter** zum Untersuchungszeitpunkt; **Familienanamnese** 1: positiv; 0: negativ; **Schmerz** 0: nein 1: ja; **Durchschnittlicher Schmerz** in den letzte 4 Wochen anhand einer NRS von 0-10; **Symptome** 1: Schmerz; 2: Schwäche; 3: Sensibilitätsverlust; 4: Wachstum; 5: andere ; Fett gedruckt ist das erste Symptom; **Sensibilitätsstörungen** 0: keine; 1: Parästhesien; 2: Taubheitsgefühle; 3: nicht genauer beschrieben; 4: Parästhesien und Taubheitsgefühle; **Lokation** der Tumoren 1: peripher; 2: segmental; 3: cerebral; 4: spinal; 5: spinal und peripher; 6: cerebral, peripher und spinal. **Tumormasse**: Anzahl der Schwannome, die im wbMRI gezählt wurden; **Intermediäre Läsionen**: Anzahl der intermediären Läsionen im hr-MRN; **Mikroläsionen** 0: keine; 1: einzelne; 2: einige; 3: zahlreiche; 4: komplett durchsetzt; **QST, LEP, MRN, Fragebögen** 0: nicht durchgeführt; 1: durchgeführt

## Quellenangaben

Adani, R., Baccarani, A., Guidi, E. and Tarallo, L. (2008) 'Schwannomas of the upper extremity: diagnosis and treatment', *La Chirurgia degli organi di movimento*, 92(2), pp. 85–88. doi: 10.1007/s12306-008-0049-0.

Agostino, R., Cruccu, G., Romaniello, A., Innocenti, P., Inghilleri, M. and Manfredi, M. (2000) 'Dysfunction of small myelinated afferents in diabetic polyneuropathy , as assessed by laser evoked potentials', *Clinical Neurophysiology*, 111, pp. 270–276.

Ahlawat, S., Blakeley, J., Montgomery, E., Subramaniam, R. M., Belzberg, A. and Fayad, L. M. (2013) 'Schwannoma in neurofibromatosis type 1: A pitfall for detecting malignancy by metabolic imaging', *Skeletal Radiology*, 42, pp. 1317–1322. doi: 10.1007/s00256-013-1626-3.

Antinheimo, J., Sankila, R., Carpén, O., Pukkala, E., Sainio, M. and Jääskeläinen, J. (2000) 'Population-based analysis of sporadic and type 2 neurofibromatosis-associated meningiomas and schwannomas.', *Neurology*, 54(1), pp. 71–76. doi: 10.1212/WNL.54.1.71.

Attademo, L. and Bernardini, F. (2018) 'Prevalence of personality disorders in patients with fibromyalgia: a brief review', *Primary Health Care Research and Development*, 19, pp. 523–528. doi: 10.1017/S1463423617000871.

Attal, N., Cruccu, G., Baron, R., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S. and Nurmikko, T. (2010) 'EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision', *European Journal of Neurology*, 17(9), pp. 1113–1123. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.

Bacci, C., Sestini, R., Provenzano, A., Paganini, I., Mancini, I., Porfirio, B., Vivarelli, R., Genuardi, M. and Papi, L. (2010) 'Schwannomatosis associated with multiple meningiomas due to a familial SMARCB1 mutation', *Neurogenetics*, 11(1), pp. 73–80. doi: 10.1007/s10048-009-0204-2.

Backonja, M., Attal, N., Baron, R., Bouhassira, D., Drangholt, M., Dyck, P. J., Edwards, R. R., Freeman, R., Gracely, R., Haanpaa, M. H., Hansson, P., Hatem, S. M., Krumova, E. K., Jensen, T. S., Maier, C., Mick, G., Rice, A. S., Rolke, R.,

Treede, R.-D., Serra, J., Toelle, T., Tugnoli, V., Walk, D., Walalce, M. S., Ware, M., Yarnitsky, D. and Ziegler, D. (2013) 'Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders : NeuPSIG consensus', *Pain*, 154(April), pp. 1807–1819. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.047.

Baser, M. E., Friedman, J. M., Joe, H., Shenton, A., Wallace, A. J., Ramsden, R. T. and Evans, D. G. R. (2011) 'Empirical development of improved diagnostic criteria for neurofibromatosis 2', *Genetics in Medicine*, 13(6), pp. 576–581. doi: 10.1097/GIM.0b013e318211faa9.

Basler, H. D., Herda, C. and Scharfenstein, A. (2003) *Marburger Fragebogen zum habituellen Wohlbefinden*. Edited by S. 212-215 Schumacher, J., Klaiberg, A., Brähler, E.: Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Hofgrebe, Göttingen.

Bäumer, P., Mautner, V. F., Bäumer, T., Schuhmann, M. U., Tatagiba, M., Heiland, S., Kaestel, T., Bendszus, M. and Pham, M. (2013) 'Accumulation of non-compressive fascicular lesions underlies NF2 polyneuropathy', *Journal of Neurology*, 260, pp. 38–46. doi: 10.1007/s00415-012-6581-8.

Beydoun, A., Dyke, D. B. S., Morrow, T. J. and Casey, K. L. (1996) 'Topical capsaicin selectively attenuates heat pain and A  $\delta$  fiber-mediated laser-evoked potentials', 65, pp. 189–196. doi: 10.1016/0304-3959(95)00161-1.

Biegel, J. A., Zhou, J. Y., Rorke, L. B., Stenstrom, C., Wainwright, L. M. and Fogelgren, B. (1999) 'Germ-Line and Acquired Mutations of INI1 in Atypical Teratoid and Rhabdoid Tumors', *Cancer Research*, 59(1), pp. 74–79.

Bjelland, I., Dahl, A. A., Tangen, T. and Neckelmann, D. (2002) 'The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale An updated literature review', *Journal of Psychosomatic Research*, 52, pp. 69–77.

Blakeley, J., Schreck, K. C., Evans, D. G., Korf, B. R., Zagzag, D., Karajannis, M. A., Bergner, A. L. and Belzberg, A. J. (2014) 'Clinical response to Bevacizumab in Schwannomatosis', *Neurology*, 83, pp. 1986–1988.

Boyd, C., Smith, M. J., Kluwe, L., Balogh, A., MacCollin, M. and Plotkin, S. R. (2008) 'Alterations in the SMARCB1 (INI1) tumor suppressor gene in familial schwannomatosis', *Clinical Genetics*, 74(4), pp. 358–366. doi: 10.1111/j.1399-

0004.2008.01060.x.

Bucher, F., Schneider, C., Blau, T., Cursiefen, C., Fink, G. R., Lehmann, H. C. and Heindl, L. M. (2015) 'Small-Fiber Neuropathy Is Associated With Corneal Nerve Microscopy Study', *Cornea*, 34(9), pp. 1–6.

Bullinger, M., Kirchberger, I. and Ware, J. (1995) 'Der deutsche SF-36 Health Survey', *Zeitung für Gesundheitswissenschaften*, 3(1), pp. 21–36.

Cai, W., Kassarijan, A., Bredella, M. A., Harris, G. J., Yoshida, H., Mautner, V. F., Wenzel, R. and Plotkin, S. R. (2009) 'Tumor Burden in Patients with Neurofibromatosis Types 1 and 2 and Schwannomatosis: Determination on Whole-Body MR Images.', *Radiology*, 250(3), pp. 665–673. doi: 10.1148/radiol.2503080700.

Carney, J. A., Gordon, H., Carpenter, P. C., Shenoy, B. V. and Go, V. L. W. (1990) 'The Complex of Myxomas, Spotty Pigmentation and Endocrine Overactivity', *Medicine*, 64(4), pp. 270–283. doi: 10.1016/0002-9149(90)90312-O.

Carter, J. M., O'Hara, C., Dundas, G., Gilchrist, D., Collins, M. S., Eaton, K., Judkins, A. R., Biegel, J. A. and Folpe, A. L. (2012) 'Epithelioid Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor Arising in a Schwannoma, in a Patient With "Neuroblastoma-like" Schwannomatosis and a Novel Germline SMARCB1 Mutation', *The American Journal of Surgical Pathology*, 36(1), pp. 154–160. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182380802.

Casanova-Molla, J., Grau-Junyent, J. M., Morales, M. and Valls-Solé, J. (2011) 'On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies', *Pain. International Association for the Study of Pain*, 152(2), pp. 410–418. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.012.

Castellanos, E., Bielsa, I., Carrato, C., Rosas, I., Solanes, A., Hostalot, C., Amilibia, E., Prades, J., Roca-Ribas, F., Lázaro, C., Blanco, I. and Serra, E. (2015) 'Segmental neurofibromatosis type 2: Discriminating two hit from four hit in a patient presenting multiple schwannomas confined to one limb', *BMC Medical Genomics*, 8(1), pp. 4–9. doi: 10.1186/s12920-015-0076-2.

Chan, A. C. Y. and Wilder-Smith, E. P. (2016) 'Small Fiber Neuropathy: Getting

bigger!', *Muscle & Nerve*, May 2016, pp. 671–682. doi: 10.1002/mus.25082.

Christiaans, I., Kenter, S. B., Brink, H. C., van Os, T. a M., Baas, F., van den Munckhof, P., Kidd, a M. J. and Hulsebos, T. J. M. (2011) 'Germline SMARCB1 mutation and somatic NF2 mutations in familial multiple meningiomas', *Journal of Medical Genetics*, 48(2), pp. 93–97. doi: 10.1136/jmg.2010.082420.

Cruccu, G., Leandri, M., Lannetti, G. D., Mascia, A., Romaniello, A., Truini, A., Galeotti, F. and Manfredi, M. (2001) 'Small-fiber dysfunction in trigeminal neuralgia Carbamazepine effect on laser-evoked potentials', *Neurology*, 56, pp. 1722–1727.

Cruccu, G., Sommer, C., Anand, P., Attal, N., Baron, R., Garcia-Larrea, L., Haanpaa, M., Jensen, T. S., Serra, J. and Treede, R.-D. (2010) 'EFNS guidelines on neuropathic pain assessment : revised 2009', *European Journal of Neurology*, 17, pp. 1010–1018. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x.

Dabby, R., Gilad, R., Sadeh, M., Lampl, Y. and Watemberg, N. (2006) 'Acute steroid responsive small-fiber sensory neuropathy : a new entity ?', *Journal of the Peripheral Nervous System*, 11, pp. 47–52.

Daousi, C., MacFarlane, I. A., Woodward, A., Nurmikot, T. J., Bundred, P. E. and Benbow, S. J. (2004) 'Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: A controlled comparison of people with and without diabetes', *Diabetic Medicine*, 21, pp. 976–982. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01271.x.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012) 'Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie', Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Federführend Prof. Dr. Dieter Heuß, E. (eds) *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stand 09/2, pp. 1–17.

Devigili, G., Tugnoli, V., Penza, P., Camozzi, F., Lombardi, R., Melli, G., Broglio, L., Granieri, E. and Lauria, G. (2008) 'The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology', *Brain*, 131(7), pp. 1912–1925. doi: 10.1093/brain/awn093.

Dhamija, R., Plotkin, S., Asthagiri, A., Messiaen, L. and Babovic-Vuksanovic, D. (2018) 'Schwannomatosis', *Gene Review*.

Dombi, E., Baldwin, A., Marcus, L. J., Fisher, M. J., Weiss, B., Kim, A., Whitcomb, P., Martin, S., Aschbacher-Smith, L. E., Tilat A. Rizvi, ., Wu, J. M., Ershler, R.,

Wolters, P., Therrien, J., Glod, J., Belasco, J. B., Schorry, E., Brofferio, A., Starosta, A. J., Gillespie, A., Doyle, A. L., Ratner, N. and Widemann, B. C. (2016) 'Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas', *New England Journal*, 375(26), pp. 2550–2560. doi: 10.1056/NEJMoa1605943.Activity.

Domnick, C., Hauck, M., Casey, K. L., Engel, A. K. and Lorenz, J. (2009) 'C- fiber-related EEG-oscillations induced by laser radiant heat stimulation of capsaicin-treated skin', *Journal of Pain Research*, 2, pp. 49–56.

Drouet, A., Wolkenstein, P., Lefaucheur, J.-P., Pinson, S., Combemale, P., Gherardi, R. K., Brugières, P., Salama, J., Ehre, P., Decq, P. and Créange, A. (2004) 'Neurofibromatosis 1-associated neuropathies : a reappraisal', *Brain*, 127(9), pp. 1993–2009. doi: 10.1093/brain/awh234.

Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Backonja, M., Farrar, J. T., Finnerup, N. B., Jensen, T. S., Kalso, E. A., Loeser, J. D., Miaskowski, C., Nurmikko, T. J., Portenoy, R. K., Rice, A. S. C., Stacey, B. R., Treede, R. D., Turk, D. C. and Wallace, M. S. (2007) 'Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations', *Pain*, 132(3), pp. 237–251. doi: 10.1016/j.pain.2007.08.033.

Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Audette, J., Baron, R., Gourlay, G. K., Haanpaa, M. L., Kent, J., Krane, E., LeBel, A., Levy, R., Mackey, S., Mayer, J., Miaskowski, C., Raja, S., Rice, A., Schmader, K., Stacey, B., Stanos, S., Treede, R., Turk, D., Walco, G. and Wells, C. (2010) 'Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update', *Mayo Clinic Proceedings*, 85(3), pp. S3–S14. doi: <http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2009.0649>.

E. Opsommer, T. Weiss, L. Plaghki, W. H. M. (2001) 'Dipole analysis of ultralate (C-fibres) evoked potentials after laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in humans', *Neurosci. Lett.* 298 (2001) 41–44, 298, pp. 41–44.

Eaton, K. W., Tooke, L. S., Wainwright, L. M., Judkins, A. R. and Biegel, J. A. (2011) 'Spectrum of SMARCB1/INI1 Mutations in Familial and Sporadic Rhabdoid Tumors', *Pediatric Blood Cancer*, 56(1), pp. 7–15. doi: 10.1002/pbc.22831.

Espiard, S. and Bertherat, J. (2013) 'Carney complex', *Frontiers of Hormone*

*Research*, 41, pp. 50–62. doi: 10.1159/000345669.

Evans, D. G., Mason, S., Huson, S. M., Ponder, M., Harding, A. E. and Strachan, T. (1997) 'Spinal and cutaneous schwannomatosis is a variant form of type 2 neurofibromatosis: a clinical and molecular study.', *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 62(4), pp. 361–366. doi: 10.1136/jnnp.62.4.361.

Evans, D. G., Baser, M. E., McGaughan, J., Sharif, S., Howard, E. and Moran, A. (2002) 'Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1', *J Med Genet*, 39(05), pp. 311–314.

Evans, D. G. R., Birch, J. M., Ramsden, R. T., Sharif, S. and Baser, M. E. (2006) 'Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes', *J Med Genet*, 43, pp. 289–295. doi: 10.1136/jmg.2005.036319.

Evans, D., Ramsden, R., Shenton, A., Gokhale, C., Bowers, N., Huson, S., Pichert, G. and Wallace, A. (2007) 'Mosaicism in neurofibromatosis type 2: an update of risk based on uni/bilaterality of vestibular schwannoma at presentation and sensitive mutation analysis including multiple ligation-dependent probe amplification. J', *Med Genet*, 44, pp. 424–428. doi: doi:10.1136/jmg.2006.047753.

Evans, D. G. R., Huson, S. M. and Birch, J. M. (2012) 'Malignant peripheral nerve sheath tumours in inherited disease', *Clinical Sarcoma Research*. *Clinical Sarcoma Research*, 2(1), p. 17. doi: 10.1186/2045-3329-2-17.

Evans, D. G. R., Salvador, H., Chang, V. Y., Erez, A., Voss, S. D., Schneider, K. W., Scott, H. S., Plon, S. E. and Tabori, U. (2017) 'Cancer and central nervous system tumor surveillance in pediatric neurofibromatosis 1', *Clinical Cancer Research*, 23(12), pp. e46–e53. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0589.

Evans, D. G., Bowers, N. L., Tobi, S., Hartley, C., Wallace, A. J., King, A. T., Lloyd, S. K. W., Rutherford, S. A., Hammerbeck-ward, C., Pathmanaban, O. N., Freeman, S. R., Ealing, J., Kellett, M., Laitt, R., Thomas, O., Halliday, D., Ferner, R., Taylor, A., Duff, C., Harkness, E. F. and Smith, M. J. (2018) 'Schwannomatosis : a genetic and epidemiological study', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 0, pp. 1–5. doi: 10.1136/jnnp-2018-318538.

Fahrenberg, J., Hampel, R. and Selg, H. (1984) *Das Freiburger*

*Persönlichkeitsinventar Rezidierte Fassung FPI-R und teilweise geänderte Fassung FPI-A1 Handanweisung.* 4. rez. Au. Verlag für Psychologie Dr. C. J. Hofgrebe.

Farschtschi, S., Mautner, V.-F., Pham, M., Nguyen, R., Kehrer-Sawatzki, H., Hutter, S., Friedrich, R. E., Schulz, A., Morrison, H., Jones, D. T. W., Bendszus, M. and Bäumer, P. (2016) 'Multifocal Nerve Lesions and LZTR1 Germline Mutations in Segmental Schwannomatosis', *Annal Neurology*, 80, pp. 625–628. doi: 10.1002/ana.24753.

Ferner, R. E., Hughes, R. A. C., Hall, S. M., Upadhyaya, M. and Johnson, M. R. (2004) 'Neurofibromatous neuropathy in Neurofibromatosis 1 (NF1)', *Journal of Medical Genetics*, 41, pp. 837–842. doi: 10.1136/jmg.2004.021683.

Franke, G. H. (2002) *SCL - 90 - R Symptomcheckliste von L. R. Derogatis Deutsche Version Manual. 2. vollstä.* Beltz Test GmbH.

Frattini, V., Trifonov, V., Chan, J., Castano, A., Lia, M., Abate, F., Keir, S., Ji, A., Zoppoli, P., Niola, F., Danussi, C., Dolgalev, I., Porrati, P., Pellegatta, S., Heguy, A., Gupta, G., Pisapia, D., Canoll, P., Bruce, J., McLendon, R., Yan, H., Aldape, K., Finocchiaro, G., Mikkelsen, T., Privé, G., Bigner, D., Lasorella, A., Rabadan, R. and Iavarone, A. (2013) 'The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma', *Nat. Genet.* 45, 45, pp. 1141–1149.

Freeman, R. (2007) 'Autonomic Peripheral Neuropathy', *Neurologic Clinics*, 25(1), pp. 277–301. doi: 10.1016/j.ncl.2007.01.001.

Freitas, D., Aido, R., Sousa, M., Costa, L., Oliveira, V. and Cardoso, P. (2013) 'Carpal tunnel syndrome due to a plexiform neurofibroma of the median nerve in a neurofibromatosis type 1 patient : clinical approach', *BMJ Case Rep*, pp. 1–3. doi: 10.1136/bcr-2012-008194.

Freyenhagen, R., Baron, R., Gockel, U. and Tölle, T. R. (2006) 'PainDETECT : a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain', *Current Medical Research and Opinion*, 22(10), pp. 1911–1920. doi: 10.1185/030079906X132488.

Fujisawa, H., Takabatake, Y., Fukusato, T., Tachibana, O., Tsuchiya, Y. and Yamashita, J. (2003) 'Molecular analysis of the rhabdoid predisposition syndrome

in a child: A novel germline hSNF5/INI1 mutation and absence of c-myc amplification', *Journal of Neuro-Oncology*, 63(3), pp. 257–262. doi: 10.1023/A:1024345221792.

Gao, X., Zhao, Y., Stemmer-rachamimov, A. O., Liu, H., Huang, P. and Chin, S. (2015) 'Anti-VEGF treatment improves neurological function and augments radiation response in NF2 schwannoma model', *PNAS*, 112(47), pp. 14676–14681. doi: 10.1073/pnas.1512570112.

García-Larrea, L., Peyron, R., Laurent, B. and Mauguière, F. (1997) 'Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception', *NeuroReport*, 8(17), pp. 3785–3789.

Gemignani, F., Giovanelli, M., Vitetta, F., Santilli, D., Bellanova, M. F., Brindani, F. and Marbini, A. (2010) 'Non-length dependent small fiber neuropathy . A prospective case series', *Journal of the Peripheral Nervous System*, 15, pp. 57–62.

Gonzalvo, A., Fowler, A., Cook, R. J., Little, N. S., Wheeler, H., McDonald, K. L. and Biggs, M. T. (2011) 'Schwannomatosis, sporadic schwannomatosis, and familial schwannomatosis: a surgical series with long-term follow-up', *Journal of Neurosurgery*, 114(3), pp. 756–762. doi: 10.3171/2010.8.JNS091900.

Gorlin, R. J. and Koutlas, I. G. (1998) 'Multiple schwannomas, Multiple Nevi, and Multiple Vaginal Leiomyomas: A New Dominant Syndrome', *American Journal of Medical Genetics*, 78(1), pp. 76–81. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19980616)78:1<76::AID-AJMG16>3.0.CO;2-L.

Gorson, K. C., Herrmann, D. N., Thiagarajan, R., Brannagan, T. H., Chin, R. L., Kinsella, L. J. and Ropper, a H. (2008) 'Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy.', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(2), pp. 163–169. doi: 10.1136/jnnp.2007.128801.

Granström, S., Langenbruch, A., Augustin, M. and Mautner, V.-F. (2012) 'Psychological Burden in Adult Neurofibromatosis Type 1 Patients : Impact of Disease Visibility on', *Dermatology*, 224, pp. 160–167. doi: 10.1159/000337548.

Hadfield, K. D., Newman, W. G., Bowers, N. L., Wallace, A., Bolger, C., Colley, A., McCann, E., Trump, D., Prescott, T. and Evans, D. G. R. (2008) 'Molecular

characterisation of SMARCB1 and NF2 in familial and sporadic schwannomatosis.', *Journal of Medical Genetics*, 45(6), pp. 332–339. doi: 10.1136/jmg.2007.056499.

Hadfield, K. D., Smith, M. J., Urquhart, J. E., Wallace, a J., Bowers, N. L., King, A. T., Rutherford, S. a, Trump, D., Newman, W. G. and Evans, D. G. (2010) 'Rates of loss of heterozygosity and mitotic recombination in NF2 schwannomas, sporadic vestibular schwannomas and schwannomatosis schwannomas.', *Oncogene*. Nature Publishing Group, 29(47), pp. 6216–6221. doi: 10.1038/onc.2010.363.

Hagel, C., Lindenau, M., Lamszus, K., Kluwe, L., Stavrou, D. and Mautner, V.-F. (2002) 'Polyneuropathy in neurofibromatosis 2 : clinical findings , molecular genetics and neuropathological alterations in sural nerve biopsy specimens', *Acta Neuropathologicac*, 104, pp. 179–187. doi: 10.1007/s00401-002-0535-7.

Harder, A., Wesemann, M., Hagel, C., Schittenhelm, J., Fischer, S., Tatagiba, M., Nagel, C., Jeibmann, A., Bohring, A., Mautner, V.-F. and Paulus, W. (2012) 'Hybrid Neurofibroma/Schwannoma is Overrepresented Among Schwannomatosis and Neurofibromatosis Patients', *The American Journal of Surgical Pathology*, 36(5), pp. 702–709. doi: 10.1097/PAS.0b013e31824d3155.

Hauck, M., Lorenz, J., Zimmermann, R., Debener, S., Scharein, E. and Engel, A. K. (2007) 'Duration of the cue-to-pain delay increases pain intensity : a combined EEG and MEG study', *Exp Brain Res*, 180, pp. 205–215. doi: 10.1007/s00221-007-0863-x.

Heckmann, J. G., Dütsch, M. and Buslei, R. (2007) 'Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy combined with schwannomas of the median and medial plantar nerves', *Muscle & Nerve*, 35(January), pp. 122–124. doi: 10.1002/mus.20641.

Hensel, H. and Boman, K. K. A. (1960) 'Afferent impulses in cutaneous sensory nerves in human subjects', *J. neurophysiol*, 23(5), pp. 564–568. Available at: <http://jn.physiology.org/cgi/reprint/23/5/564.pdf>.

Heuß, D., Auer-Grumbach, M., Haupt, W., Löscher, W., Neundörfer, B., Rautenstrauß, B., Renaud, S. and Sommer, C. (2008) 'Leitlinie der DGN 2008 Diagnostik bei Polyneuropathien', in Neurologie, D. G. für and Federführend Prof. Dr. Dieter Heuß, E. (eds) *Leitlinien der DGN 2008*. 2008th edn, pp. 1–21.

- Hilton, D. A. and Hanemann, C. O. (2014) 'Schwannomas and Their Pathogenesis', *Brain Pathology*, 24(154), pp. 205–220. doi: 10.1111/bpa.12125.
- Hoitsma, E., Reulen, J. P. H., de Baets, M., Drent, M., Spaans, F. and Faber, C. G. (2004) 'Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder', *Journal of the Neurological Sciences*, 227(1), pp. 119–130. doi: 10.1016/j.jns.2004.08.012.
- Holland, N. R., Crawford, T. O., Hauer, P., Cornblath, D. R., Griffin, J. W. and McArthur, J. C. (1998) 'Small-fiber Sensory Neuropathies: Clinical course and Neuropathology of Idiopathic cases', *Annals of Neurology*, 44(1), pp. 47–59. doi: 10.1002/ana.410440111.
- Hovaguimian, A. and Gibbons, C. H. (2011) 'Diagnosis and Treatment of Pain in Small-fiber Neuropathy', *Current Pain and Headache Reports*, 15(3), pp. 193–200. doi: 10.1007/s11916-011-0181-7.
- Hua, C., Zehou, Q., Ducassou, S., Minard-Colin, V., Hamel-Teillac, D., Wolkenstein, P. and Valeyrie-Allanore, L. (2014) 'Sirolimus improves pain in NF1 patients with severe plexiform neurofibromas abstract', *Pediatrics*, 133(1792–1794). doi: 10.1542/peds.2013-1224.
- Huang, J. H., Simon, S. L., Nagpal, S., Nelson, P. T. and Zager, E. L. (2004) 'Management of patients with schwannomatosis: Report of six cases and review of the literature', *Surgical Neurology*, 62(4), pp. 353–361. doi: 10.1016/j.surneu.2003.11.020.
- Hulsebos, T. J. M., Kenter, S. B., Jakobs, M. E., Baas, F., Chong, B. and Delatycki, M. B. (2010) 'SMARCB1/INI1 maternal germ line mosaicism in schwannomatosis.', *Clinical Genetics*, 77(1), pp. 86–91. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01249.x.
- Hutter, S., Piro, R. M., Reuss, D. E., Hovestadt, V., Sahm, F., Farschtschi, S., Kehrer-Sawatzki, H., Wolf, S., Lichter, P., von Deimling, A., Schuhmann, M. U., Pfister, S. M., Jones, D. T. W. and Mautner, V. F. (2014) 'Whole exome sequencing reveals that the majority of schwannomatosis cases remain unexplained after excluding SMARCB1 and LZTR1 germline variants', *Acta Neuropathologica*, 128, pp. 449–452. doi: 10.1007/s00401-014-1311-1.

Jacoby, L. B., Jones, D., Davis, K., Kronn, D., Short, M. P., Gusella, J. and MacCollin, M. (1997) 'Molecular Analysis of the NF2 Tumor-Suppressor Gene in Schwannomatosis', *American Journal of Human Genetics*, 61(6), pp. 1293–1302. doi: 10.1086/301633.

Jordan, J. T., Smith, M. J., Walker, J. A., Erdin, S., Talkowski, M. E., Merker, V. L., Ramesh, V., Cai, W., Gusella, J. F. and Plotkin, S. R. (2018) 'Pain correlates with germline mutation in schwannomatosis', *Medicine*, 97:5(July 2017), pp. 1–6.

Kakigi, R., Shibasaki, H., Kuroda, Y., Neshige, R., Endo, C., Tabuchi, K. and Kishikawa, T. (1991) 'Pain-related somatosensory evoked potentials in syringomyelia.', *Brain*, 114, pp. 1871–1891.

Kang, H. J., Shin, S. J. and Kang, E. S. (2000) 'Schwannomas of the upper extremity', *Journal of hand surgery (British and European Volume)*, 25B(6), pp. 604–607. doi: 10.1054/jhsb.2000.0472.

Kayl, A. E. and Bartlett, D. M. I. (2000) 'Behavioral phenotype of Neurofibromatosis, Type 1', *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 6, pp. 117–124.

Kehrer-Sawatzki, H., Farschtschi, S., Mautner, V.-F. and Cooper, D. N. (2017) 'The molecular pathogenesis of schwannomatosis , a paradigm for the coinvolvement of multiple tumour suppressor genes in tumorigenesis', *Human Genetics*. Springer Berlin Heidelberg, 136(2), pp. 129–148. doi: 10.1007/s00439-016-1753-8.

Kehrer-Sawatzki, H., Kordes, U., Seiffert, S., Summerer, A., Hagel, C., Schüller, U., Farschtschi, S., Schneppenheim, R., Bendzus, M., Godel, T. and Mautner, V.-F. (2018a) 'Co-occurrence of schwannomatosis and rhabdoid tumor predisposition syndrome 1', *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 6(February), pp. 627–637. doi: 10.1002/mgg3.412.

Kehrer-Sawatzki, H., Kluwe, L., Reinhard, E. F., Summerer, A., Schäfer, E., Wahlländer, U., Matthies, C., Gugel, I., Farschtschi, S., Hagel, C., Cooper, D. N. and Mautner, V.-F. (2018b) 'Phenotypic and genotypic overlap between mosaic NF2 and schwannomatosis in patients with multiple non-intradermal schwannomas', *Human Genetics*. Springer Berlin Heidelberg, 137(6), pp. 543–552. doi: 10.1007/s00439-018-1909-9.

- Koontz, N. a., Wiens, A. L., Agarwal, A., Hingtgen, C. M., Emerson, R. E. and Mosier, K. M. (2013) 'Schwannomatosis: The Overlooked Neurofibromatosis?', *American Journal of Roentgenology*, 200(6), pp. 646–653. doi: 10.2214/AJR.12.8577.
- Korb, J. and Pflingsten, M. (2003) 'Der Deutsche Schmerzfragebogen - Implementierte Psychometrie', *Schmerz*, 17, p. 47.
- Von Korff, M., Ormel, J., Keefe, F. J. and Dworkin, S. F. (1992) 'Grading the severity of chronic pain.', *Pain*, 50(2), pp. 133–49. doi: 10.1016/0304-3959(92)90154-4.
- Krumova, E. K., Geber, C., Westermann, A. and Maier, C. (2012) 'Neuropathic pain: Is quantitative sensory testing helpful?', *Current Diabetes Reports*, 12(4), pp. 393–402. doi: 10.1007/s11892-012-0282-7.
- Kuo, H., Chen, S., Jung, S., Chou, Y. W., Huang, C., Chuang, W., Wei, K. and Ro, L. (2010) 'Neurofibromatosis 2 with peripheral neuropathies : Electrophysiological , pathological and genetic studies of a Taiwanese family', *Neuropathology*, 30(January), pp. 515–523. doi: 10.1111/j.1440-1789.2009.01099.x.
- Lacomis, D. (2002) 'Small-Fiber neuropathy', *Muscle & Nerve*, 26(2), pp. 173–188. doi: 10.1002/mus.10181.
- Lauria, G. (2005) 'Small fibre neuropathies', *Current opinion in neurology*, 18(5), pp. 591–597. doi: 10.1097/01.wco.0000177330.35147.70.
- Lauria, F. G., Hsieh, S. T., Johansson, O., Kennedy, W. R., Leger, J. M., Mellgren, S. I., Nolano, M., Merkies, I. S. J., Polydefkis, M., Smith, A. G., Sommer, C. and Valls-Solé, J. (2010a) 'European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy . Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Periphera', *European Journal of Neurology*, 17, pp. 903–912. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x.
- Lauria, G., Bakkers, M., Schmitz, C., Lombardi, R., Penza, P., Devigili, G., Smith, A. G., Hsieh, S., Mellgren, S. I., Umapathi, T., Ziegler, D., Faber, C. G. and Merkies, I. S. J. (2010b) 'Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg : a worldwide normative reference study', *Journal of the Peripheral Nervous System*,

15, pp. 202–207.

Lauria, G., Merkies, I. S. J. and Faber, C. G. (2012) 'Small fibre neuropathy', *Current Opinion in Neurology*, 25(5), pp. 542–549. doi: 10.1097/WCO.0b013e32835804c5.

Lauria, G. and Cazzato, D. (2017) 'Small fibre neuropathy', *Current Opinion in Neurology*, 30, pp. 1–10. doi: 10.1097/WCO.0000000000000472.

Lefaucheur, J.-P. and Créange, A. (2004) 'Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(3), pp. 417–422. doi: 10.1136/jnnp.2003.019208.

Lefaucheur, J. P., Wahab, A., Planté-Bordeneuve, V., Sène, D., Ménard-Lefaucheur, I., Rouie, D., Tebbal, D., Salhi, H., Créange, A., Zouari, H. and Ng Wing Tin, S. (2015) 'Diagnosis of small fiber neuropathy: A comparative study of five neurophysiological tests', *Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology*. Elsevier Masson SAS, 45(6), pp. 445–455. doi: 10.1016/j.neucli.2015.09.012.

Liguori, R., Giannoccaro, M. P., Di Stasi, V., Pizza, F., Cortelli, P., Baruzzi, A., Montagna, P. and Donadio, V. (2011) 'Microneurographic evaluation of sympathetic activity in small fiber neuropathy', *Clinical Neurophysiology*. International Federation of Clinical Neurophysiology, 122(9), pp. 1854–1859. doi: 10.1016/j.clinph.2011.02.024.

Löscher, W. (2014) 'Periphere Neuropathien', *ÖÄZ*, 11, pp. 18–25.

MacCollin, M., Woodfin, W., Kronn, D. and Short, M. P. (1996) 'Schwannomatosis : A clinical and pathologic study', *Neurology*, 46, pp. 1072–1079.

MacCollin, M., Willett, C., Heinrich, B., Jacoby, L. B., Acierno, J. S., Perry, A. and Louis, D. N. (2003) 'Familial schwannomatosis: Exclusion of the NF2 locus as the germline event.', *Neurology*, 60(12), pp. 1968–1974. doi: 10.1212/01.WNL.0000070184.08740.E0.

MacCollin, M., Chiocca, E. A., Evans, D. G., Friedman, J. M., Horvitz, R., Jaramillo, D., Lev, M., Mautner, V., Niimura, M., Plotkin, S. R., Sang, C. N.,

- Stemmer-Rachamimov, A. and Roach, E. S. (2005) 'Diagnostic criteria for schwannomatosis', *Neurology*, 64, pp. 1838–1845. doi: 10.1212/01.WNL.0000163982.78900.AD.
- Magerl, W., Krumova, E. K., Baron, R., Tölle, T., Treede, R. D. and Maier, C. (2010) 'Reference data for quantitative sensory testing (QST): Refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data', *Pain*. International Association for the Study of Pain, 151(3), pp. 598–605. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.026.
- Mautner, V.-F., Schröder, S., Pulst, S. M., Ostertag, H. and Kluwe, L. (1998) 'Neurofibromatose versus Schwannomatose \*', *Fortschritt Neurol. Psychiat.*, 66, pp. 271–277.
- Mautner, V.-F., Asuagbor, F. A., Dombi, E., Fünsterer, C., Kluwe, L., Wenzel, R., C., W. B. and Friedman, J. M. (2008) 'Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1', *Neuro-Oncology*, pp. 593–598. doi: 10.1215/15228517.
- Merikangas, K. R., Stevens, D. E. and Angst, J. (1993) 'Headache and personality: Results of a community sample of young adults', *Journal of Psychiatric Research*, 27(2), pp. 187–196. doi: 10.1016/0022-3956(93)90007-O.
- Merikangas, K. R. (1994) 'Psychopathology and Headache Syndromes in the Community', *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 34(8), pp. 17–22. doi: 10.1111/j.1526-4610.1994.hed3408s17.x.
- Merker, V. L., Esparza, S., Smith, M. J., Stemmer- Rachamimov, A. and Plotkin, S. R. (2012) 'Clinical Features of Schwannomatosis: A Retrospective Analysis of 87 Patients', *The Oncologist*, 17, pp. 1317–1322.
- Merker, V. L., Bredella, M. A., Cai, W., Kassarian, A., Harris, G. J., Muzikansky, A., Nguyen, R., Mautner, V. F. and Plotkin, S. R. (2014) 'Relationship Between Whole-Body Tumor Burden, Clinical Phenotype, and Quality of Life in Patients With Neurofibromatosis', *American Journal of Medical Genetics*, 164A(March), pp. 1431–1437. doi: 10.1002/ajmg.a.36466.
- Meyer, K., Sprott, H. and Mannion, A. F. (2008) 'Cross-cultural adaptation , reliability , and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale',

*Journal of Psychosomatic Research*, 64, pp. 469–478. doi:  
10.1016/j.jpsychores.2007.12.004.

Moulin, D. E., Clark, A. J., Gilron, I., Ware, M. A., Watson, C. P. N., Sessle, B. J., Coderre, T., Morley-Forster, P. K., Stinson, J., Boulanger, A., Peng, P., Finley, G. A., Taenzer, P., Squire, P., Dion, D., Cholkan, A., Gilani, A., Gordon, A., Henry, J., Jovey, R., Lynch, M., Mailis-Gagnon, A., Panju, A., Rollman, G. B. and Velly, A. (2007) 'Pharmacological management of chronic neuropathic pain - Consensus statement and guidelines from the canadian pain society.', *Pain Research and Management*, 12(1), pp. 13–21.

Mueller, D., Obermann, M., Koeppen, S., Kavuk, I., Yoon, M. S., Sack, F., Diener, H. C., Kaube, H. and Katsarava, Z. (2010) 'Electrically evoked nociceptive potentials for early detection of diabetic small-fiber neuropathy', *European Journal of Neurology*, 17(6), pp. 834–841. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02938.x.

Neary, W., Hillier, V., Flute, T., Stephens, S., Ramsden, R. and Evans, D. (2010) 'The relationship between patients' perception of the effects of neurofibromatosis type 2 and the domains of the Short', *Clin Otolaryngol.*, 35, pp. 291–299.

Obermann, M., Katsarava, Z., Esser, S., Sommer, C., He, L., Selter, L., Yoon, M. S., Kaube, H., Diener, H. C. and Maschke, M. (2008) 'Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy', *Pain*, 138(1), pp. 79–86. doi: 10.1016/j.pain.2007.11.009.

Oostenfeld, R., Fries, P., Maris, E. and Schoffelen, J.-M. (2011) 'FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data', *Computational Intelligence and Neurosci*, 2011. doi: doi:10.1155/2011/156869 tle.

Ostrow, K. L., Bergner, A. L., Blakeley, J., Evans, D. G., Ferner, R., Friedman, J. M., Harris, G. J., Jordan, J. T., Korf, B., Langmead, S., Leschziner, G., Mautner, V., Merker, V. L., Papi, L., Plotkin, S. R., Slopis, J. M., Smith, M. J., Stemmer-Rachamimov, A. O., Yohay, K. and Belzberg, A. J. (2016) 'Creation of an international registry to support discovery in schwannomatosis', *Am J Genet A*. doi: 10.1002/AMJMG.A.38024.

Paganini, I., Chang, V. Y., Capone, G. L., Vitte, J., Benelli, M., Barbetti, L., Sestini, R., Trevisson, E., Hulsebos, T. J., Giovannini, M., Nelson, S. F. and Papi, L.

(2015) 'Expanding the mutational spectrum of LZTR1 in schwannomatosis', *European journal of human genetics*. Nature Publishing Group, 23(April), pp. 963–968. doi: 10.1038/ejhg.2014.220.

Page, P. Z., Page, G. P., Ecosse, E., Korf, B. R., Leplege, A. and Wolkenstein, P. (2006) 'Impact of Neurofibromatosis 1 on Quality of Life : A Cross-Sectional Study of 176 American Cases', *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140A, pp. 1893–1898. doi: 10.1002/ajmg.a.

Patil, S., Perry, A., MacCollin, M., Dong, S., Betensky, R. a., Yeh, T. H., Gutmann, D. H. and Stemmer-Rachamimov, A. O. (2008) 'Immunohistochemical analysis supports a role for INI1/SMARCB1 in hereditary forms of schwannomas, but not in solitary, sporadic schwannomas', *Brain Pathology*, 18(4), pp. 517–519. doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00155.x.

Peters, M. J. H., Bakkers, M., Merckies, I. S. J., Hoeijmaker, J. G., van Raak, E. P. M. and Faber, C. G. (2013) 'Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy A survey in the Netherlands', *Neurology*, 81, pp. 1356–1360.

Pfingsten, M., Nagel, B., Emmrich, O., Seemann, H., Lindena, G. and Korb, J. (2012) *Handbuch Deutscher Schmerz-Fragebogen, Deutsche Schmerzgesellschaft e. V., Sektion der International Association for the Study of Pain (IASP)*.

Phalen, G. S. (1975) 'Neurilemmomas of the forearm and hand.', *Clinical orthopaedics and related research*, 114, pp. 219–222.

Piotrowski, A., Xie, J., Liu, Y. F., Poplawski, A. B., Gomes, A. R., Madanecki, P., Fu, C., Crowley, M. R., Crossman, D. K., Armstrong, L., Babovic-Vuksanovic, D., Bergner, A., Blakeley, J. O., Blumenthal, A. L., Daniels, M. S., Feit, H., Gardner, K., Hurst, S., Kobelka, C., Lee, C., Nagy, R., Rauen, K. a, Slopis, J. M., Suwannarat, P., Westman, J. a, Zanko, A., Korf, B. R. and Messiaen, L. M. (2014) 'Germline loss-of-function mutations in LZTR1 predispose to an inherited disorder of multiple schwannomas.', *Nature genetics*. Nature Publishing Group, 46(2), pp. 182–187. doi: 10.1038/ng.2855.

Plotkin, S. R., Blakeley, J. O., Evans, D. G., Hanemann, C. O., Hulsebos, T. J. M., Hunter-Schaedle, K., Kalpana, G. V, Korf, B., Messiaen, L., Papi, L., Ratner, N., Sherman, L. S., Smith, M. J., Stemmer-Rachamimov, A. O., Vitte, J. and

Giovannini, M. (2013) 'Update From the 2011 International Schwannomatosis Workshop : From Genetics to Diagnostic Criteria', *American Journal of Medical Genetics*, 161A(February), pp. 405–416. doi: 10.1002/ajmg.a.35760.

Plotkin, S. R. and Wick, A. (2018) 'Neurofibromatosis and Schwannomatosis', *Semin Neurol* 2018, 38, pp. 73–85.

Polydefkis, M., Allen, R. P., Hauer, P., Earley, C. J., Griffin, J. W. and McArthur, J. C. (2000) 'Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome.', *Neurology*, 55(8), pp. 1115–1121. doi: 10.1212/WNL.55.8.1115.

Pozzessere, G., Rossi, P., Gabriele, A., Cipriani, R., Morocutti, A., Di Mario, U. and Morano, S. (2002) 'Early Detection of Small-Fiber Neuropathy in Diabetes', *Diabetes Care*, 25(12), pp. 2355–2358.

Provitiera, V., Gibbons, C. H., Wendelschafer-Crabb, G., Donadio, V., Vitale, D. f., Stancanelli, A., Caproaso, G., Liguori, R., Wang, N., Santoro, L., Kennedy, W. R. and Nolano, M. (2016) 'A multi-center, multinational age- and gender-adjusted normative dataset for immunofluorescent intraepidermal nerve fiber density at the distal leg', *European Journal of Neurology*, 23, pp. 333–338. doi: 10.1111/ene.12842.

Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T. R., Treede, R. D., Beyer, a., Binder, a., Birbaumer, N., Birklein, F., Bötöfür, I. C., Braune, S., Flor, H., Hüge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G. B., Magerl, W., Maihöfner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, a., Sprenger, T., Valet, M. and Wasserka, B. (2006a) 'Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values', *Pain*, 123(3), pp. 231–243. doi: 10.1016/j.pain.2006.01.041.

Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F. and Treede, R. D. (2006b) 'Quantitative sensory testing : a comprehensive protocol for clinical trials', *European Journal of Pain*, 10, pp. 77–88. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.02.003.

Rolke, R. (2009) '„Diagnostischer „Work-up“ neuropathischer Schmerzen in der klinischen Praxis: Quantitative sensorische Testung als komplementäres Verfahren zur konventionellen Elektrophysiologie"', *Klinische Neurophysiologie*, 40(03), pp. 177–182. doi: 10.1055/s-0029-1233469.

Rose, S., Cottencin, O., Chouraki, V., Wattier, J. M., Houvenagel, E., Vallet, B. and Goudemand, M. (2009) 'Study on personality and psychiatric disorder in fibromyalgia', *Presse Med*, 38, pp. 695–700.

Rossi, P., Morano, C. A. S., Serrao, M., Gabriele, A., Mario, U. Di, Morocutti, C. and Pozzessere, G. (2002) 'Pre-perceptual pain sensory responses ( N1 component ) in type 1 diabetes mellitus', *NeuroReport*, 13(8), pp. 1009–1012.

Scherens, A., Maier, C., Haussleiter, S. I., Schwenkreis, P., Vlckova-Moravcova, E., Baron, R. and Sommer, C. (2009) 'Painful or painless lower limb dysesthesias are highly predictive of peripheral neuropathy : Comparison of different diagnostic modalities', *European Journal of Pain*. European Federation of Chapters of the International Association for the Study of Pain, 13(7), pp. 711–718. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.07.014.

Schulz, A., Grafe, P., Hagel, C., Bäumer, P., Morrison, H., Mautner, V. and Farschtschi, S. (2018) 'Neuropathies in the setting of Neurofibromatosis tumor syndromes : Complexities and opportunities', *Experimental Neurology*. Elsevier Inc., 299, pp. 334–344. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.06.006.

Schwarz, D., Weiler, M., Pham, M., Heiland, S., Bendszus, M. and Bäumer, P. (2015) 'Diagnostic Signs of Motor Neuropathy in MR Neurography: Nerve Lesions and Muscle Denervation.', *European radiology*, 25(5), pp. 1497–1503. doi: 10.1007/s00330-014-3498-x.

Sestini, R., Bacci, C., Provenzano, A., Genuardi, M. and Papi, L. (2008) 'Evidence of a Four-Hit Mechanism Involving SMARCB1 and NF2 in Schwannomatosis-Associated Schwannomas', *Human Mutation*, Feb(29), pp. 227–231. doi: 10.1002/humu.

Seto, A., Wu, T., Price, L. L., Han, X., Harvey, W. F. and Wang, C. (2017) 'The role of personality in patients with fibromyalgia', *Arthritis and rheumatology*. *Conference: american college of rheumatology/association of rheumatology health professionals annual scientific meeting, ACR/ARHP 2017. United states*. Clinical Rheumatology, 69(Supplement 10) (no pagination). doi: 10.1007/s10067-018-4316-7.

Sévenet, N., Sheridan, E., Amram, D., Schneider, P., Handgretinger, R. and Delattre, O. (1999) 'Constitutional Mutations of the hSNF5/INI1 Gene Predispose

to a Variety of Cancers', *American journal of human genetics*, 65(5), pp. 1342–1348. doi: 10.1086/302639.

Shishiba, T., Niimura, M., Ohtsuka, F. and Tsuru, N. (1984) 'Multiple cutaneous neurilemmomas as a skin manifestation of neurilemmomatosis. J Am Acad Dermatol 1984;10:744-754.', *J Am Acad Dermatol.*, 10, pp. 744–754.

Shy, M. E., Frohman, E. M., So, Y. T., Arezzo, J. C., Cornblath, D. R., Giuliani, M. J., Kincaid, J. C., Ochoa, J. L., Parry, G. J. and Weimer, L. H. (2003) 'Quantitative sensory testing Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology', *Neurology*, 60(2), pp. 898–904.

Siao, P., Chong, T. and Cros, D. P. (2004) 'Technology literature review: Quantitative sensory testing', *Muscle & Nerve*, 29(May), pp. 734–747. doi: 10.1002/mus.20053.

Singer, W., Spies, J. M., McArthur, J., Low, J., Griffin, J. W., Nickander, K. K., Gordon, V. and Low, P. a (2004) 'Prospective evaluation of somatic and autonomic small fibers in selected autonomic neuropathies.', *Neurology*, 62, pp. 612–618. doi: 10.1212/01.WNL.0000110313.39239.82.

Smith, M. J. and Plotkin, S. R. (2010) 'Neurofibromatosis and Schwannomatosis', *Princ Clin Cancer Genet*. Edited by D. C. Chung and D. A. Haber. Boston, MA: Springer US, pp. 181–193. doi: 10.1007/978-0-387-93846-2.

Smith, M. J., Kulkarni, A., Rustad, C., Bowers, N. L., Wallace, A. J., Holder, S. E., Heiberg, A., Ramsden, R. T. and Evans, D. G. (2011) 'Vestibular Schwannomas Occur in Schwannomatosis and Should not be Considered an Exclusion Criterion for Clinical Diagnosis', *American Journal of Medical Genetics*, 158A(November), pp. 215–219. doi: 10.1002/ajmg.a.34376.

Smith, M. J., Wallace, A. J., Bowers, N. L., Rustad, C. F., Woods, C. G., Leschziner, G. D., Ferner, R. E. and Evans, D. G. R. (2012) 'Frequency of SMARCB1 mutations in familial and sporadic schwannomatosis.', *Neurogenetics*, 13(2), pp. 141–145. doi: 10.1007/s10048-012-0319-8.

Smith, M. J., Isidor, B., Beetz, C., Williams, S. G., Bhaskar, S. S., Richer, W., O'Sullivan, J., Anderson, B., Daly, S. B., Urquhart, J. E., Fryer, A., Rustad, C. F.,

- Mills, S. J., Samii, A., du Plessis, D., Halliday, D., Barbarot, S., Bourdeaut, F., Newman, W. G. and Evans, D. G. (2015) 'Mutations in LZTR1 add to the complex heterogeneity of schwannomatosis', *Neurology*, 84(2), pp. 141–147. doi: 10.1212/WNL.0000000000001129.
- Smith, M. J., Bowers, N. L., Bulman, M., Gokhale, C., Wallace, A. J., King, A. T., Lloyd, S. K. L., Rutherford, S. A., Charlotte, L., Freeman, S. R. and Evans, D. G. (2017) 'Revisiting neurofibromatosis type 2 diagnostic criteria to exclude LZTR1 - related schwannomatosis', *Neurology*, 88, pp. 87–92.
- Sperfeld, A. D., Hein, C., Schröder, J. M., Ludolph, A. C. and Hanemann, C. O. (2002) 'Occurrence and characterization of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2', *Brain*, 125, pp. 996–1004.
- Sullivan, M. J. L. (2009) *The Pain Catastrophizing Scale, User Manual*. Edited by Departments of Psychology Medicine and Neurology, School of Physical and Occupational Therapy, and McGill University Therapy Montreal (Quebec).
- Swensen, J. J., Keyser, J., Coffin, C. M., Biegel, J. A., Viskochil, D. H. and Williams, M. S. (2009) 'Familial occurrence of schwannomas and malignant rhabdoid tumour associated with a duplication in SMARCB1', *Journal of medical genetics*, 46(1), pp. 68–72. doi: 10.1136/jmg.2008.060152.
- Tanabe, K., Tada, K. and Ninomiya, H. (2015) 'Multiple schwannomas in the radial nerve', *Journal of hand surgery (British and European Volume)*, 22 B(5), pp. 664–666.
- Tavee, J. and Zhou, L. (2009) 'Small fiber neuropathy: A burning problem', *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 76(5), pp. 297–305. doi: 10.3949/ccjm.76a.08070.
- Terkelsen, A. J., Karlsson, P., Lauria, G., Freeman, R., Finnerup, N. B. and Jensen, T. S. (2017) 'The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes', *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd, 16(11), pp. 934–944. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30329-0.
- Tesfaye, S., Boulton, A. J. M., Dyck, P. J., Freeman, R., Horowitz, M., Kempler, P., Lauria, G., Malik, R. A., Spallone, V., Vinik, A., Bernardi, L. and Valensi, P. (2010) 'Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of

Severity, and Treatments', *Diabetes Care*, 33(10), pp. 2285–2293. doi: 10.2337/dc10-1303.

The Consensus Panel (1994) *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Acoustic Neuroma, December 11-13, 1991, Arch Neurol*.

Themistocleous, A. C., Ramirez, J. D., Serra, J. and Bennett, D. L. H. (2014) 'The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy', *Practical Neurology*, 14(6), pp. 368–379. doi: 10.1136/practneurol-2013-000758.

Thieme, K., Turk, D. C. and Flor, H. (2004) 'Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables.', *Psychosom Med*, 66, pp. 837–844.

Treede, R., Lankers, J., Frieling, A., Zangemeister, W., Kunze, K. and Bromm, B. (1991) 'Cerebral potentials evoked by painful, laser stimuli in patients with syringomyelia', *Brain*, 114, pp. 1595–1607

Treede, R.-D., Lorenz, J. and Baumgärtner, U. (2003) 'Clinical usefulness of laser-evoked potentials.', *Clinical Neurophysiology*, 33(6), pp. 303–314. doi: 10.1016/j.neucli.2003.10.009.

Truini, A., Haanpää, M., Zucchi, R., Galeotti, F., Iannetti, G. D., Romaniello, A. and Cruccu, G. (2003) 'Laser-evoked potentials in post-herpetic neuralgia', *Clinical Neurophysiology*, 114, pp. 702–709. doi: 10.1016/S1388-2457(03)00009-9.

Truini, A., Romaniello, A., Galeotti, F., Iannetti, G. D. and Cruccu, G. (2004) 'Laser evoked potentials for assessing sensory neuropathy in human patients', *Neuroscience Letters*, 361, pp. 25–28. doi: 10.1016/j.neulet.2003.12.008.

Truini, A., Galeotti, F., Haanpää, M., Zucchi, R., Albanesi, A., Biasiotta, A., Gatti, A. and Cruccu, G. (2008) 'Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: A clinical and neurophysiological study', *Pain. International Association for the Study of Pain*, 140(3), pp. 405–410. doi: 10.1016/j.pain.2008.08.018.

Truini, A., Padua, L., Biasiotta, A., Caliandro, P., Pazzaglia, C., Galeotti, F., Inghilleri, M. and Cruccu, G. (2009) 'Differential involvement of A-delta and A-beta fibres in neuropathic pain related to carpal tunnel syndrome', *Pain. International Association for the Study of Pain*, 145(1–2), pp. 105–109. doi:

10.1016/j.pain.2009.05.023.

Üceyler, N. and Sommer, C. (2013) 'Small Fiber Neuropathien', *Akt Neurol*, 40, pp. 96–100.

Üceyler, N., Zeller, D., Kahn, A., Kewenig, S., Kittel-Schneider, S., Schmid, A., Casanova-Molla, J., Reiners, K. and Sommer, C. (2013) 'Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome', *Brain*, 136, pp. 1–11. doi: 10.1093/brain/awt053.

Valeriani, M., Pazzaglia, C., Cruccu, G. and Truini, A. (2012) 'Clinical usefulness of laser evoked potentials', *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology*. Elsevier Masson SAS, 42(5), pp. 345–353. doi: 10.1016/j.neucli.2012.05.002.

Verabschiedet von der 18. WMA-Generalversammlung, J. 1964 H. (Finnland) (1964) *WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen*.

Voortman, M., Fritz, D., Vogels, O. J. M., Eftimov, F., van de Beek, D., Brouwer, M. C. and Drent, M. (2017) 'Small fiber neuropathy : a disabling and underrecognized syndrome', *Curr Opin Pulm Med*, 23, pp. 1–11. doi: 10.1097/MCP.0000000000000413.

Wang, W., Côté, J., Xue, Y., Zhou, S., Khavari, P. a, Biggar, S. R., Muchardt, C., Kalpana, G. V, Goff, S. P., Yaniv, M., Workman, J. L. and Crabtree, G. R. (1996a) 'Purification and biochemical heterogeneity of the mammalian SWI-SNF complex', *The EMBO journal*, 15(19), pp. 5370–5382.

Wang, W., Xue, Y., Zhou, S., Kuo, A., Carins, B. R. and Crabtree, G. R. (1996b) 'Diversity and specialization of mammalian SWI / SNF complexes', *Genes & Development*, 10, pp. 2117–2130. doi: 10.1101/gad.10.17.2117.

Ware, J. E., Snow, K. K., Kosinski, M. and Gandek, B. (1993) *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center.

Wolkenstein, P., Zeller, J., Revuz, J., Ecosse, E. and Leple, A. (2001) 'Quality-of-Life Impairment in Neurofibromatosis Type 1', *Arch Dermatol*, 137, pp. 1421–1425.

Wong, M. C. and Chung, J. W. Y. (2011) 'Feasibility of contact heat evoked

potentials for detection of diabetic neuropathy', *Muscle and Nerve*, 44(6), pp. 902–906. doi: 10.1002/mus.22192.

Wu, J., Kong, M. and Bi, Q. (2015) 'Identification of a novel germline SMARCB1 nonsense mutation in a family manifesting both schwannomatosis and unilateral vestibular schwannoma.', *J Neurooncol*, 125, pp. 439–441.

Wu, Q., Garcia-Larrea, L., Mertens, P., Beschet, A., Sindou, A. and Mauguière, F. (1999) 'Hyperalgesia with reduced laser evoked potentials in neuropathic pain', *Pain*, 80, pp. 209–214.

Zhang, K., Lin, J., Wang, J., Wu, X., Gao, H., Hsieh, Y., Hwu, P., Liu, Y., Su, L., Chiou, H., Wang, D., Yuan, Y., Whang-Peng, J., Chiu, W. and Yen, Y. (2014) 'A germline missense mutation in COQ6 is associated with susceptibility to familial schwannomatosis', *Genetics in Medicine*, 16(10), pp. 787–792. doi: 10.1038/gim.2014.39.

Zhang, Z., Davies, K. and Allen, J. (2002) 'Cell Cycle Arrest and Repression of Cyclin D1 Transcription by INI1 / hSNF5 Cell', *Molecular and Cellular Biology*, 22(16), pp. 5975–5988. doi: 10.1128/MCB.22.16.5975.

Zigmond, A. and Snaith, R. (1983) 'The Hospital Anxiety and Depression Scale', *Acta Psychiatr Scand*, 67, pp. 361–370. doi: doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

## Danksagung

Mein Dank gilt allen Patienten, die teilweise mehrere hundert Kilometer Fahrt auf sich genommen haben, um an dieser Studie teilzunehmen.

Desweiteren möchte ich meinem Betreuer Dr. med. Said Farschtschi sowie meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Victor-Felix Mautner für ihre Unterstützung danken.

Ebenso danke ich meiner Familie, die mich stets zu dieser Arbeit motiviert hat.

## Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## Eidesstattliche Versicherung

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

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

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

Unterschrift: .....

