

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Prof. Dr. med.  
Christian Gerloff

**Genpolymorphismen des Vitamin D-Rezeptors im Zusammenhang mit der  
Tumorbelastung in Neurofibromatose Typ 1-Patienten**

**Dissertation**

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

vorgelegt von:

André Schlender  
aus Paderborn

Hamburg 2017

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.03.2018**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Dr. Lan Kluwe**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Dr. Marco Blessmann**

**Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christian Gerloff**

## INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Vitamin D.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Biosynthese von Calcitriol .....	1
1.1.2 Physiologie der Vitamin D-Gruppe.....	2
<b>1.2 Der Vitamin D-Rezeptor .....</b>	<b>2</b>
1.2.1 Schneller Signalpfad des VDR .....	3
1.2.2 Langsamer Signalpfad des VDR.....	3
1.2.3 Genetik des VDR .....	4
1.2.4 Genpolymorphismen im VDR im Zusammenhang mit der Tumorgenese ....	6
<b>1.3 Neurofibromatose Typ 1.....</b>	<b>7</b>
1.3.1 Epidemiologie und Genetik .....	7
1.3.2 Klinische Präsentation.....	7
1.3.3 Die verschiedenen Tumore bei NF1-Patienten .....	9
<b>1.4 Die Rolle von Vitamin D bei NF1-Patienten .....</b>	<b>12</b>
<b>1.5 Ziele dieser Arbeit .....</b>	<b>12</b>
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Studiendesign .....</b>	<b>14</b>
2.1.1 Einschlusskriterien .....	14
<b>2.2 Statistik.....</b>	<b>14</b>
<b>2.3 Materialien .....</b>	<b>15</b>
2.3.1 Technische Geräte.....	15
2.3.2 Verbrauchsmaterialien.....	15
2.3.3 Kits und Chemikalien.....	16
<b>2.4 Methoden .....</b>	<b>16</b>
2.4.1 DNA-Isolierung.....	16
2.4.2 tag-SNPs des Vitamin D-Rezeptor-Gens .....	18

<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>20</b>
3.1 Klinische Kenndaten der NF1-Patienten .....	20
3.2 Genotypen der VDR-tag-SNPs .....	20
3.3 Korrelation der VDR-tag-SNPs mit den klinischen NF1-Phänotypen .....	21
3.3.1 Hypothese und Variablen .....	21
3.3.2 Vorkommen von MPNST .....	23
3.3.3 Neurofibrom-Belastung .....	23
3.3.4 Vorkommen eines plexiformen Neurofibroms .....	23
3.3.5 Volumen der plexiformen Neurofibrome .....	24
3.3.6 Vorkommen von Skoliose .....	24
3.3.7 Vorkommen eines psychologischen Defizits .....	25
3.3.8 Vitamin D-Konzentration .....	25
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>26</b>
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>29</b>
<b>6 Summary</b> .....	<b>30</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>31</b>
<b>8 Anhang</b> .....	<b>39</b>
8.1 Nicht signifikante Ergebnisse .....	39
8.2 Abkürzungsverzeichnis .....	49
8.3 Abbildungsverzeichnis .....	51
<b>9 Lebenslauf</b> .....	<b>52</b>
<b>10 Danksagung</b> .....	<b>53</b>

<b>11 Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>54</b>
---	-----------

# 1 Einleitung

## 1.1 Vitamin D

### 1.1.1 Biosynthese von Calcitriol

Der aktive und wichtigste Metabolit der Vitamin D-Gruppe ist Calcitriol. Da der menschliche Körper dieses aus seinen Vorstufen selbst bilden kann, ist Calcitriol streng genommen kein Vitamin, wird aber auf Grund des historischen Kontextes weiterhin dieser Gruppe zugeordnet (Klinke et al. 2005).

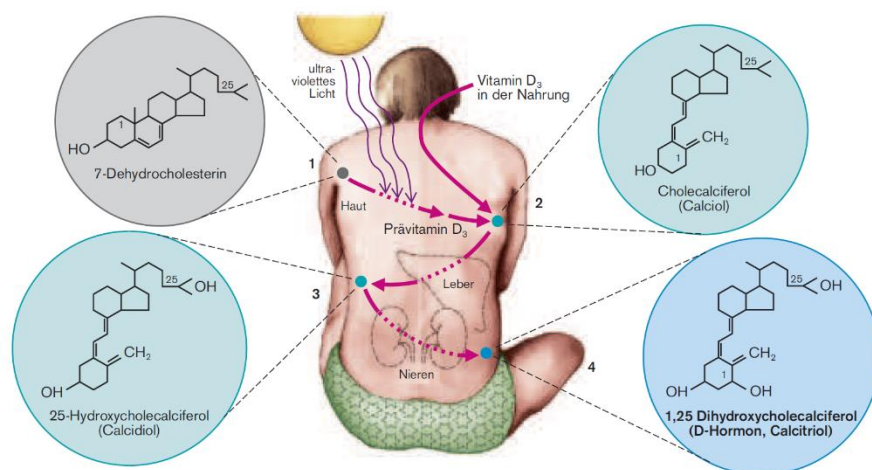


Abb. 1: Der Metabolismus von Calcitriol

Klinke, Rainer; Pape, Hans-Christian; Silbernagl, Stefan (2005): Physiologie. 5 Auflage. Stuttgart: Thieme, S. 400

Ausgangssubstanz der Calcitriolbiosynthese ist das Prohormon 7-Dehydrocholesterin, welches in der Haut durch Exposition gegenüber ultraviolettem Licht der Wellenlänge 290-315 nm über Prävitamin D<sub>3</sub> zu schließlich Cholecalciferol (Calcidiol) umgewandelt wird (Bouillon et al. 1998). Calcidiol, welches auch über die Nahrung aufgenommen werden kann, ist biologisch inaktiv (Nair und Maseeh 2012) und erst zwei weitere Biosyntheseschritte führen zum aktiven Hormon.

Calcidiol wird an das Vitamin D-bindende-Protein (DBP) gekoppelt im Blut zur Leber transportiert (Speeckaert et al. 2014) und dort mittels Hydroxylierung zu 25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol) synthetisiert, woraufhin es an DBP gebunden zur Niere transportiert wird.

Der letzte Schritt bei der Aktivierung von Vitamin D ist die Umwandlung von Calcidiol zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) in den proximalen Nierentubuli. Calcitriol entfaltet dann als aktives Hormon der Vitamin D-Gruppe seine vielfältigen Funktionen im gesamten Körper.

### **1.1.2 Physiologie der Vitamin D-Gruppe**

Das Vitamin D-Hormonsystem spielt eine entscheidende Rolle bei der Calciumhomöostase sowie dem Knochenstoffwechsel (DeLuca 1986). So wirkt Vitamin D zusammen mit Parathormon, um die Konzentration von Serum-Calcium und Phosphat genau zu regulieren, wodurch das Gleichgewicht aus Skelettmineralisierung und -demineralisierung reguliert wird (Sutton und MacDonald 2003). Allerdings kann das Vitamin D-Hormonsystem auch direkte Auswirkungen auf den Knochen haben. Beispielsweise zeigten in vitro-Studien, dass Calcitriol die Osteoblastendifferenzierung stimuliert (van Leeuwen et al. 2001; Yarram et al. 2004). Umgekehrt kann Calcitriol bei Calciummangel die Calciummobilisierung aus dem Knochen stimulieren, indem die Differenzierung von Osteoklasten gefördert wird (Bar-Shavit et al. 1983).

Vor allem in den letzten Jahrzehnten ist es gelungen, die zahlreichen weiteren Prozesse zu entdecken, welche die Stoffe der Vitamin D-Gruppe im Körper beeinflussen. So spielen sie eine Rolle bei vielen weiteren grundlegenden Zellfunktionen wie der Induktion der Zelldifferenzierung (Braga et al. 2017), der Hemmung des Zellwachstums (Trump et al. 2010) sowie bei der Immunmodulation (Bscheider und Butcher 2016).

Insgesamt zeigt sich bei der Beurteilung der Rolle von Vitamin D bei der Tumorentstehung ein widersprüchliches Bild. So wurden einerseits erhöhte Vitamin D-Konzentrationen mit einer geringeren Mortalität bei Colon- und Mammakarzinom-Patienten beschrieben (Maalmi et al. 2014) und andererseits zeigte eine Metaanalyse, dass die Vitamin D-Konzentration nicht mit karzinombedingter Mortalität korreliert (Schottker et al. 2014).

## **1.2 Der Vitamin D-Rezeptor**

Calcitriol entfaltet seine hormonelle Wirkung über die Bindung und anschließende Aktivierung seines intrazellulären Rezeptors: Der Vitamin D-Rezeptor (VDR) aus der Familie der Steroidrezeptoren (Haussler et al. 2011). Neben Calcitriol bindet der VDR mit geringerer Affinität ebenfalls die Gallensäure Lithocholsäure und induziert deren Abbau über eine CYP3A4-Induktion (Makishima et al. 2002).

Nach Aktivierung des VDR durch Vitamin D erfolgt die intrazelluläre Signalkaskade über 2 mögliche Pfade, den schnelleren Weg über den plasmamembranständigen VDR und den langsameren Weg über den Zellkern, an dessen Ende die Beeinflussung zahlreicher Gene steht (Shin et al. 2010).

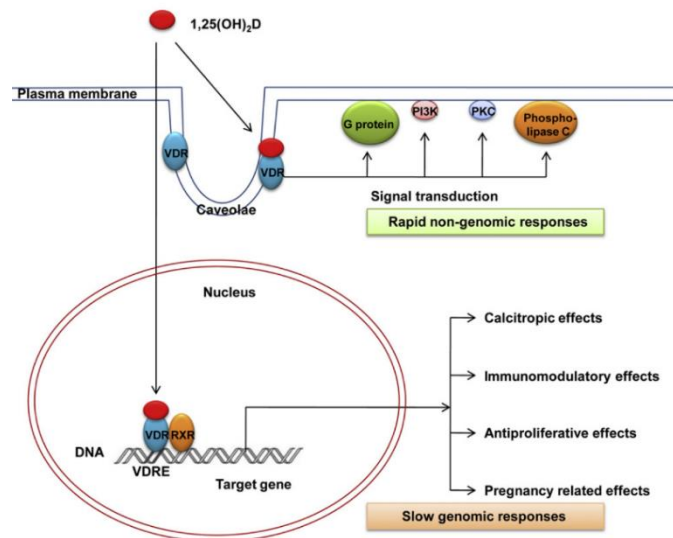


Abb. 2: Schneller und langsamer Signalpfad des Vitamin D-Rezeptors

Shin, J. S.; Choi, M. Y.; Longtine, M. S.; Nelson, D. M. (2010): Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. In: Placenta 31 (12), S. 1027–1034

### 1.2.1 Schneller Signalpfad des VDR

Nach der Bindung von Calcitriol an den membranständigen VDR erfolgen die schnellen Signalkaskaden über mehrere mögliche Wege, so z.B. die direkte Bindung und Öffnung von Calciumkanälen sowie die Aktivierung von diversen second-messenger-Systemen (Mizwicki und Norman 2009). So konnte z.B. im Tierversuch ein insulintroper Effekt des membranständigen VDR in pankreatischen Betazellen nachgewiesen werden (Kajikawa et al. 1999).

### 1.2.2 Langsamer Signalpfad des VDR

Die langsame Signalkaskade beginnt mit der Bindung von Calcitriol an den intrazellulären VDR. Dieser bildet daraufhin einen Heterodimer mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR), welcher anschließend die Transkription der Vitamin D-Zielgene reguliert. Dies wird ermöglicht, indem der Heterodimer mit hoher Affinität Vitamin D-Reaktionselemente (VDRE) in den Promotorregionen dieser Gene bindet (Shin et al. 2010).



Die Zielgeneselektivität wird gewährleistet durch Ligandenbindung von Calcitriol an den VDR, VDR-RXR-Heterodimerisierung und durch hochaffine Bindung an die VDRE (Sutton und MacDonald 2003). Darüber hinaus sind die exakten molekularbiologischen Mechanismen, die an der Zielgenaktivierung durch den Calcitriol-VDR-RXR-Komplex beteiligt sind, nicht abschließend erforscht, so wurden z.B. zusätzlich zu den oben genannten Mechanismen Koaktivatorproteine beschrieben, welche direkt mit dem VDR und anderen Kernrezeptoren wechselwirken (McKenna et al. 1999). Die genauen Beziehungen dieser verschiedenen Systeme sind Gegenstand aktueller Forschungen.

### **1.2.3 Genetik des VDR**

Der VDR wird durch das VDR-Gen codiert, welches in den meisten Zelltypen exprimiert wird und sich auf dem langen Arm von Chromosom 12 befindet, genauer: 12q12-q14 (Haddad 2014). Es enthält mindestens 5 Promotorregionen (Fang et al. 2005) sowie 8 Proteinkodierende Exons und 6 Exons, die nicht translatiert werden, wobei jede der genannten Genregionen alternativem Splicing unterliegt (Crofts et al. 1998).

Eine Besonderheit des VDR-Gens sind die überdurchschnittlich häufigen DNA-Sequenzvariationen (Li et al. 2008). Obwohl die Effekte der so genannten Genpolymorphismen oft nur subtil sind, haben ihre hohe Häufigkeit im menschlichen Genom sowie ihre hohen Frequenzen innerhalb der Bevölkerung sie zum bevorzugtem Forschungsgegenstand gemacht (Uitterlinden et al. 2004).

Als Genpolymorphismus wird eine Sequenzvariante dann bezeichnet, wenn sie in mindestens 1% der Bevölkerung erscheint (Valdivielso und Fernandez 2006). Wenn sie in Introns auftreten, fallen sie nicht ins Gewicht, wenn sie jedoch in z.B. regulatorischen Anteilen eines Gens fallen, kann dadurch der Grad der Expression verändert werden (Arai et al. 2001).

Veränderungen in dem 5'-Promotor des VDR-Gens können mRNA-Expressionsmuster beeinflussen, während Polymorphismen in der untranslatierten 3'-Region die mRNA-Stabilität und Proteinübersetzungseffizienz beeinflussen können (Durrin et al. 1999).

Wenn ein Polymorphismus nur einen einzelnen Basentausch betrifft, wird dies als single nucleotide polymorphism (SNP) bezeichnet. Einerseits sind SNPs labortechnisch besonders einfach zu untersuchen, andererseits eignen sie sich gut, um den Gesamtstatus von Polymorphismen in einem Gen zu erfassen (Ota et al. 2007). Dem liegt zu Grunde, dass die Polymorphismen eines Gens miteinander assoziiert sein können, sie also statistisch zusammen

gehäuft auftreten. Dieses Phänomen wird linkage disequilibrium (LD) genannt (Wall und Pritchard 2003). Ist das LD stark ausgeprägt, führt dieses in der Praxis zu Blöcken von zusammen auftretenden Polymorphismen, sogenannte Haplotypen (Thakkinstian et al. 2004). Gruppen von Polymorphismen in Genregionen mit hohem LD besitzen oft einen einzelnen statistisch relevanten SNP, an dem sich das Vorhandensein der anderen SNPs bestimmen lässt, dies ist ein sogenannter haplotype-tagging SNP (tag-SNP) (Nejentsev et al. 2004).

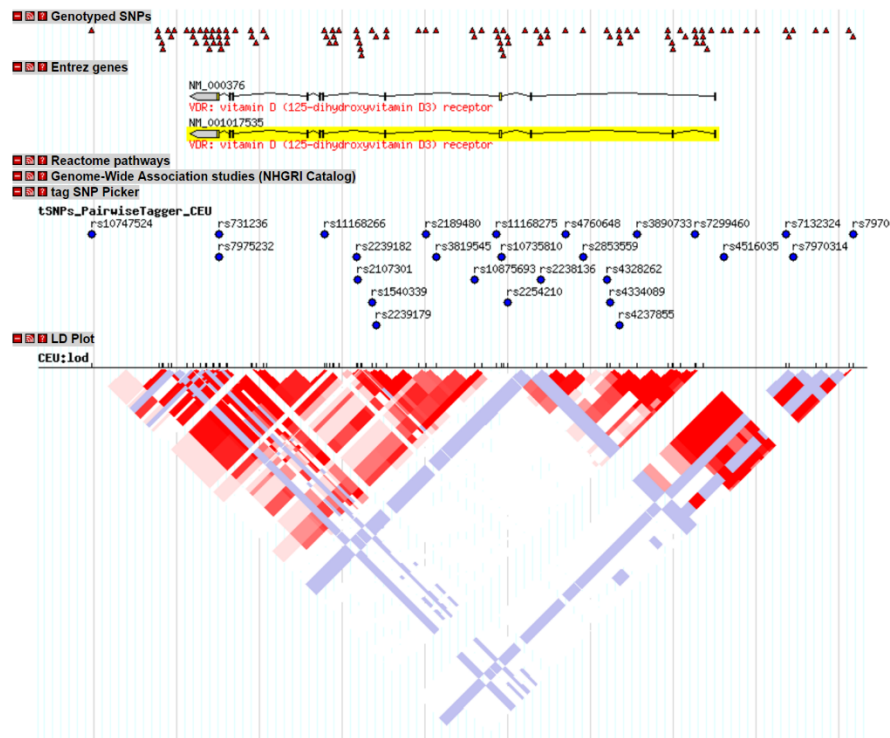


Abb. 3: tag-SNPs im VDR-Gen mit linkage disequilibrium

Erstellt mit: The International HapMap Project (2003). In: Nature 426 (6968), S. 789–796

Abbildung 3 zeigt eine grafische Darstellung des linkage disequilibrium im VDR-Gen. Dabei stellen rote Flächen miteinander assoziierte SNPs dar, die blauen Punkte markieren die tag-SNPs. Jedem SNP wird vom *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) eine Referenz-ID-Nummer (rs-ID) zugewiesen.

#### **1.2.4 Genpolymorphismen im VDR im Zusammenhang mit der Tumorgenese**

Die genauen molekularbiologischen Zusammenhänge zwischen SNPs des Vitamin D-Rezeptors und der Tumorgenese in unterschiedlichen Erkrankungen sind nicht vollständig geklärt. VDR-SNPs konnten bereits in mehreren Studien mit verschiedenen Krankheiten in Verbindung gebracht werden, wie z.B. einerseits mit Osteoporose (Salamone et al. 1996; Jia et al. 2013) und andererseits mit Prostatakarzinomen (Holick et al. 2007). Außerdem haben eine Reihe von Studien über Assoziationen zwischen Genpolymorphismen des VDR und dem Mammakarzinomrisiko berichtet (Raimondi et al. 2009; Bertone-Johnson et al. 2005; McKay et al. 2009).

In einer Studie von 2009 beschrieben Quigley et al., dass der VDR einer der Hauptregulatoren bei der Tumorsuszeptibilität ist. Dabei wurden verschiedene Stämme von Knockout-Mäusen mit unterschiedlicher Tumorsuszeptibilität gekreuzt womit gezeigt werden konnte, dass geringere Niveaus der VDR-Expression mit einer höheren Tumoranfälligkeit assoziiert sind (Quigley et al. 2009).

Köstner veröffentlichte 2009 ein Review, in dem alle bisherigen Studien, welche VDR-Polymorphismen in Zusammenhang mit der Krebsentstehung untersuchten, verglichen wurden, mit dem Ergebnis, dass es derzeit noch nicht möglich sei, endgültige Aussagen über die Bedeutung des VDR-Genotyps für die Tumorgenese zu machen. Außerdem beschrieb er, dass es wahrscheinlich sei, dass Wechselwirkungen mit anderen Faktoren wie Calcium- und Vitamin-D-Aufnahme, der Calcitriol-Plasmaspiegel sowie die UV-Strahlenbelastung eine entscheidende Rolle bei der Karzinogenese spielen. Abschließend legte der Autor dar, dass der gleiche VDR-Polymorphismus je nach Krebsart einen anderen Effekt haben könnte oder jeweils nur bei bestimmten Stadien der Erkrankungen eine Rolle spielen könnte (Köstner et al. 2009).

## **1.3 Neurofibromatose Typ 1**

### **1.3.1 Epidemiologie und Genetik**

Neurofibromatose 1 (NF1) ist eine erbliche autosomal-dominante Erkrankung, welche zur Gruppe der Phakomatosen gezählt wird (Little et al. 2015). Auf Grund einer Mutation des Genlocus q11.2 im Chromosom 17 kommt es zur Ausbildung von Tumoren in verschiedenen Geweben des Körpers mit ektodermalem Ursprung wie subkutanem Bindegewebe, den peripheren Nerven sowie auch im zentralen Nervensystem (Lammert et al. 2006).

Während NF1 von von Recklinghausen 1882 erstmals beschrieben wurde (Berlit 2012), führten die jüngsten Fortschritte in der molekularen Gentyppisierung zu einem beschleunigten Verständnis dieser multifaktoriellen Störung (Boyd et al. 2009).

Das NF1-Gen selbst beinhaltet die Informationen für das Protein Neurofibromin, welches ein negativ-regulatorisches Protein für das Protoonkogen Ras ist (Berlit 2012). Neurofibromin wirkt als Tumorsuppressor, eine Mutation und damit eine Funktionsminderung von Neurofibromin hat die vermehrte Entstehungsrate von Tumoren zur Folge (Mattle und Mumenthaler 2013). Während die Prävalenz für diese Erkrankung ca. 1:3000 ist, haben ca. 50% aller Fälle eine Neumutation als Ursache, was damit begründet werden kann, dass das NF1-Gen mit 350 Kilobasen sehr lang ist und somit insgesamt anfälliger für Neumutationen ist. (Cali et al. 2017).

### **1.3.2 Klinische Präsentation**

Die klinische Erscheinung der NF1 ist vielfältig: Bei einem vorliegendem Gendefekt liegt die Manifestationswahrscheinlichkeit bei nahezu 100%, trotzdem können auf Grund einer hohen Variabilität der Expressivität sogar Mitglieder der gleichen Familie deutlich unterschiedliche Symptome zeigen (Reynolds et al. 2003).

Dadurch bedingt ist eine frühe korrekte Diagnosefindung nicht einfach, weshalb 1988 vom Gesundheitsministerium der USA allgemeine Diagnosekriterien erarbeitet und festgelegt wurden (Neurofibromatosis Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference 1988).

Wenn 2 oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt sind, liegt eine Neurofibromatose Typ 1 vor (Tonsgard 2006):

- 6 oder mehr Café-au-lait-Flecken, deren größter Durchmesser mehr als 5 mm (vor der Pubertät) und mehr als 15 mm (nach der Pubertät) beträgt
- 2 oder mehr Neurofibrome (unabhängig davon, um welche Art es sich handelt) oder ein einzelnes plexiformes Neurofibrom
- Axillare oder inguinale sommersprossenartige Hautveränderungen (Freckling)
- 2 oder mehr Lisch-Knoten (gutartige Hamartome der Iris)
- Pilozytisches Astrozytom des N. opticus (Optikusgliom)
- Knochenanomalien wie eine Ausdünnung der Corticalis der langen Röhrenknochen, charakteristische Keilbein-Läsionen oder eine kongenitale Tibiapseudarthrose
- Ein Verwandter ersten Grades mit NF1

Zu den harmloseren Manifestationen der NF1 gehört das axillare oder inguinale Freckling, die Lisch-Knoten sowie die Café-au-lait-Flecken.

Café-au-lait-Flecken sind scharf begrenzte, hyperpigmentierte, flache Nävi, welche in unterschiedlicher Form und Größe am ganzen Körper auftreten können (Shah 2010). Bei vielen Betroffenen sind sie schon kurz nach der Geburt vorhanden und nehmen über die ersten 2 bis 4 Lebensjahre an Größe und Anzahl zu. Bei den meisten, aber nicht bei allen Patienten mit NF1 treten sie im Laufe ihres Lebens auf (Boyd et al. 2010).

Lisch-Knoten sind von Melanozyten ausgehende Hamartome der Iris, welche leicht von der Irisoberfläche hervorstehen. Ihr Farbenspektrum reicht von farblos bis zu gelblich oder bräunlich (Lubs et al. 1991).

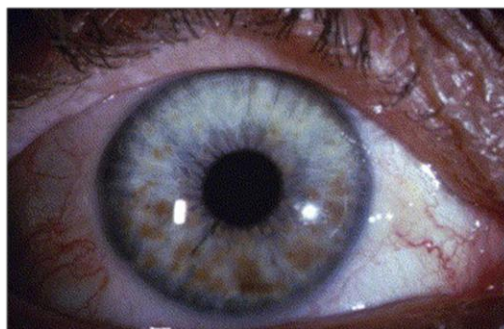


Abb. 4: Lisch-Knoten

Tonsgard, James H. (2006): Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. In: Seminars in pediatric neurology 13 (1), S. 2–7

Auch das Skelett ist bei NF1-Patienten häufig betroffen (bis zu 23,6% der Pat.) (Crawford und Schorry 1999). Die verschiedenen skelettalen Symptomaten von NF1 können eingeteilt werden in generalisierte Skelettmanifestationen wie z.B. Osteopenie und Osteoporose (Illes et al. 2001) sowie Minderwuchs (Elefteriou et al. 2009). Die generalisierten Skelettmanifestationen verlaufen meist geringer ausgeprägt, treten jedoch häufiger auf. Dahingegen sind lokal begrenzte Skelettanomalien wie z.B. die tibiale oder sphenoidale Dysplasie, Wirbelkörperläsionen sowie Skoliose weniger häufig, jedoch korrelieren diese mit einer signifikant erhöhten Morbidität (Elefteriou et al. 2009).

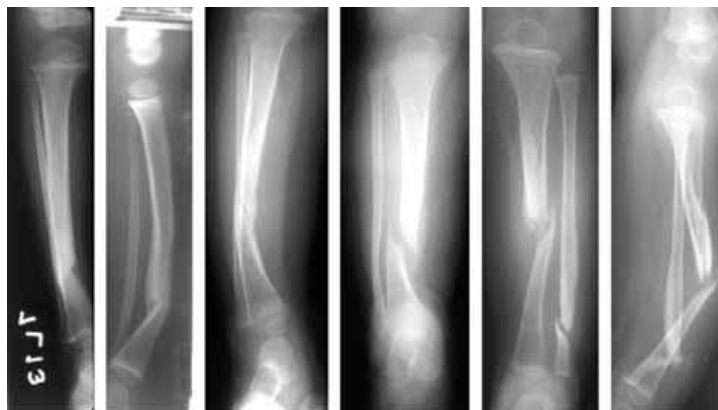


Abb. 5: Verschiedene Stadien von tibialen Frakturen und Pseudarthrosen in NF1-Patienten

Elefteriou, Florent; Kolanczyk, Mateusz; Schindeler, Aaron; Viskochil, David H.; Hock, Janet M.; Schorry, Elizabeth K. et al. (2009): Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options. In: American journal of medical genetics. Part A 149A (10), S. 2327–2338

Weitere Symptome der Neurofibromatose Typ 1 sind arterielle Hypertonie, dysplastische Arterien sowie Makrozephalie (Tonsgard 2006).

Ein weiterer wichtiger Aspekt der NF1-Symptomaten sind kognitive Defizite (Mautner et al. 2015). Etwa 50% der Patienten mit NF1 erfüllen die Kriterien für die Diagnose der Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) (Mautner et al. 2002). Außerdem beschrieben Levine et al., dass in ihrer Studie von 2006 ADHS bei Kindern mit NF1 häufiger anzutreffen war als bei ihren Geschwistern (42% vs. 13%) (Levine et al. 2006).

### 1.3.3 Die verschiedenen Tumore bei NF1-Patienten

Eine Vielzahl von benignen und malignen Tumoren sind mit NF1 assoziiert wie z.B. Optikusgliome (pilozytische Astrozytome WHO 1°), aber auch höhergradige infiltrierende Astrozytome sowie juvenile myelomonozytische Leukämien, Phäochromozytome und gastrointestinale Stromatumoren (Laycock-van Spyk et al. 2011). Typischerweise treten

jedoch mehrere kutane und subkutane Neurofibrome bei der NF1 auf (Laycock-van Spyk et al. 2011). Von der Schwann-Zelle ausgehend, sind diese gutartigen Nervenscheidentumore eine der Hauptursachen für Morbidität bei NF1-Patienten, da sie je nach Lokalisation ausgeprägte klinische Symptome hervorrufen können. So verursachen kutane Neurofibrome oft Pruritus und Hautreizungen. Zwar sind die Neurofibrome meistens schmerzlos, wenn sie jedoch an größeren Nerven entstehen, können sie Schmerzen und neurologische Defizite hervorrufen (Ferner und O'Doherty 2002).

Eine Sonderform des Neurofibroms ist das plexiforme Neurofibrom. Dieses wird insgesamt als benigne eingestuft, ist jedoch in der Lage, benachbartes Gewebe zu infiltrieren (Kluwe et al. 1999). Während die kutanen Neurofibrome erst während der Pubertät entstehen, sind plexiforme Neurofibrome oft bereits kurz nach der Geburt nachweisbar (Huson et al. 1988). Obwohl plexiforme Neurofibrome aus den gleichen Zelltypen wie kutane Neurofibrome bestehen, haben erstere jedoch eine erweiterte extrazelluläre Matrix und oft eine reiche Gefäßversorgung. Sie entwickeln sich entlang eines Nervs und können mehrere Abzweigungen, Nervenwurzeln und Plexi beinhalten (Ferner und Gutmann 2002).

Kutane Neurofibrome sind immer benigne, jedoch können sowohl subkutane als auch plexiforme Neurofibrome zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST) mutieren (Ferner 2007).

Obwohl MPNST generell auch bei Nicht-NF1-Patienten auftreten können, haben NF1-Betroffene ein deutlich erhöhtes Risiko, da diese Tumoren häufig durch bereits vorhandene plexiforme Neurofibrome entstehen (Ducatman et al. 1986). Sie können in viele Regionen des Körpers metastasieren wie z.B. in regionale Lymphknoten, aber auch in Lunge, Leber, Gehirn und Knochen (Kim et al. 2005). Das Risiko für einen Patienten mit NF1 im Laufe seines Lebens einen MPNST zu entwickeln, liegt bei ca. 8-13% (Evans 2002). Die Therapie der Wahl ist die frühe radikale lokale Tumorextirpation, in späteren Stadien kommen Chemotherapeutika wie Doxorubicin und die Radiotherapie hinzu (Santoro et al. 1995). Generell sind die Prognosen für MPNST schlecht, in einer Studie von 2014 lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 49% (Goertz et al. 2014).

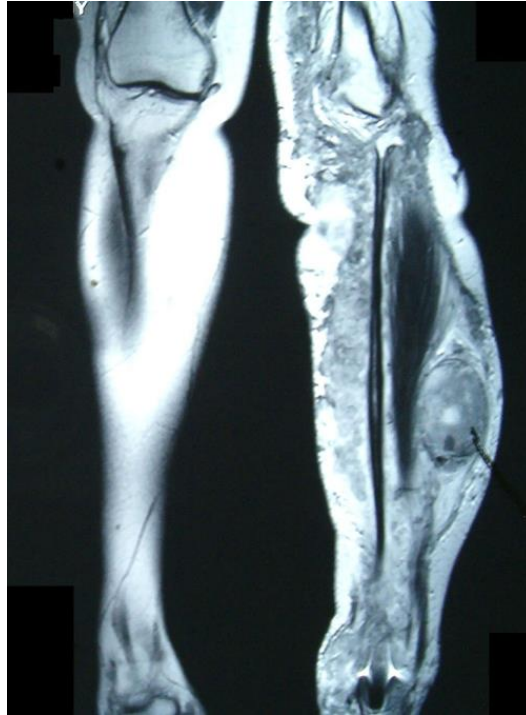


Abb. 6: MPNST im linken Unterschenkel

Kosmas, Christos; Tsakonas, George; Evgenidi, Katerina; Gassiamis, Argyris; Savva, Lefkothea; Mylonakis, Nikolaos; Karabelis, Athanasios (2009): Malignant peripheral nerve sheath tumor in neurofibromatosis type-1: two case reports. In: Cases journal 2, S. 7612



## **1.4 Die Rolle von Vitamin D bei NF1-Patienten**

Lammert et al. beschrieben 2006, dass bei NF1-Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit vorliegt, einen Mangel an Vitamin D zu besitzen, als bei der Normalpopulation. Seitdem wurde dieser Zusammenhang in weiteren Studien weltweit beschrieben (Souza Mario Bueno et al. 2015; Brunetti-Pierri et al. 2008; Petramala et al. 2012). Außerdem wurde von Lammert et al. die These erörtert, dass es eine pathogenetische Korrelation zwischen Vitamin D-Hypovitaminose und der vielfach beschriebenen verringerten Knochendichte bei NF1-Patienten gibt.

Zudem zeigten sie eine Korrelation zwischen erniedrigten Vitamin D-Serumpegeln und einer erhöhten Anzahl von kutanen Neurofibromen auf. Laut ihnen sei es möglich, dass Patienten mit mehreren kutanen Neurofibromen ihre Haut mehr mit Kleidung abdeckten und so weniger Sonnenlicht ausgesetzt wären und damit weniger Vitamin D produzierten als Patienten mit einer geringeren Anzahl an Neurofibromen (Lammert et al. 2006).

Lammert et al. schlugen mehrere Mechanismen vor, welche die Assoziation zwischen Vitamin D und dem Vorkommen von Neurofibromen bei NF1-Patienten erklären könnten. Vitamin D hemmt das Wachstum von einigen Zelllinien in vitro, jedoch könnte dieser Effekt durch die Aktivierung des Ras-Signalweges auch blockiert werden, welche als Folge der NF1-Mutation auftritt (Goltzman et al. 2001). Eine weitere Möglichkeit sind die nicht abschließend geklärten antiproliferativen Effekte von Vitamin D, z.B. könnte eine Vitamin D-Hypovitaminose die Wahrscheinlichkeit für das Entstehen von Tumoren bei NF1-Patienten begünstigen (Dusso et al. 2005).

## **1.5 Ziele dieser Arbeit**

In den zuvor zitierten Studien wurde eine signifikant niedrigere Serum-Konzentration von Vitamin D in NF1-Patienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen beschrieben. Darüber hinaus wurde über eine invertierte Korrelation der Vitamin D-Konzentration mit der Anzahl der Neurofibrome berichtet. Bei der Entstehung von NF1-assoziierten Tumoren könnte Vitamin D ein entscheidender Faktor sein.

Vitamin D wirkt erst über die Bindung und anschließende Aktivierung des Vitamin D-Rezeptors. Ein wichtiger Aspekt ist daher die Bedeutung des Vitamin D-Rezeptors in Assoziation mit NF1-assoziierten Tumoren. Insbesondere bei der Genetik des VDR sind dabei die Aspekte Polymorphismen und Expression zu beachten. Diese Arbeit thematisiert den

ersten Aspekt, Genpolymorphismen des VDR. Geplant ist es, 141 NF1-Patienten mit umfassenden klinischen Daten zu rekrutieren, 30 tag-SNPs bei jedem dieser Patienten in Vollblut-DNA zu bestimmen und dann die tag-SNP-Varianten mit den klinischen Daten, insbesondere dem Vorhandensein und Ausmaß der NF1-assozierten Tumoren, zu korrelieren. Ziel ist es, zu klären, ob die Genpolymorphismen des Vitamin D-Rezeptors mit signifikanten Änderungen in den klinischen Daten der Patienten einhergehen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Für diese Studie wurden insgesamt 141 Patienten aus der Neurofibromatose-Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) rekrutiert.

#### **2.1.1 Einschlusskriterien**

Die Auswahl der Patienten erfolgte nach den vom Gesundheitsministerium der USA erarbeiteten allgemeinen Diagnosekriterien für Neurofibromatose Typ 1 (NIH-Konferenz 1988).

### **2.2 Statistik**

Die Datenaufbereitung für diese Studie erfolgte durch Herrn Gerhard Schön, welcher Wissenschaftler am Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE ist. Alle Berechnungen und Plots wurden mit dem Statistikprogramm R für Microsoft Windows in der Version 3.1.2 durchgeführt.

Die verwendeten Tests waren abhängig von der jeweiligen Variable. Ein logistisches Regressionsmodell wurde bei den dichotomen (Ja/Nein) Variablen MPNST, plexiformes Neurofibrom, Skoliose und psychologisches Defizit benutzt, bei den Variablen Neurofibromen und Vitamin D-Konzentration wurde ein lineares Regressionsmodell benutzt. Eine signifikante Korrelation wurde bei einem p-Wert von unter 0,05 angenommen.

## 2.3 Materialien

### 2.3.1 Technische Geräte

Gerät	Hersteller	Geräte-Nummer
Universalzentrifuge Labofuge 400	Heraeus Instruments, Hanau, Deutschland	228154
Einkanalpipette Research Plus 0,5–10 µL	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland	3121 000.023
Einkanalpipette Research Plus 10–100 µL	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland	3121 000.074
Einkanalpipette Research Plus 100–1000 µL	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland	3121 000.120
Elektronische Einkanalpipette Research Pro 5-100 µl	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland	4860 000.577
Reagenzglasschüttler Reax top	Heidolph Instruments, Schwabach, Deutschland	541-10000-00

Tabelle 1: Technische Geräte

### 2.3.2 Verbrauchsmaterialien

Verbrauchsmaterial	Hersteller	Material-Nummer
Reaktionsgefäß 1,5 ml	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland	3810X
Reaktionsgefäß 50 ml	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland	E0030122151
Pipettenspitze epT.I.P.S. Standard 0,5–20 µL	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland	2235 156-7
Pipettenspitze epT.I.P.S. Standard 20–200 µL	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland	2235 130-3
Pipettenspitze epT.I.P.S. Standard 50–1000 µL	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland	2235 090-1

Tabelle 2: Verbrauchsmaterialien

### 2.3.3 Kits und Chemikalien

Kit/Chemikalie	Hersteller	Material-Nummer
QIAamp DNA Blood Mini Kit	Qiagen, Hilden, Deutschland	51106
Ethanol, 70%	Mallinckrodt Baker, Griesheim, Deutschland	P004-03

Tabelle 3: Kits und Chemikalien

## 2.4 Methoden

### 2.4.1 DNA-Isolierung

Die DNA zur Analyse der tag-SNPs des Vitamin D-Rezeptors wurde aus 141 menschlichen Blutproben extrahiert. Dafür wurde das *QIAamp DNA Blood Mini Kit* nach dem Protokoll "*DNA-Purification from Blood or Body Fluids (Spin Protocol)*" verwendet (QIAamp DNA Mini und Blood Mini Handbook, 2010).

Das Vollblut, welches den NF1-Patienten nach ihrer Einverständnigabe entnommen wurde, wurde bis zur weiteren Analyse in einem Ethylendiamintetraessigsäure-Röhrchen (EDTA-Röhrchen) bei -20° Celsius gelagert. Aus jeder einzelnen Probe wurde dann 200 µl entnommen.

QIAamp DNA Blood Mini Kit Komponenten	Anzahl/Menge
QIAamp Mini Spin Columns	250
Collection Tubes (2 ml)	750
Buffer AL	54 ml
Buffer ATL	50 ml
Buffer AW1	95 ml
Buffer AW2	66 ml
Buffer AE	110 ml

Qiagen-Protease	5,5 ml
Protease-Lösung	5,5 ml
Proteinase K	6 ml

Tabelle 4: Komponenten des QIAamp DNA Blood Mini Kit

Zu den 200 µl Vollblut wurde erst 20 µl Qiagen-Protease gegeben und anschließend 200 µl AL-Puffer, das Gemisch wurde dann durch Vortexen für 15 s vermischt. Es erfolgte die Inkubation bei 56°C für 10 min. Die Röhrchen wurden dann kurz zentrifugiert, um Tropfen von der Innenseite des Deckels zu entfernen. 200 µl Ethanol (70%) wurden zu der Probe gegeben und erneut durch Vortexen für 15 s gemischt. Die Probe wurde anschließend auf die QIAamp Mini-Spin-Säule (in einem 2 ml-Sammelröhrchen) aufgetragen und dann bei 6000g (8000 U/min) für 1 min zentrifugiert und nachfolgend in ein 2 ml-Sammelröhrchen gegeben, während das Röhrchen mit dem Filtrat entsorgt wurde. Dann wurde der Spinsäule 500 µl AW1-Puffer zugesetzt und erneut bei 6000g (8000 U/min) für 1 min zentrifugiert und anschließend in ein 2 ml-Sammelröhrchen gegeben, während das Filtratröhrchen erneut entsorgt wurde. Nachdem der Spinsäule 500 µl AW2-Puffer zugegeben wurden, wurde diese bei 14000 U/min für 3 min zentrifugiert. Nachfolgend wurde die Spinsäule in ein sauberes 1,5 ml Mikrozentrifugenröhrchen gegeben und das Filtrat erneut verworfen. 200 µl Puffer AE wurden der Säule zugesetzt und dann bei Raumtemperatur für 5 min inkubiert und dann bei 8000 U/min für 1 min zentrifugiert. Die endgültige Elution enthielt dann die zu analysierende Proben-DNA.

## 2.4.2 tag-SNPs des Vitamin D-Rezeptor-Gens

In dieser Studie wurden 30 tag-SNPs im VDR-Gen untersucht.

Laufende Nummer	tag-SNP-ID	Allelvariante 1	Allelvariante 2
1	rs2239184	C	T
2	rs7975128	G	A
3	rs2239182	G	A
4	rs2107301	T	C
5	rs12717991	A	G
6	rs2189480	C	A
7	rs3819545	T	C
8	rs2239186	C	T
9	rs10875693	T	A
10	rs11168275	G	A
11	rs2254210	A	G
12	rs2238136	A	G
13	rs2853564	C	T
14	rs4760648	C	T
15	rs11168287	A	G
16	rs4328262	G	T
17	rs4334089	A	G
18	rs4237855	A	G
19	rs11168293	G	T
20	rs7971418	C	A
21	rs7302235	G	C
22	rs2239181	T	G
23	rs757343	A	G
24	rs6580642	C	T
25	rs7299460	C	T
26	rs2283342	T	C
27	rs11574026	T	C
28	rs3782905	C	G
29	rs2239179	A	G
30	rs11574032	T	C

Tabelle 5: Die 30 analysierten tag-SNPs des VDR mit den beiden Allelvarianten

In Tabelle 5 sind die tag-SNPs dargestellt, die in dieser Studie im VDR-Gen untersucht wurden. Die Allelvarianten beziehen sich auf die jeweilige Base, die an dieser Lokalisation im Gen vorkommt: Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T).

Die Genanalyse erfolgte mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) (Oeth et al. 2009). Dabei wurden Primer benutzt, welche sich an den Teil der DNA anlagern, die an den SNP angrenzt.

In der PCR werden die Primer dann mit einem Didesoxynukleosidtriphosphat (ddNTP) verlängert (Ross et al. 2000). Dieses Abbruchnukleotid ist das Basenäquivalent zur eigentlichen Polymorphismus-Base. Da alle 4 Basen sich in ihrem Molekulargewicht unterscheiden, können die um eine Base verlängerten Primer anschließend massenspektroskopisch untersucht werden (Gut 2004). Diese Analyse erfolgte über die Matrix-Assistierte Laser-Desorption-Ionisierung-Time-of-Flight (MALDI-TOF) Massenspektroskopie der Firma Bioglobe (Bioglobe GmbH, Hamburg, Deutschland).



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Klinische Kenndaten der NF1-Patienten

Klinische Kenndaten der NF1-Patienten N=141	Verfügbare Anzahl an Patientendaten N=141
Alter	141 (100%)
Serum-Konzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D	101 (71,6%)
Kutane Neurofibrome	95 (67,4%)
Plexiforme Neurofibrome	97 (68,8%)
MPNSTs	141 (100%)
Skoliose	95 (67,4%)
Psychologische Defizite	101 (71,6%)

Tabelle 6: Klinische Kenndaten der 141 NF1-Patienten

#### 3.2 Genotypen der VDR-tag-SNPs

Die tag-SNP-Genotypisierung erfolgte auf dem MassARRAY-System des Unternehmens Agena Bioscience (ehem. Sequenom) mittels der MALDI-TOF Massenspektrometrie. Es wurden 30 tag-SNPs in der DNA von 141 Patienten untersucht. Insgesamt waren 98,5% aller Typisierungen erfolgreich, 4 der 141 DNA-Proben hatten eine ungenügende Qualität und konnten nicht zur Gänze ausgewertet werden.

Genotypen der VDR-tag-SNPs in den 141 NF1-Patienten					
Laufende Nummer	tag-SNP-ID	Häufigkeit von Allel 1	Häufigkeit von Allel 2	Heterozygotie	Fälle von nicht erfolgter Typisierung
1	rs2239184	26% (C)	20% (T)	54% (CT)	0%
2	rs7975128	38% (G)	8% (A)	54% (GA)	0%

3	rs2239182	18% (G)	28% (A)	54% (GA)	0%
4	rs2107301	6% (T)	50% (C)	44% (TC)	0%
5	rs12717991	18% (A)	32% (G)	48% (AG)	2%
6	rs2189480	36% (C)	10% (A)	54% (CA)	0%
7	rs3819545	26% (T)	18% (C)	56% (TC)	0%
8	rs2239186	10% (C)	60% (T)	30% (CT)	0%
9	rs10875693	40% (T)	14% (A)	46% (TA)	0%
10	rs11168275	10% (G)	62% (A)	28% (GA)	0%
11	rs2254210	14% (A)	36% (G)	50% (AG)	0%
12	rs2238136	8% (A)	52% (G)	40% (AG)	0%
13	rs2853564	20% (C)	34% (T)	46% (CT)	0%
14	rs4760648	40% (C)	16% (T)	44% (CT)	0%
15	rs11168287	24% (A)	20% (G)	56% (AG)	0%
16	rs4328262	18% (G)	34% (T)	48% (GT)	0%
17	rs4334089	2% (A)	58% (G)	40% (AG)	0%
18	rs4237855	36% (A)	12% (G)	52% (AG)	0%
19	rs11168293	34% (G)	8% (T)	58% (GT)	0%
20	rs7971418	26% (C)	20% (A)	54% (CA)	0%
21	rs7302235	61% (G)	4% (C)	33% (GC)	2%
22	rs2239181	0% (G)	80% (T)	20% (GT)	0%
23	rs757343	0% (A)	76% (G)	24% (AG)	0%
24	rs6580642	74% (C)	0% (T)	26% (CT)	0%
25	rs7299460	54% (C)	8% (T)	38% (CT)	0%
26	rs2283342	68% (T)	4% (C)	28% (TC)	0%
27	rs11574026	0% (T)	82% (C)	18% (TC)	0%
28	rs3782905	42% (C)	8% (G)	50% (CG)	0%
29	rs2239179	32% (A)	14% (G)	54% (AG)	0%
30	rs11574032	0% (T)	84% (C)	16% (TC)	0%

Tabelle 7: Ergebnisse der tag-SNP-Typisierung

### 3.3 Korrelation der VDR-tag-SNPs mit den klinischen NF1-Phänotypen

#### 3.3.1 Hypothese und Variablen

Der Zusammenhang zwischen den VDR-tag-SNPs und den diversen NF1-assoziierten klinischen Manifestationen (Tab. 6) wurde mit der folgenden Hypothese getestet: Jede dieser NF1-Manifestationen ist von einem der 30 VDR-tag-SNPs abhängig. Da jeder Patient zwei Allele eines SNP besitzt, sind jeweils drei verschiedene Konstellationen möglich, z.B. AA, CC sowie AC. Da die Zusammenhänge der Wirkung der verschiedenen Allelvarianten bisher unbekannt sind, wurden die drei Konstellationen jeweils als unabhängige Parameter definiert.

Test-Nr.	Manifestation	Anzahl an Datensätzen	Skalatyp	Datenart
1	MPNST	134	Dichotom	Ja / Nein
2	Neurofibrom	93	Ordinal 4 Gruppen	Anzahl n: 0, 1-10, 11-100, 100-1000
3	Plexiformes Neurofibrom	95	Dichotom	Ja / Nein
4	Plexiformes Neurofibrom Ja	95	Ordinal 3 Gruppen	Klein, Mittel, Groß
5	Skoliose	93	Dichotom	Ja / Nein
6	Psychologisches Defizit (ADHS, Stottern, Legasthenie)	104	Dichotom	Ja / Nein
7	Vitamin D-Konzentration	99	Ratio	Zahl in µg/l

Tabelle 8: Daten der abhängigen Variablen

Wie in den Tabellen 9-14 dargestellt, wurde überprüft, ob die diversen NF1-Manifestationen mit den 30 VDR-tag-SNPs signifikant korrelieren. Dazu wurden für jeden VDR-tag-SNP ein logistisches bzw. lineares Regressionsmodell mit den jeweiligen abhängigen Variablen berechnet. Die dreistufige tag-SNP-Variable wurde auf zwei Arten dichotomisiert: Allel 1 (z.B. T) gegen den Rest (C und CT) und Allel 2 (z.B. C) gegen den Rest (T und CT). In den folgenden Tabellen sind die signifikanten Ergebnisse aufgeführt.

### 3.3.2 Vorkommen von MPNST

tag-SNP	Gruppe	Referenzkategorie	Odds-Ratio	p-Wert
rs7299460	T	C+CT	$7,5215 \times 10^{-8}$	<0.05
rs2254210	G	A+AG	0,39903	<0.05

Tabelle 9: Signifikante Korrelationen zwischen tag-SNPs und MPNSTs

Das statistische Modell soll die Wahrscheinlichkeit voraussagen, mit der ein MPNST auftritt, falls an dem Genlocus eines tag-SNP ein bestimmter Genpolymorphismus vorhanden ist. Am Beispiel des tag-SNP rs2254210 bedeutet dies, dass wenn an dieser Stelle im Genom der Polymorphismus mit der Base Guanin auftritt, die Wahrscheinlichkeit einen MPNST zu entwickeln, um das 0,399-fache erniedrigt ist.

Das Odds-Ratio des tag-SNP rs7299460 besitzt einen sehr geringen Wert, da für die Base Thymin in diesem Fall kein MPNST vorkommt.

### 3.3.3 Neurofibrom-Belastung

tag-SNP	Gruppe	Referenzkategorie	Koeffizient	p-Wert
rs2189480	C	A+AC	-0,5445	<0.05

Tabelle 10: Signifikante Korrelation zwischen tag-SNPs und Neurofibromen

Die Belastung für Neurofibrome bei NF1-Patienten wurde anhand einer 4-stufigen linearen Skala erfasst: Die Anzahl wurde eingeteilt in 0, 1-10, 11-100 sowie 100-1000 Neurofibrome. Die Patienten, bei denen am Genlocus des tag-SNP rs2189480 die Base Cytosin vorliegt, liegen auf der 4-stufigen Neurofibrom-Skala im Durchschnitt etwa eine halbe Stufe niedriger, als diejenigen, die an dieser Stelle die Basen Adenin bzw. Adenin und Cytosin aufweisen. Im Durchschnitt besitzen diese Patienten also eine geringere Neurofibrom-Anzahl.

### 3.3.4 Vorkommen eines plexiformen Neurofibroms

Die Überprüfung einer Korrelation zwischen der dichotomisierten (Ja/Nein) Variable Plexiformes Neurofibrom und den tag-SNPs ergab keine signifikanten Ergebnisse.

### 3.3.5 Volumen der plexiformen Neurofibrome

tag-SNP	Gruppe	Referenzkategorie	Koeffizient	p-Wert
rs10875693	T	A+AT	0,5188	<0.05
rs6580642	C	T+CT	-0,5293	<0.05

Tabelle 11: Signifikante Korrelationen zwischen tag-SNPs und plexiformen Neurofibromen

Das Volumen der plexiformen Neurofibrome bei NF1-Patienten wurde anhand einer 3-stufigen linearen Skala erfasst: Auf Grund der asymmetrischen Volumenverteilung der Neurofibrome wurde das logarithmierte Volumen in 3 Kategorien eingeteilt: Klein, Mittel und Groß.

Die Patienten, bei denen am Genlocus des tag-SNP rs10875693 die Base Thymin vorliegt, liegen auf der 3-stufigen Volumen-Skala im Durchschnitt etwa eine halbe Stufe höher, als diejenigen, die an dieser Stelle die Basen Adenin bzw. Adenin und Thymin aufweisen. Diese Patienten haben also eine durchschnittlich höhere Tumorlast.

### 3.3.6 Vorkommen von Skoliose

tag-SNP	Gruppe	Referenzkategorie	Odds-Ratio	p-Wert
rs2239181	G	T+GT	3,9128x10 <sup>7</sup>	<0.05

Tabelle 12: Signifikante Korrelation zwischen tag-SNPs und Skoliose

Das statistische Modell soll die Wahrscheinlichkeit voraussagen, mit der eine Skoliose auftritt, falls an dem Genlocus eines tag-SNP ein bestimmter Genpolymorphismus vorhanden ist. Bei dem tag-SNP rs2239181 bedeutet dies, dass wenn an dieser Stelle im Genom der Polymorphismus mit der Base Guanin auftritt, die Wahrscheinlichkeit eine Skoliose zu entwickeln, um das 3,91x10<sup>7</sup>-fache erhöht ist. Eine so hohe Wahrscheinlichkeit entsteht am ehesten auf Grund der zu geringen Patientenzahl in dieser Studie. Obwohl der echte Einfluss dieses Genpolymorphismus auf die Entwicklung einer Skoliose deutlich geringer sein dürfte, gibt dieses Ergebnis den Hinweis auf eine mögliche Beteiligung dieses tag-SNP.

### 3.3.7 Vorkommen eines psychologischen Defizits

tag-SNP	Gruppe	Referenzkategorie	Odds-Ratio	p-Wert
rs2254210	A	G+AG	7,8095	<0.05
rs11168287	A	G+AG	4,5079	<0.05
rs11168275	G	A+AG	7,7273	<0.05
rs2239186	C	T+CT	1,0875	<0.05
rs10875693	A	T+AT	$4,4387 \times 10^{-8}$	<0.05
rs2283342	C	T+CT	$3,6603 \times 10^{-7}$	<0.05

Tabelle 13: Signifikante Korrelationen zwischen tag-SNPs und psychologischen Defiziten

Liegt bei dem tag-SNP rs2254210 an dieser Stelle im Genom der Polymorphismus mit der Base Adenin vor, ist die Wahrscheinlichkeit ein psychologisches Defizit zu entwickeln, signifikant höher, als wenn die Basen Guanin bzw. Guanin und Adenin vorlägen, und zwar um das 7,8095-fache.

### 3.3.8 Vitamin D-Konzentration

tag-SNP	Gruppe	Referenzkategorie	Koeffizient	p-Wert
rs757343	A	G+AG	16,0051	<0.05
rs2239184	T	C+CT	4,1989	<0.05
rs7971418	A	C+AC	4,1989	<0.05

Tabelle 14: Signifikante Korrelationen zwischen tag-SNPs und der Vitamin D-Konzentration

Bei diesem Modell wurde die Ratio-Skala verwendet, der Koeffizient ist hier also als absoluter Wert zu betrachten. Am Beispiel des tag-SNP rs757343 bedeutet dies, dass wenn an diesem Genlocus der Polymorphismus mit der Base Adenin vorliegt, die Serum-Vitamin D-Konzentration im Durchschnitt um 16 µg/l höher ist, als bei den Patienten, bei denen die Basen Guanin bzw. Guanin und Adenin vorliegen.

## 4 Diskussion

Die Rolle von Vitamin D und des Vitamin D-Rezeptors bei der Regulierung der Karzinogenese bei unterschiedlichen Krankheiten ist mit der aktuellen Studienlage nicht abschließend geklärt (Köstner et al. 2009). Einige Studien beschreiben einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Tumorsuszeptibilität und der Karzinogenese (Serrano et al. 2016; Colagar et al. 2015) und andere beschreiben eine nicht eindeutige (Iqbal et al. 2015) oder nicht vorhandene Korrelation (Wang et al. 2016).

Aufgrund der erhöhten Tumorinzidenz bei Neurofibromatose Typ 1-Patienten bietet sich diese Erkrankung als ein mögliches Modell an, um den Zusammenhang zwischen Vitamin D bzw. des Vitamin D-Rezeptors und der Tumorgenese zu untersuchen. Mehrere Studien haben bereits eine signifikant niedrigere Serum-Konzentration von Vitamin D in NF1-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen beschrieben (Lammert et al. 2006; Petramala et al. 2012; Stevenson et al. 2011) sowie eine invertierte Korrelation der Vitamin D-Konzentration mit der Zahl der Neurofibrome (Lammert et al. 2006). Die Rolle des Vitamin D-Rezeptors bei NF1-Patienten blieb bisher jedoch umstritten, insbesondere weil sich die Analysen oft auf Genlokalisierungen beschränkten, welche mit etablierten Restriktionsenzymen (z.B. BsmI und FokI) schnell und günstig zu untersuchen waren (Souza Mario Bueno et al. 2015).

In dieser Arbeit wurden 30 relevante Genpolymorphismen im Vitamin D-Rezeptor typisiert und den klinischen Daten von 141 NF1-Patienten gegenübergestellt, wobei insbesondere die Daten zur Tumorbelastung von Interesse waren.

Bei detaillierter Betrachtung der signifikanten tag-SNPs ließen sich einige Auffälligkeiten beobachten:

- 1) Tag-SNP rs7299460 war in dieser Studie mit dem Auftreten von MPNST signifikant korreliert. Trat an dieser Stelle in der VDR-Genregion Thymin als Base auf, war die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines MPNSTs schwach-geringer als in der Referenzgruppe. Dieser tag-SNP ist auch in einer weiteren Studie mit einer signifikanten Korrelation aufgefallen. So beschrieben Orlov et al. 2016, dass

rs7299460 mit einer erhöhten Melanom-spezifischen Überlebensrate assoziiert war und zwar nur, wenn an diesem Genlocus ebenfalls die Base Thymin auftrat.

- 2) Der zweite tag-SNP, welcher mit dem Auftreten von MPNST signifikant korrelierte, war rs2254210. Trat auf dieser Position die Base Guanin auf, war die Entstehungswahrscheinlichkeit eines MPNSTs ebenfalls schwach-geringer als in der Referenzgruppe. Auch rs2254210 wurde in einer weiteren Studie von Budhathoki et al. 2016 mit der Entstehung von kolorektalen Karzinomen assoziiert.
- 3) Der tag-SNP rs2189480 korrelierte mit der Anzahl von Neurofibromen, wenn an dem entsprechendem Genlocus die Base Cytosin vorhanden war und wurde von Ogbah et al. 2013 mit einer erhöhten Anzahl von Nävi bei Melanom-Patienten assoziiert.
- 4) Die übrigen nicht Tumor-assoziierten tag-SNPs wurden zum Teil ebenfalls mit verschiedenen Karzinomen in Verbindung gebracht, so z.B. rs11168287 mit malignem Melanom (Orlow et al. 2012), Prostatakarzinom (Holt et al. 2009) und Mammakarzinom (Engel et al. 2012) sowie rs2239186 mit Non-Hodgkin Lymphom (Kelly et al. 2012) und mit Pankreaskarzinom (Arem et al. 2015).
- 5) rs757343 war in dieser Studie mit einer erhöhten Vitamin D-Konzentration korreliert, wenn an dem entsprechendem Genlocus die Base Adenin vorhanden war. In einer Studie von Ahn et al. 2009 war an dieser Stelle die Base Guanin mit Prostatakarzinom hochsignifikant korreliert, falls die Patienten gleichzeitig eine deutlich erniedrigte Vitamin D-Konzentration aufwiesen. Dies könnte auf einen besonderen Zusammenhang zwischen diesem Genpolymorphismus und dem Vitamin D-Stoffwechsel hinweisen.

Insgesamt waren 15 Assoziationen zwischen den tag-SNPs und den klinischen Phänotypen mit einem p-Wert von unter 0,05 statistisch signifikant. Jedoch waren alle p-Werte bei den tumorbezogenen Daten größer als 0,03, was darauf hinweist, dass entweder keine Korrelationen vorlagen oder die Korrelationen nur schwach signifikant waren. Da außerdem



30 tag-SNPs dichotom mit jeweils 7 Testvariablen getestet wurden, sind insgesamt 420 Tests durchgeführt worden. Bei einem  $\alpha$ -Fehler von 5% waren 20 falsch-positive Ergebnisse zu erwarten, damit waren alle der 15 signifikanten p-Werte am ehesten zufallsbedingt.

Trotzdem war auffällig, dass insbesondere die Tumor-assoziierten tag-SNPs in aktuellen Studien ebenfalls mit verschiedenen anderen Tumoren korreliert werden konnten. Dies weist möglicherweise darauf hin, dass der Effekt des Vitamin D-Rezeptors zwar vorhanden ist, jedoch nur schwach ausgeprägt, womit er leicht von anderen dominanteren Faktoren maskiert werden könnte.

Trotz der deutlich erhöhten Tumorinzidenz bei NF1-Patienten war deren Anzahl von 141 nicht ausreichend, um einen signifikanten Effekt der Vitamin D-Rezeptor-Genpolymorphismen auf die klinischen Phänotypen und insbesondere auf die Tumorlast nachzuweisen. Eine detaillierte Betrachtung des MPNST-assoziierten tag-SNPs rs7299460 ergibt, dass 8 Patienten an dieser Stelle die Base Thymin aufweisen. Von diesen 8 hatte kein Patient einen MPNST (0%), während in der Referenzgruppe (C+CT) 31 von insgesamt 129 Patienten (24%) einen MPNST aufwiesen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist die signifikante Korrelation mit der Base Thymin zufallsbedingt, da die Fallzahlen insgesamt zu niedrig sind, um sie verlässlich statistisch analysieren zu können. Diese Studie hatte daher einen explorativen Charakter, wobei hier in etwa die gleichen tag-SNPs signifikant waren wie in den zuvor genannten anderen Studien. Zukünftige Untersuchungen sollten sich insbesondere auf diese Genpolymorphismen konzentrieren.

Trotzdem ist es von großer Bedeutung, wenn potentielle starke Korrelationen mit SNPs ausgeschlossen werden können, da diese bereits in einer kleineren Anzahl von Fällen detektierbar wären. Eine Korrelation zwischen einem Merkmal und einem SNP, welche erst bei einer Fallzahl von z.B. 20.000 auffällt, ist nicht stark und hat somit auch wenig Bedeutung für ein besseres Verständnis der Tumorbiologie.

## 5 Zusammenfassung

Vitamin D spielt eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der Calcium- und Skelett-Homöostase. Durch Bindung an den Vitamin D-Rezeptor hat insbesondere Calcitriol zahlreiche weitere Effekte, einschließlich der Regulierung der Zelldifferenzierung und -proliferation.

Zahlreiche Studien deuten darauf hin, dass sowohl niedrige Calcitriol-Serum-Konzentrationen als auch bestimmte Genpolymorphismen des Vitamin D-Rezeptors mit einer erhöhten Inzidenz von verschiedenen Karzinomen assoziiert sind. Eine Möglichkeit, diesen Zusammenhang zu erforschen, ist die Neurofibromatose Typ 1. Da bei dieser autosomal-dominanten Tumorsuppressorgenerkrankung eine erhöhte Inzidenz für assoziierte Tumore vorhanden ist, stellt die NF1 ein geeignetes Modell dar, in dem der Effekt von Vitamin D und des Vitamin D-Rezeptors auf die Karzinogenese untersucht werden kann.

In dieser Studie wurden 30 Genpolymorphismen des Vitamin D-Rezeptors bestimmt und deren Zusammenhang mit den klinischen Daten von 141 NF1-Patienten analysiert. Dabei wurden insgesamt 420 statistische Tests durchgeführt mit dem Ergebnis von 15 signifikanten Korrelationen. Aufgrund des  $\alpha$ -Fehlers waren alle Ergebnisse am ehesten zufallsbedingt. Trotzdem waren einige der VDR-Genpolymorphismen auffällig, da sie sowohl in dieser Studie als auch in anderen Studien mit der Karzinogenese korreliert werden konnten.

## 6 Summary

Vitamin D, via binding of its active form calcitriol to the vitamin D-receptor, plays an essential role in calcium and skeletal homeostasis. Furthermore, vitamin D has various other effects, including the regulation of cell differentiation and proliferation.

Several studies indicate that low serum concentration of calcitriol as well as gene polymorphisms of the vitamin D-receptor are associated with a higher incidence of numerous carcinomas. One possibility to investigate this correlation is offered by neurofibromatosis type 1. Since this autosomal-dominant tumor suppressor disease has an increased incidence for associated tumors, it represents a suitable model in which the effect of vitamin D and the vitamin D-receptor on carcinogenesis might be more easily detected.

In this study, the association of 30 tag-gene-polymorphisms of the vitamin D-receptor was evaluated with the clinical data of 141 NF1 patients. A total of 420 statistical tests were performed which led to 15 significant findings. Considering the  $\alpha$ -failure of 5%, the significant findings are most likely to be incidental. Nevertheless, several VDR-gene-polymorphisms which were significantly associated with NF1-related tumors have also been reported to be associated with carcinogenesis in several other studies, indicating a possible subtle effect.

## 7 Literaturverzeichnis

Ahn, Jiyoung; Albanes, Demetrius; Berndt, Sonja I.; Peters, Ulrike; Chatterjee, Nilanjan; Freedman, Neal D. et al. (2009): Vitamin D-related genes, serum vitamin D concentrations and prostate cancer risk. In: *Carcinogenesis* 30 (5), S. 769–776. DOI: 10.1093/carcin/bgp055.

Arai, H.; Miyamoto, K. I.; Yoshida, M.; Yamamoto, H.; Taketani, Y.; Morita, K. et al. (2001): The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 16 (7), S. 1256–1264. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.7.1256.

Arem, Hannah; Yu, Kai; Xiong, Xiaoqin; Moy, Kristin; Freedman, Neal D.; Mayne, Susan T. et al. (2015): Vitamin D metabolic pathway genes and pancreatic cancer risk. In: *PloS one* 10 (3), e0117574. DOI: 10.1371/journal.pone.0117574.

Bar-Shavit, Z.; Teitelbaum, S. L.; Reitsma, P.; Hall, A.; Pegg, L. E.; Trial, J.; Kahn, A. J. (1983): Induction of monocytic differentiation and bone resorption by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 80 (19), S. 5907–5911.

Berlit, Peter (2012): *Klinische Neurologie*. 3. Aufl. Dordrecht: Springer.

Bertone-Johnson, Elizabeth R.; Chen, Wendy Y.; Holick, Michael F.; Hollis, Bruce W.; Colditz, Graham A.; Willett, Walter C.; Hankinson, Susan E. (2005): Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 14 (8), S. 1991–1997. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0722.

Bouillon, R.; Carmeliet, G.; Daci, E.; Segaert, S.; Verstuyf, A. (1998): Vitamin D Metabolism and Action. In: *Osteoporos Int* 8 (S2), S13-S19. DOI: 10.1007/PL00022727.

Boyd, Kevin P.; Gao, Liyan; Feng, Rui; Beasley, Mark; Messiaen, Ludwine; Korf, Bruce R.; Theos, Amy (2010): Phenotypic variability among cafe-au-lait macules in neurofibromatosis type 1. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 63 (3), S. 440–447. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.09.042.

Boyd, Kevin P.; Korf, Bruce R.; Theos, Amy (2009): Neurofibromatosis type 1. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 61 (1), 1-14; quiz 15-6. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.12.051.

Braga, Melissa; Simmons, Zena; Norris, Keith C.; Ferrini, Monica G.; Artaza, Jorge N. (2017): Vitamin D induces myogenic differentiation in skeletal muscle derived stem cells. In: *Endocrine connections*. DOI: 10.1530/EC-17-0008.

Brunetti-Pierri, Nicola; Doty, Stephen B.; Hicks, John; Phan, Kelly; Mendoza-Londono, Roberto; Blazo, Maria et al. (2008): Generalized metabolic bone disease in Neurofibromatosis type I. In: *Molecular genetics and metabolism* 94 (1), S. 105–111. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.12.004.

Bscheider, Michael; Butcher, Eugene C. (2016): Vitamin D immunoregulation through dendritic cells. In: *Immunology* 148 (3), S. 227–236. DOI: 10.1111/imm.12610.

- Budhathoki, Sanjeev; Yamaji, Taiki; Iwasaki, Motoki; Sawada, Norie; Shimazu, Taichi; Sasazuki, Shizuka et al. (2016): Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and the Risk of Colorectal Cancer: A Nested Case-Control Study. In: *PloS one* 11 (10), e0164648. DOI: 10.1371/journal.pone.0164648.
- Cali, Francesco; Chiavetta, Valeria; Ruggeri, Giuseppa; Piccione, Maria; Selicorni, Angelo; Palazzo, Daniela et al. (2017): Mutation spectrum of NF1 gene in Italian patients with neurofibromatosis type 1 using Ion Torrent PGM platform. In: *European journal of medical genetics* 60 (2), S. 93–99. DOI: 10.1016/j.ejmg.2016.11.001.
- Colagar, Abasalt Hossienzadeh; Firouzjah, Hamid Moradi; Halalkhor, Sohrab (2015): Vitamin D Receptor Poly(A) Microsatellite Polymorphism and 25-Hydroxyvitamin D Serum Levels: Association with Susceptibility to Breast Cancer. In: *Journal of breast cancer* 18 (2), S. 119–125. DOI: 10.4048/jbc.2015.18.2.119.
- Crawford, A. H.; Schorry, E. K. (1999): Neurofibromatosis in children: the role of the orthopaedist. In: *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 7 (4), S. 217–230.
- Crofts, L. A.; Hancock, M. S.; Morrison, N. A.; Eisman, J. A. (1998): Multiple promoters direct the tissue-specific expression of novel N-terminal variant human vitamin D receptor gene transcripts. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (18), S. 10529–10534.
- DeLuca, H. F. (1986): The metabolism and functions of vitamin D. In: *Advances in experimental medicine and biology* 196, S. 361–375.
- Ducatman, B. S.; Scheithauer, B. W.; Piepgras, D. G.; Reiman, H. M.; Ilstrup, D. M. (1986): Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. In: *Cancer* 57 (10), S. 2006–2021.
- Durrin, Linda K.; Haile, Robert W.; Ingles, Sue A.; Coetzee, Gerhard A. (1999): Vitamin D receptor 3'-untranslated region polymorphisms. Lack of effect on mRNA stability. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1453 (3), S. 311–320. DOI: 10.1016/S0925-4439(99)00007-1.
- Dusso, Adriana S.; Brown, Alex J.; Slatopolsky, Eduardo (2005): Vitamin D. In: *American journal of physiology. Renal physiology* 289 (1), F8-28. DOI: 10.1152/ajprenal.00336.2004.
- Elefteriou, Florent; Kolanczyk, Mateusz; Schindeler, Aaron; Viskochil, David H.; Hock, Janet M.; Schorry, Elizabeth K. et al. (2009): Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options. In: *American journal of medical genetics. Part A* 149A (10), S. 2327–2338. DOI: 10.1002/ajmg.a.33045.
- Engel, Lawrence S.; Orlow, Irene; Sima, Camelia S.; Satagopan, Jaya; Mujumdar, Urvi; Roy, Pampa et al. (2012): Vitamin D receptor gene haplotypes and polymorphisms and risk of breast cancer: a nested case-control study. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 21 (10), S. 1856–1867. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0551.
- Evans, D. G. R. (2002): Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. In: *Journal of medical genetics* 39 (5), S. 311–314. DOI: 10.1136/jmg.39.5.311.

- Fang, Yue; van Meurs, Joyce B. J.; d'Alesio, Arnold; Jhamai, Mila; Zhao, Hongyan; Rivadeneira, Fernando et al. (2005): Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the vitamin d receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the rotterdam study. In: *American journal of human genetics* 77 (5), S. 807–823. DOI: 10.1086/497438.
- Ferner, Rosalie E. (2007): Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. In: *The Lancet. Neurology* 6 (4), S. 340–351. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70075-3.
- Ferner, Rosalie E.; Gutmann, David H. (2002): International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. In: *Cancer research* 62 (5), S. 1573–1577.
- Ferner, Rosalie E.; O'Doherty, Michael J. (2002): Neurofibroma and schwannoma. In: *Current opinion in neurology* 15 (6), S. 679–684. DOI: 10.1097/01.wco.0000044763.39452.aa.
- Goertz, Ole; Langer, Stefan; Uthoff, Daniela; Ring, Andrej; Stricker, Ingo; Tannapfel, Andrea; Steinau, Hans-Ulrich (2014): Diagnosis, treatment and survival of 65 patients with malignant peripheral nerve sheath tumors. In: *Anticancer research* 34 (2), S. 777–783.
- Goltzman, D.; White, J.; Kremer, R. (2001): Studies of the effects of 1,25-dihydroxyvitamin D on skeletal and calcium homeostasis and on inhibition of tumor cell growth. In: *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 76 (1-5), S. 43–47.
- Gut, Ivo Glynn (2004): DNA analysis by MALDI-TOF mass spectrometry. In: *Human mutation* 23 (5), S. 437–441. DOI: 10.1002/humu.20023.
- Haddad, Shaden (2014): Vitamin-D receptor (VDR) gene polymorphisms (Taq-I & Apa-I) in Syrian healthy population. In: *Meta gene* 2, S. 646–650. DOI: 10.1016/j.mgene.2014.08.005.
- Hausler, Mark R.; Jurutka, Peter W.; Mizwicki, Mathew; Norman, Anthony W. (2011): Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>vitamin D<sub>3</sub>: genomic and non-genomic mechanisms. In: *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 25 (4), S. 543–559. DOI: 10.1016/j.beem.2011.05.010.
- Holick, Crystal N.; Stanford, Janet L.; Kwon, Erika M.; Ostrander, Elaine A.; Nejentsev, Sergey; Peters, Ulrike (2007): Comprehensive association analysis of the vitamin D pathway genes, VDR, CYP27B1, and CYP24A1, in prostate cancer. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 16 (10), S. 1990–1999. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0487.
- Holt, Sarah K.; Kwon, Erika M.; Peters, Ulrike; Ostrander, Elaine A.; Stanford, Janet L. (2009): Vitamin D pathway gene variants and prostate cancer risk. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 18 (6), S. 1929–1933. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0113.
- Huson, S. M.; Harper, P. S.; Compston, D. A. (1988): Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. In: *Brain : a journal of neurology* 111 (Pt 6), S. 1355–1381.
- Illes, T.; Halmai, V.; Jonge, T. de; Dubousset, J. (2001): Decreased bone mineral density in neurofibromatosis-1 patients with spinal deformities. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for*

*Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 12 (10), S. 823–827. DOI: 10.1007/s001980170032.

Iqbal, Mehr un Nisa; Khan, Taseer Ahmed; Maqbool, Syed Amir (2015): Vitamin D receptor Cdx-2 polymorphism and premenopausal breast cancer risk in southern Pakistani patients. In: *PloS one* 10 (3), e0122657. DOI: 10.1371/journal.pone.0122657.

Jia, Fu; Sun, Rui-Fen; Li, Qun-Hui; Wang, Da-Xing; Zhao, Feng; Li, Jun-Min et al. (2013): Vitamin D receptor Bsm1 polymorphism and osteoporosis risk: a meta-analysis from 26 studies. In: *Genetic testing and molecular biomarkers* 17 (1), S. 30–34. DOI: 10.1089/gtmb.2012.0267.

Kajikawa, M.; Ishida, H.; Fujimoto, S.; Mukai, E.; Nishimura, M.; Fujita, J. et al. (1999): An insulinotropic effect of vitamin D analog with increasing intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration in pancreatic beta-cells through nongenomic signal transduction. In: *Endocrinology* 140 (10), S. 4706–4712. DOI: 10.1210/endo.140.10.7025.

Kelly, Jennifer L.; Drake, Matthew T.; Fredericksen, Zachary S.; Asmann, Yan W.; Liebow, Mark; Shanafelt, Tait D. et al. (2012): Early life sun exposure, vitamin D-related gene variants, and risk of non-Hodgkin lymphoma. In: *Cancer causes & control : CCC* 23 (7), S. 1017–1029. DOI: 10.1007/s10552-012-9967-0.

Kim, Jong Gwang; Sung, Woo Jin; Kim, Dong Hwan; Kim, Young Hwan; Sohn, Sang Kyun; Lee, Kyu Bo (2005): Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor in Neurofibromatosis Type I. Unusual Presentation of Intraabdominal or Intrathoracic Mass. In: *Korean J Intern Med* 20 (1), S. 100. DOI: 10.3904/kjim.2005.20.1.100.

Klinke, Rainer; Pape, Hans-Christian; Silbernagl, Stefan (2005): Physiologie. 5., komplett überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme.

Kluwe, L.; Friedrich, R. E.; Mautner, V. F. (1999): Allelic loss of the NF1 gene in NF1-associated plexiform neurofibromas. In: *Cancer genetics and cytogenetics* 113 (1), S. 65–69.

Köstner, Kim; DENZER, NICOLE; Muller, Cornelia S. L.; KLEIN, ROLF; TILGEN, WOLFGANG; Reichrath, Jorg (2009): The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. In: *Anticancer research* 29 (9), S. 3511–3536.

Lammert, M.; Friedman, J. M.; Roth, H. J.; Friedrich, R. E.; Kluwe, L.; Atkins, D. et al. (2006): Vitamin D deficiency associated with number of neurofibromas in neurofibromatosis 1. In: *Journal of medical genetics* 43 (10), S. 810–813. DOI: 10.1136/jmg.2006.041095.

Laycock-van Spyk, Sebastian; Thomas, Nick; Cooper, David N.; Upadhyaya, Meena (2011): Neurofibromatosis type 1-associated tumours: their somatic mutational spectrum and pathogenesis. In: *Human genomics* 5 (6), S. 623–690.

Levine, Terry M.; Materek, April; Abel, Jessica; O'Donnell, Madeline; Cutting, Laurie E. (2006): Cognitive profile of neurofibromatosis type 1. In: *Seminars in pediatric neurology* 13 (1), S. 8–20. DOI: 10.1016/j.spen.2006.01.006.

Li, Chunying; Liu, Zhensheng; Wang, Li E.; Gershenwald, Jeffrey E.; Lee, Jeffrey E.; Prieto, Victor G. et al. (2008): Haplotype and genotypes of the VDR gene and cutaneous melanoma risk in non-Hispanic whites in Texas: a case-control study. In: *International journal of cancer* 122 (9), S. 2077–2084. DOI: 10.1002/ijc.23357.

Little, Heather; Kamat, Deepak; Sivaswamy, Lalitha (2015): Common Neurocutaneous Syndromes. In: *Pediatric annals* 44 (11), S. 496–504. DOI: 10.3928/00904481-20151112-11.

Lubs, M. L.; Bauer, M. S.; Formas, M. E.; Djokic, B. (1991): Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. In: *The New England journal of medicine* 324 (18), S. 1264–1266. DOI: 10.1056/NEJM199105023241807.

Maalmi, Haifa; Ordonez-Mena, Jose Manuel; Schottker, Ben; Brenner, Hermann (2014): Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 50 (8), S. 1510–1521. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.02.006.

Makishima, Makoto; Lu, Timothy T.; Xie, Wen; Whitfield, G. Kerr; Domoto, Hideharu; Evans, Ronald M. et al. (2002): Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor. In: *Science (New York, N.Y.)* 296 (5571), S. 1313–1316. DOI: 10.1126/science.1070477.

Mattle, Heinrich; Mumenthaler, Marco (2013): Neurologie. 13. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Mautner, Victor-F; Kluwe, Lan; Thakker, Sarang D.; Leark, Robert A. (2002): Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. In: *Developmental Medicine & Child Neurology* 44 (3), S. 164–170. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2002.tb00780.x.

Mautner, Victor-Felix; Granstrom, Sofia; Leark, Robert A. (2015): Impact of ADHD in adults with neurofibromatosis type 1: associated psychological and social problems. In: *Journal of attention disorders* 19 (1), S. 35–43. DOI: 10.1177/1087054712450749.

McKay, James D.; McCullough, Marjorie L.; Ziegler, Regina G.; Kraft, Peter; Saltzman, Barbara S.; Riboli, Elio et al. (2009): Vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk: results from the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 18 (1), S. 297–305. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0539.

McKenna, N. J.; Lanz, R. B.; O'Malley, B. W. (1999): Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. In: *Endocrine reviews* 20 (3), S. 321–344. DOI: 10.1210/edrv.20.3.0366.

Mizwicki, Mathew T.; Norman, Anthony W. (2009): The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. In: *Science signaling* 2 (75), re4. DOI: 10.1126/scisignal.275re4.

Nair, Rathish; Maseeh, Arun (2012): Vitamin D: The "sunshine" vitamin. In: *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics* 3 (2), S. 118–126. DOI: 10.4103/0976-500X.95506.

Nejentsev, Sergey; Godfrey, Lisa; Snook, Hywel; Rance, Helen; Nutland, Sarah; Walker, Neil M. et al. (2004): Comparative high-resolution analysis of linkage disequilibrium and tag single nucleotide polymorphisms between populations in the vitamin D receptor gene. In: *Human molecular genetics* 13 (15), S. 1633–1639. DOI: 10.1093/hmg/ddh169.

Neurofibromatosis Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference (1988). In: *Archives of neurology* 45 (5), S. 575–578.

Oeth, Paul; del Mistro, Guy; Marnellos, George; Shi, Tao; van den Boom, Dirk (2009): Qualitative and quantitative genotyping using single base primer extension coupled with matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MassARRAY). In: *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 578, S. 307–343. DOI: 10.1007/978-1-60327-411-1\_20.



Ogbah, Zighereda; Visa, Laura; Badenas, Celia; Rios, Jose; Puig-Butille, Joan Anton; Bonifaci, Nuria et al. (2013): Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels and vitamin D receptor variants in melanoma patients from the Mediterranean area of Barcelona. In: *BMC medical genetics* 14, S. 26. DOI: 10.1186/1471-2350-14-26.

Orlow, Irene; Reiner, Anne S.; Thomas, Nancy E.; Roy, Pampa; Kanetsky, Peter A.; Luo, Li et al. (2016): Vitamin D receptor polymorphisms and survival in patients with cutaneous melanoma: a population-based study. In: *Carcinogenesis* 37 (1), S. 30–38. DOI: 10.1093/carcin/bgv157.

Orlow, Irene; Roy, Pampa; Reiner, Anne S.; Yoo, Sarah; Patel, Himali; Paine, Susan et al. (2012): Vitamin D receptor polymorphisms in patients with cutaneous melanoma. In: *International journal of cancer* 130 (2), S. 405–418. DOI: 10.1002/ijc.26023.

Ota, Masao; Fukushima, Hirofumi; Kulski, Jerzy K.; Inoko, Hidetoshi (2007): Single nucleotide polymorphism detection by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. In: *Nature protocols* 2 (11), S. 2857–2864. DOI: 10.1038/nprot.2007.407.

Petramala, Luigi; Giustini, Sandra; Zinnamosca, Laura; Marinelli, Cristiano; Colangelo, Luciano; Cilenti, Giuseppina et al. (2012): Bone mineral metabolism in patients with neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen disease). In: *Archives of dermatological research* 304 (4), S. 325–331. DOI: 10.1007/s00403-011-1191-3.

Quigley, David A.; To, Minh D.; Perez-Losada, Jesus; Pelorosso, Facundo G.; Mao, Jian-Hua; Nagase, Hiroki et al. (2009): Genetic architecture of mouse skin inflammation and tumour susceptibility. In: *Nature* 458 (7237), S. 505–508. DOI: 10.1038/nature07683.

Raimondi, Sara; Johansson, Harriet; Maisonneuve, Patrick; Gandini, Sara (2009): Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. In: *Carcinogenesis* 30 (7), S. 1170–1180. DOI: 10.1093/carcin/bgp103.

Reynolds, R. M.; Browning, G. G.P.; Nawroz, I.; Campbell, I. W. (2003): Von Recklinghausen's neurofibromatosis. Neurofibromatosis type 1. In: *The Lancet* 361 (9368), S. 1552–1554. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13166-2.

Ross, P.; Hall, L.; Haff, L. A. (2000): Quantitative approach to single-nucleotide polymorphism analysis using MALDI-TOF mass spectrometry. In: *BioTechniques* 29 (3), 620-6, 628-9.

Salamone, L. M.; Ferrell, R.; Black, D. M.; Palermo, L.; Epstein, R. S.; Petro, N. et al. (1996): The association between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density at the spine, hip and whole-body in premenopausal women. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 6 (1), S. 63–68.

Santoro, A.; Tursz, T.; Mouridsen, H.; Verweij, J.; Steward, W.; Somers, R. et al. (1995): Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 13 (7), S. 1537–1545. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.7.1537.

Schottker, Ben; Jorde, Rolf; Peasey, Anne; Thorand, Barbara; Jansen, Eugene H. J. M.; Groot, Lisette de et al. (2014): Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 348, g3656. DOI: 10.1136/bmj.g3656.

- Serrano, Davide; Gnagnarella, Patrizia; Raimondi, Sara; Gandini, Sara (2016): Meta-analysis on vitamin D receptor and cancer risk: focus on the role of TaqI, Apal, and Cdx2 polymorphisms. In: *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 25 (1), S. 85–96. DOI: 10.1097/CEJ.000000000000132.
- Shah, Kara N. (2010): The diagnostic and clinical significance of cafe-au-lait macules. In: *Pediatric clinics of North America* 57 (5), S. 1131–1153. DOI: 10.1016/j.pcl.2010.07.002.
- Shin, J. S.; Choi, M. Y.; Longtine, M. S.; Nelson, D. M. (2010): Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. In: *Placenta* 31 (12), S. 1027–1034. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.08.015.
- Souza Mario Bueno, Larissa; Rosset, Clevia; Aguiar, Ernestina; Pereira, Fernando de Souza; Izetti Ribeiro, Patricia; Scalco, Rosana et al. (2015): Vitamin D Status and VDR Genotype in NF1 Patients: A Case-Control Study from Southern Brazil. In: *International journal of endocrinology* 2015, S. 402838. DOI: 10.1155/2015/402838.
- Speeckaert, Marijn M.; Speeckaert, Reinhart; van Geel, Nanja; Delanghe, Joris R. (2014): Vitamin D binding protein: a multifunctional protein of clinical importance. In: *Advances in clinical chemistry* 63, S. 1–57.
- Stevenson, David A.; Viskochil, David H.; Carey, John C.; Sheng, Xiaoming; Murray, Mary; Moyer-Mileur, Laurie et al. (2011): Pediatric 25-hydroxyvitamin D concentrations in neurofibromatosis type 1. In: *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 24 (3-4), S. 169–174.
- Sutton, Amelia L. M.; MacDonald, Paul N. (2003): Vitamin D: more than a "bone-a-fide" hormone. In: *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)* 17 (5), S. 777–791. DOI: 10.1210/me.2002-0363.
- Thakkestian, Ammarin; D'Este, Catherine; Attia, John (2004): Haplotype analysis of VDR gene polymorphisms: a meta-analysis. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 15 (9), S. 729–734. DOI: 10.1007/s00198-004-1601-x.
- Tongsgard, James H. (2006): Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. In: *Seminars in pediatric neurology* 13 (1), S. 2–7. DOI: 10.1016/j.spen.2006.01.005.
- Trump, Donald L.; Deeb, Kristin K.; Johnson, Candace S. (2010): Vitamin D: considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy. In: *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* 16 (1), S. 1–9. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181c51ee6.
- Uitterlinden, Andre G.; Fang, Yue; van Meurs, Joyce B. J.; Pols, Huibert A. P.; van Leeuwen, Johannes P. T. M. (2004): Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. In: *Gene* 338 (2), S. 143–156. DOI: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
- Valdivielso, Jose M.; Fernandez, Elvira (2006): Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 371 (1-2), S. 1–12. DOI: 10.1016/j.cca.2006.02.016.
- van Leeuwen, J. P.; van Driel, M.; van den Bemd, G. J.; Pols, H. A. (2001): Vitamin D control of osteoblast function and bone extracellular matrix mineralization. In: *Critical reviews in eukaryotic gene expression* 11 (1-3), S. 199–226.
- Wall, Jeffrey D.; Pritchard, Jonathan K. (2003): Haplotype blocks and linkage disequilibrium in the human genome. In: *Nature reviews. Genetics* 4 (8), S. 587–597. DOI: 10.1038/nrg1123.

Wang, Kewei; Wu, Guosheng; Li, Jinping; Song, Wentao (2016): Role of vitamin D receptor gene Cdx2 and Apa1 polymorphisms in prostate cancer susceptibility: a meta-analysis. In: *BMC cancer* 16 (1), S. 674. DOI: 10.1186/s12885-016-2722-2.

Yarram, S. J.; Tasman, C.; Gidley, J.; Clare, M.; Sandy, J. R.; Mansell, J. P. (2004): Epidermal growth factor and calcitriol synergistically induce osteoblast maturation. In: *Molecular and cellular endocrinology* 220 (1-2), S. 9–20. DOI: 10.1016/j.mce.2004.04.005.

## 8 Anhang

### 8.1 Nicht signifikante Ergebnisse

Vorkommen von MPNST				
VDR-tag-SNP	Gruppe	Referenzkategorie	Odds-Ratio	p-Wert
rs7975128	A	G+AG	2,0460x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs2239184	T	C+CT	3,7949x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs7971418	A	C+AC	3,7949x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs4760648	T	C+CT	3,0000x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs3782905	G	C+CG	2,2167x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs3819545	T	C+CT	4,6766x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs2853564	T	C+CT	4,6766x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs11168287	G	A+AG	4,1758x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs11168293	G	T+GT	4,9587x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs2853564	C	T+CT	2,1304	>0,05
rs11574026	C	TC	2,2771	>0,05
rs2239182	A	G+AG	5,1724x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs2283342	C	T+CT	2,1510x10 <sup>-7</sup>	>0,05
rs2107301	T	C+CT	3,2414x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs7299460	C	T+CT	1,6621	>0,05
rs2239186	T	C+CT	6,0504x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs2239182	G	A+AG	5,7037x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs2283342	T	C+CT	6,3699x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs2239179	A	G+AG	6,3158x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs2239179	G	A+AG	5,3086x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs757343	A	G+AG	5,9050x10 <sup>-7</sup>	>0,05
rs11574032	T	C+CT	5,9050x10 <sup>-7</sup>	>0,05
rs2239181	G	T+GT	5,9050x10 <sup>-7</sup>	>0,05
rs2239181	T	G+GT	1,6667	>0,05
rs11168275	A	G+AG	6,6737x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs7975128	G	A+AG	6,5854x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs757343	G	A+AG	1,5272	>0,05
rs6580642	C	T+CT	1,5272	>0,05
rs4237855	G	A+AG	5,6863x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs2189480	C	A+AC	6,8182x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs6580642	T	C+CT	3,5517	>0,05
rs11574032	C	T+CT	6,4204x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs12717991	G	A+AG	6,8571x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs11168293	T	G+GT	1,6239	>0,05
rs7302235	C	T+CT	4,7783x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs2238136	A	G+AG	6,0390x10 <sup>-1</sup>	>0,05

rs4334089	G	A+AG	1,3174	>0,05
rs10875693	A	T+AT	6,5926x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs10875693	T	A+AT	1,2413	>0,05
rs2189480	A	C+AC	7,1429x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs2238136	G	A+AG	1,2343	>0,05
rs4760648	C	T+CT	1,2456	>0,05
rs2239184	C	T+CT	7,9048x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs7971418	C	A+AC	7,9048x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs3782905	C	G+CG	1,1932	>0,05
rs12717991	A	G+AG	7,8733x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs4328262	T	G+GT	8,4490x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs7302235	T	C+CT	1,1701	>0,05
rs2254210	A	G+AG	1,1795	>0,05
rs11168275	G	A+AG	1,1728	>0,05
rs4237855	A	G+AG	1,0936	>0,05
rs3819545	C	T+CT	8,9474x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs2107301	C	T+CT	9,2593x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs2239186	C	T+CT	1,1667	>0,05
rs4334089	A	G+AG	8,6207x10 <sup>-1</sup>	>0,05
rs4328262	G	T+GT	1,0500	>0,05
rs11168287	A	G+AG	1,0370	>0,05
<b>Neurofibrom-Belastung</b>				
VDR-tag-SNP	Gruppe	Referenzkategorie	Koeffizient	p-Wert
rs757343	G	A+AG	0,5550	>0,05
rs11574032	T	C+CT	1,7418	>0,05
rs2238136	A	G+AG	-0,7795	>0,05
rs2239181	T	G+GT	0,5357	>0,05
rs2239184	T	C+CT	-0,5109	>0,05
rs7971418	A	C+AC	-0,5109	>0,05
rs4334089	A	G+AG	1,2444	>0,05
rs2239186	C	T+CT	0,9972	>0,05
rs7302235	C	T+CT	0,8500	>0,05
rs2254210	G	A+AG	-0,3918	>0,05
rs2238136	G	A+AG	-0,3361	>0,05
rs2239179	A	G+AG	-0,3409	>0,05
rs3782905	G	C+CG	-0,5119	>0,05
rs7975128	A	G+AG	-0,5119	>0,05
rs11168287	G	A+AG	-0,3424	>0,05
rs7299460	T	C+CT	0,7360	>0,05
rs2254210	A	G+AG	0,4259	>0,05
rs11168275	G	A+AG	0,4971	>0,05
rs12717991	G	A+AG	0,2818	>0,05
rs7975128	G	A+AG	-0,2680	>0,05

rs2107301	T	C+CT	-0,4603	>0,05
rs2283342	C	T+CT	1,2174	>0,05
rs3782905	C	G+CG	-0,2453	>0,05
rs6580642	T	C+CT	-0,8132	>0,05
rs10875693	A	T+AT	-0,3889	>0,05
rs2853564	T	C+CT	-0,2	>0,05
rs2283342	T	C+CT	-0,2032	>0,05
rs6580642	C	T+CT	0,2042	>0,05
rs2189480	A	C+AC	-0,2838	>0,05
rs3819545	C	T+CT	-0,2333	>0,05
rs2239181	G	T+GT	-0,8043	>0,05
rs2239182	A	G+AG	-0,1907	>0,05
rs10875693	T	A+AT	-0,1581	>0,05
rs4328262	G	T+GT	-0,1856	>0,05
rs11168293	T	G+GT	0,2289	>0,05
rs12717991	A	G+AG	-0,1799	>0,05
rs4237855	G	A+AG	-0,1538	>0,05
rs2853564	C	T+CT	0,1564	>0,05
rs2239179	G	A+AG	0,1564	>0,05
rs4760648	C	T+CT	0,1129	>0,05
rs11574026	C	TC	0,1307	>0,05
rs757343	A	G+AG	-0,3022	>0,05
rs2107301	C	T+CT	0,0867	>0,05
rs4760648	T	C+CT	0,106	>0,05
rs7299460	C	T+CT	0,0616	>0,05
rs4237855	A	G+AG	0,0645	>0,05
rs11168293	G	T+GT	-0,055	>0,05
rs2239184	C	T+CT	0,0583	>0,05
rs7971418	C	A+AC	0,0583	>0,05
rs2239182	G	A+AG	-0,0437	>0,05
rs2239186	T	C+CT	-0,0348	>0,05
rs7302235	T	C+CT	0,0292	>0,05
rs11168275	A	G+AG	-0,0252	>0,05
rs4334089	G	A+AG	-0,0161	>0,05
rs11574032	C	T+CT	-0,0179	>0,05
rs3819545	T	C+CT	0,0069	>0,05
rs4328262	T	G+GT	0,0063	>0,05
rs11168287	A	G+AG	-0,0054	>0,05
<b>Vorkommen eines plexiformen Neurofibroms</b>				
<b>VDR-tag-SNP</b>	<b>Gruppe</b>	<b>Referenzkategorie</b>	<b>Odds-Ratio</b>	<b>p-Wert</b>
rs12717991	G	A+AG	2,1794x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs2239186	T	C+CT	2,1750x10 <sup>4</sup>	>0,05

rs2107301	C	T+CT	$2,0604 \times 10^4$	>0,05
rs2189480	C	A+AC	$2,0499 \times 10^4$	>0,05
rs10875693	T	A+AT	$2,0499 \times 10^4$	>0,05
rs2239182	G	A+AG	$2,3210 \times 10^4$	>0,05
rs2283342	T	C+CT	$2,0000 \times 10^4$	>0,05
rs2239181	G	T+GT	$2,4048 \times 10^{-3}$	>0,05
rs2239186	C	T+CT	$4,5833 \times 10^4$	>0,05
rs6580642	C	T+CT	$5,3333 \times 10^3$	>0,05
rs757343	G	A+AG	$5,3987 \times 10^3$	>0,05
rs2283342	C	T+CT	$8,4852 \times 10^{10}$	>0,05
rs7302235	C	T+CT	$3,0857 \times 10^4$	>0,05
rs11168275	G	A+AG	$2,5980 \times 10^4$	>0,05
rs4237855	A	G+AG	$1,7391 \times 10^4$	>0,05
rs2238136	G	A+AG	$6,0290 \times 10^3$	>0,05
rs7975128	G	A+AG	$1,5959 \times 10^4$	>0,05
rs2853564	C	T+CT	$5,2571 \times 10^3$	>0,05
rs757343	A	G+AG	$2,4493 \times 10^{-3}$	>0,05
rs4334089	G	A+AG	$6,4815 \times 10^3$	>0,05
rs7975128	A	G+AG	$1,8545 \times 10^4$	>0,05
rs10875693	A	T+AT	$1,8545 \times 10^4$	>0,05
rs3819545	T	C+CT	$1,5048 \times 10^4$	>0,05
rs2238136	A	G+AG	$1,9118 \times 10^4$	>0,05
rs3782905	C	G+CG	$1,4682 \times 10^4$	>0,05
rs7299460	T	C+CT	$2,2500 \times 10^4$	>0,05
rs11574032	C	T+CT	$1,5238 \times 10^4$	>0,05
rs4328262	T	G+GT	$1,4000 \times 10^4$	>0,05
rs4237855	G	A+AG	$1,5312 \times 10^4$	>0,05
rs4328262	G	T+GT	$1,4107 \times 10^4$	>0,05
rs2254210	A	G+AG	$1,5152 \times 10^4$	>0,05
rs7302235	T	C+CT	$7,7647 \times 10^3$	>0,05
rs4760648	C	T+CT	$1,2847 \times 10^4$	>0,05
rs2853564	T	C+CT	$1,2847 \times 10^4$	>0,05
rs2239182	A	G+AG	$1,2644 \times 10^4$	>0,05
rs12717991	A	G+AG	$7,6797 \times 10^3$	>0,05
rs2239184	C	T+CT	$8,0208 \times 10^3$	>0,05
rs7971418	C	A+AC	$8,0208 \times 10^3$	>0,05
rs2254210	G	A+AG	$8,3333 \times 10^3$	>0,05
rs2107301	T	C+CT	$7,0270 \times 10^3$	>0,05
rs4334089	A	G+AG	$1,4595 \times 10^4$	>0,05
rs2239184	T	C+CT	$1,1786 \times 10^4$	>0,05
rs7971418	A	C+AC	$1,1786 \times 10^4$	>0,05
rs11168287	A	G+AG	$1,1786 \times 10^4$	>0,05
rs4760648	T	C+CT	$8,3636 \times 10^3$	>0,05
rs11574026	C	TC	$1,1957 \times 10^4$	>0,05

rs3782905	G	C+CG	1,2255x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs11168287	G	A+AG	1,1406x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs6580642	T	C+CT	1,4474x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs11574032	T	C+CT	1,4474x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs3819545	C	T+CT	1,1424x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs2239179	G	A+AG	1,1424x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs2239179	A	G+AG	1,0905x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs11168293	G	T+GT	1,0751x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs11168275	A	G+AG	9,4086x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs2239181	T	G+GT	1,0568x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs11168293	T	G+GT	9,5238x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs2189480	A	C+AC	1,0294x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs7299460	C	T+CT	1,0111x10 <sup>4</sup>	>0,05
Volumen der plexiformen Neurofibrome				
VDR-tag-SNP	Gruppe	Referenzkategorie	Koeffizient	p-Wert
rs2283342	C	T+CT	2,1489	>0,05
rs11168275	G	A+AG	0,6839	>0,05
rs4334089	G	A+AG	-0,3860	>0,05
rs7975128	G	A+AG	0,3793	>0,05
rs3782905	C	G+CG	0,3509	>0,05
rs4237855	A	G+AG	0,3318	>0,05
rs4328262	T	G+GT	0,3308	>0,05
rs12717991	G	A+AG	0,2928	>0,05
rs2107301	C	T+CT	0,2727	>0,05
rs2239186	C	T+CT	0,6538	>0,05
rs2239181	G	T+GT	-0,8925	>0,05
rs2189480	C	A+AC	0,2578	>0,05
rs2853564	C	T+CT	-0,3545	>0,05
rs2239186	T	C+CT	0,2613	>0,05
rs7302235	T	C+CT	-0,2544	>0,05
rs2283342	T	C+CT	0,2538	>0,05
rs2254210	G	A+AG	-0,2155	>0,05
rs2239182	A	G+AG	0,2235	>0,05
rs2239182	G	A+AG	0,2233	>0,05
rs4328262	G	T+GT	0,2233	>0,05
rs11574032	T	C+CT	0,6398	>0,05
rs2239184	T	C+CT	-0,2086	>0,05
rs7971418	A	C+AC	-0,2086	>0,05
rs757343	A	G+AG	-0,8830	>0,05
rs2238136	G	A+AG	-0,1766	>0,05
rs3782905	G	C+CG	-0,2684	>0,05
rs2239179	G	A+AG	-0,2239	>0,05
rs2254210	A	G+AG	0,2400	>0,05



rs757343	G	A+AG	-0,1765	>0,05
rs4334089	A	G+AG	-0,3901	>0,05
rs2239179	A	G+AG	0,1471	>0,05
rs11574032	C	T+CT	0,1435	>0,05
rs11574026	C	TC	-0,1519	>0,05
rs4760648	T	C+CT	-0,1487	>0,05
rs6580642	T	C+CT	-0,3817	>0,05
rs7299460	C	T+CT	-0,1083	>0,05
rs4237855	G	A+AG	0,1481	>0,05
rs2189480	A	C+AC	-0,1416	>0,05
rs11168287	G	A+AG	0,1093	>0,05
rs2238136	A	G+AG	0,1395	>0,05
rs2239181	T	G+GT	0,0933	>0,05
rs2239184	C	T+CT	0,0921	>0,05
rs7971418	C	A+AC	0,0921	>0,05
rs12717991	A	G+AG	-0,1032	>0,05
rs3819545	T	C+CT	0,0692	>0,05
rs7302235	C	T+CT	0,1348	>0,05
rs11168275	A	G+AG	-0,0608	>0,05
rs7299460	T	C+CT	0,1333	>0,05
rs4760648	C	T+CT	0,0439	>0,05
rs10875693	A	T+AT	-0,0628	>0,05
rs11168293	G	T+GT	0,0351	>0,05
rs7975128	A	G+AG	0,0400	>0,05
rs2107301	T	C+CT	-0,0431	>0,05
rs11168293	T	G+GT	0,0294	>0,05
rs11168287	A	G+AG	0,0086	>0,05
rs2853564	T	C+CT	-0,0040	>0,05
rs3819545	C	T+CT	0,0016	>0,05
<b>Vorkommen von Skoliose</b>				
VDR-tag-SNP	Gruppe	Referenzkategorie	Odds-Ratio	p-Wert
rs7299460	T	C+CT	$1,3691 \times 10^{-3}$	>0,05
rs2239186	C	T+CT	$7,6800 \times 10^4$	>0,05
rs4334089	A	G+AG	$1,3919 \times 10^{-3}$	>0,05
rs757343	A	G+AG	$1,3861 \times 10^{11}$	>0,05
rs2283342	C	T+CT	$1,3861 \times 10^{11}$	>0,05
rs2189480	A	C+AC	$2,6818 \times 10^4$	>0,05
rs11574032	C	T+CT	$4,7799 \times 10^3$	>0,05
rs2239184	C	T+CT	$1,9636 \times 10^4$	>0,05
rs7971418	C	A+AC	$1,9636 \times 10^4$	>0,05
rs2283342	T	C+CT	$5,4735 \times 10^3$	>0,05
rs3782905	C	G+CG	$1,7308 \times 10^4$	>0,05
rs6580642	T	C+CT	$1,4376 \times 10^{-3}$	>0,05

rs11574026	C	TC	2,0833x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs757343	G	A+AG	1,7500x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs7299460	C	T+CT	1,5937x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs7975128	G	A+AG	1,5714x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs2239186	T	C+CT	6,3636x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs2238136	A	G+AG	2,0000x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs11168293	T	G+GT	2,0000x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs7302235	C	T+CT	4,4444x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs2107301	T	C+CT	4,4444x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs6580642	C	T+CT	6,8936x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs3819545	C	T+CT	1,5000x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs2239179	G	A+AG	6,6667x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs4334089	G	A+AG	1,3622x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs11168293	G	T+GT	7,3413x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs4237855	A	G+AG	7,3043x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs4237855	G	A+AG	6,6000x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs11574032	T	C+CT	2,3704x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs10875693	T	A+AT	1,3000x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs2239181	T	G+GT	1,3800x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs2239179	A	G+AG	1,2647x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs12717991	A	G+AG	1,3527x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs10875693	A	T+AT	1,3810x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs11168275	G	A+AG	1,4400x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs2239184	T	C+CT	8,0702x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs7971418	A	C+AC	8,0702x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs4328262	T	G+GT	8,3810x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs11168287	G	A+AG	8,3523x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs2853564	T	C+CT	1,1640x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs7975128	A	G+AG	1,1875x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs2238136	G	A+AG	8,9375x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs2254210	A	G+AG	8,5500x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs3782905	G	C+CG	8,5500x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs3819545	T	C+CT	1,1054x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs7302235	T	C+CT	1,0981x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs2239182	A	G+AG	1,1111x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs2239182	G	A+AG	1,1111x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs2107301	C	T+CT	9,2949x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs11168275	A	G+AG	9,2949x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs4328262	G	T+GT	1,0909x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs11168287	A	G+AG	9,4118x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs2254210	G	A+AG	9,4907x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs4760648	T	C+CT	1,0672x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs12717991	G	A+AG	1,0353x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs2189480	C	A+AC	9,7059x10 <sup>3</sup>	>0,05

rs2853564	C	T+CT	$1,0370 \times 10^4$	>0,05
rs4760648	C	T+CT	$9,9248 \times 10^3$	>0,05
Vorkommen eines psychologischen Defizits				
VDR-tag-SNP	Gruppe	Referenzkategorie	Odds-Ratio	p-Wert
rs11168293	T	G+GT	$4,2597 \times 10^4$	>0,05
rs3782905	G	C+CG	$4,4964 \times 10^{-4}$	>0,05
rs2853564	C	T+CT	$3,5455 \times 10^4$	>0,05
rs4237855	A	G+AG	$2,9257 \times 10^4$	>0,05
rs2239182	A	G+AG	$2,6296 \times 10^4$	>0,05
rs757343	G	A+AG	$2,9836 \times 10^4$	>0,05
rs4328262	T	G+GT	$2,3698 \times 10^4$	>0,05
rs7299460	T	C+CT	$1,3163 \times 10^{-3}$	>0,05
rs2107301	C	T+CT	$4,9673 \times 10^3$	>0,05
rs11574032	T	C+CT	$6,2857 \times 10^4$	>0,05
rs6580642	T	C+CT	$6,2857 \times 10^4$	>0,05
rs2239184	T	C+CT	$4,1667 \times 10^3$	>0,05
rs7971418	A	C+AC	$4,1667 \times 10^3$	>0,05
rs2239184	C	T+CT	$2,1176 \times 10^4$	>0,05
rs7971418	C	A+AC	$2,1176 \times 10^4$	>0,05
rs4334089	A	G+AG	$1,3319 \times 10^{-3}$	>0,05
rs11574026	C	TC	$2,8378 \times 10^4$	>0,05
rs2239179	A	G+AG	$1,8103 \times 10^4$	>0,05
rs2189480	A	C+AC	$1,9750 \times 10^4$	>0,05
rs2254210	G	A+AG	$5,8824 \times 10^3$	>0,05
rs11574032	C	T+CT	$5,5743 \times 10^3$	>0,05
rs4760648	C	T+CT	$1,6371 \times 10^4$	>0,05
rs2283342	T	C+CT	$6,1905 \times 10^3$	>0,05
rs2239181	G	T+GT	$3,7057 \times 10^{-3}$	>0,05
rs12717991	A	G+AG	$1,7727 \times 10^4$	>0,05
rs7299460	C	T+CT	$6,5196 \times 10^3$	>0,05
rs7302235	T	C+CT	$6,7347 \times 10^3$	>0,05
rs2238136	A	G+AG	$1,8022 \times 10^4$	>0,05
rs2853564	T	C+CT	$6,8035 \times 10^3$	>0,05
rs4334089	G	A+AG	$7,0649 \times 10^3$	>0,05
rs7975128	A	G+AG	$5,6429 \times 10^3$	>0,05
rs757343	A	G+AG	$1,0189 \times 10^{-2}$	>0,05
rs4328262	G	T+GT	$1,4343 \times 10^4$	>0,05
rs2238136	G	A+AG	$1,3380 \times 10^4$	>0,05
rs11168287	G	A+AG	$1,3397 \times 10^4$	>0,05
rs10875693	T	A+AT	$8,1667 \times 10^3$	>0,05
rs4760648	T	C+CT	$7,5897 \times 10^3$	>0,05
rs7975128	G	A+AG	$1,1875 \times 10^4$	>0,05

rs3819545	C	T+CT	1,2333x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs2239179	G	A+AG	8,2418x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs2239181	T	G+GT	1,1594x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs2239182	G	A+AG	8,6250x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs3819545	T	C+CT	8,9063x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs12717991	G	A+AG	8,9063x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs2239186	T	C+CT	1,1228x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs2107301	T	C+CT	1,2000x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs7302235	C	T+CT	1,2000x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs4237855	G	A+AG	8,9941x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs11168275	A	G+AG	1,0683x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs6580642	C	T+CT	9,6667x10 <sup>3</sup>	>0,05
rs2189480	C	A+AC	1,0286x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs11168293	G	T+GT	1,0286x10 <sup>4</sup>	>0,05
rs3782905	C	G+CG	1,0244x10 <sup>4</sup>	>0,05
<b>Vitamin D-Konzentration</b>				
VDR-tag-SNP	Gruppe	Referenzkategorie	Koeffizient	p-Wert
rs2189480	A	C+AC	-3,8243	>0,05
rs11168275	G	A+AG	-4,6748	>0,05
rs2107301	T	C+CT	4,635	>0,05
rs11168293	G	T+GT	2,433	>0,05
rs4334089	G	A+AG	-2,3949	>0,05
rs6580642	T	C+CT	8,1973	>0,05
rs3819545	C	T+CT	-2,9658	>0,05
rs2238136	A	G+AG	3,8666	>0,05
rs7302235	T	C+CT	-2,2446	>0,05
rs4760648	C	T+CT	-2,2291	>0,05
rs11574026	C	TC	-2,6455	>0,05
rs2254210	A	G+AG	-3,0107	>0,05
rs11574032	C	T+CT	-2,3697	>0,05
rs2239179	A	G+AG	1,942	>0,05
rs11168287	G	A+AG	2,1192	>0,05
rs2239186	T	C+CT	-1,866	>0,05
rs7299460	C	T+CT	-1,6941	>0,05
rs4237855	A	G+AG	-1,687	>0,05
rs7975128	A	G+AG	2,3087	>0,05
rs2239182	A	G+AG	1,7929	>0,05
rs6580642	C	T+CT	-1,7083	>0,05
rs11168293	T	G+GT	-2,5532	>0,05
rs2254210	G	A+AG	1,5736	>0,05
rs2853564	C	T+CT	-2,1755	>0,05
rs2283342	C	T+CT	6,0428	>0,05
rs4760648	T	C+CT	-1,5486	>0,05

rs3819545	T	C+CT	-1,1297	>0,05
rs4328262	T	G+GT	-1,0346	>0,05
rs2283342	T	C+CT	-1,0212	>0,05
rs2239184	C	T+CT	1,1422	>0,05
rs7971418	C	A+AC	1,1422	>0,05
rs10875693	A	T+AT	1,2166	>0,05
rs2189480	C	A+AC	0,811	>0,05
rs2239186	C	T+CT	-1,9964	>0,05
rs2239181	G	T+GT	2,788	>0,05
rs12717991	G	A+AG	-0,7609	>0,05
rs10875693	T	A+AT	-0,7344	>0,05
rs12717991	A	G+AG	-0,9716	>0,05
rs7975128	G	A+AG	-0,7167	>0,05
rs4328262	G	T+GT	0,766	>0,05
rs4334089	A	G+AG	1,392	>0,05
rs2239181	T	G+GT	-0,6701	>0,05
rs2238136	G	A+AG	0,5707	>0,05
rs7302235	C	T+CT	-1,1096	>0,05
rs3782905	C	G+CG	-0,51	>0,05
rs2107301	C	T+CT	-0,4196	>0,05
rs2239179	G	A+AG	0,4886	>0,05
rs7299460	T	C+CT	-0,7291	>0,05
rs2853564	T	C+CT	0,3386	>0,05
rs757343	G	A+AG	0,3022	>0,05
rs4237855	G	A+AG	-0,3822	>0,05
rs2239182	G	A+AG	-0,3007	>0,05
rs11574032	T	C+CT	-0,9372	>0,05
rs11168275	A	G+AG	0,2568	>0,05
rs3782905	G	C+CG	0,2836	>0,05
rs11168287	A	G+AG	-0,1276	>0,05

Tabelle 15: Nicht signifikante Ergebnisse

## 8.2 Abkürzungsverzeichnis

<b>°C</b>	Grad Celsius
<b>μl</b>	Mikroliter
<b>μg/l</b>	Mikrogramm pro Liter
<b>A</b>	Adenin
<b>ADHS</b>	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung
<b>bp</b>	Basenpaare
<b>C</b>	Cytosin
<b>CHCA</b>	α-Cyano-4-Hydroxycimtsäure
<b>DBP</b>	Vitamin D-bindendes-Protein
<b>DHB</b>	2,5-Dihydroxybenzoesäure
<b>ddNTP</b>	Didesoxynukleosidtriphosphat
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure
<b>EDTA</b>	Ethylendiamintetraessigsäure
<b>EI</b>	Elektronen-Ionisation
<b>g</b>	g-Kraft
<b>G</b>	Guanin
<b>kb</b>	Kilobasen
<b>LD</b>	linkage disequilibrium
<b>MALDI-TOF</b>	Matrix-Assistierte-Laser-Desorption-Ionisierung-Time-of-Flight
<b>min</b>	Minute
<b>ml</b>	Milliliter
<b>mm</b>	Millimeter
<b>MPNST</b>	maligner peripherer Nervenscheidentumor
<b>mRNA</b>	messenger ribonucleic acid
<b>MS</b>	Massenspektroskopie

<b>n</b>	Anzahl
<b>nm</b>	Nanometer
<b>NF1</b>	Neurofibromatose Typ 1
<b>PCR</b>	Polymerase-Kettenreaktion
<b>rs-ID</b>	Referenz-ID-Nummer
<b>RXR</b>	Retinoid-X-Rezeptor
<b>s</b>	Sekunde
<b>SA</b>	3,5-Dimethoxy-4-Hydroxymzimtsäure
<b>SNP</b>	single nucleotide polymorphism
<b>T</b>	Thymin
<b>tag-SNP</b>	haplotype-tagging SNP
<b>U</b>	Umdrehungen
<b>UKE</b>	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
<b>UV</b>	Ultraviolettes Licht
<b>VDR</b>	Vitamin D-Rezeptor
<b>VDRE</b>	Vitamin D-Reaktionselemente

### 8.3 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Der Metabolismus von Calcitriol, entnommen aus: Klinke, Rainer; Pape, Hans-Christian; Silbernagl, Stefan (2005): Physiologie. 5 Auflage. Stuttgart: Thieme, S. 400

Abb. 2: Schneller und langsamer Signalpfad des Vitamin D-Rezeptors, entnommen aus: Shin, J. S.; Choi, M. Y.; Longtine, M. S.; Nelson, D. M. (2010): Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. In: Placenta 31 (12), S. 1027–1034

Abb. 3: tag-SNPs im VDR-Gen mit LD, erstellt mit: The International HapMap Project (2003). In: Nature 426 (6968), S. 789–796

Abb. 4: Lisch-Knoten, entnommen aus: Tonsgard, James H. (2006): Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. In: Seminars in pediatric neurology 13 (1), S. 2–7

Abb. 5: Verschiedene Stadien von tibialen Frakturen und Pseudarthrosen in NF1-Patienten, entnommen aus: Elefteriou, Florent; Kolanczyk, Mateusz; Schindeler, Aaron; Viskochil, David H.; Hock, Janet M.; Schorry, Elizabeth K. et al. (2009): Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options. In: American journal of medical genetics. Part A 149A (10), S. 2327–2338

Abb. 6: MPNST im linken Unterschenkel, entnommen aus: Kosmas, Christos; Tsakonas, George; Evgenidi, Katerina; Gassiamis, Argyris; Savva, Lefkothea; Mylonakis, Nikolaos; Karabelis, Athanasios (2009): Malignant peripheral nerve sheath tumor in neurofibromatosis type-1: two case reports. In: Cases journal 2, S. 7612



## 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: André Schlender  
Geburtsdatum: 13.07.1990  
Geburtsort: Paderborn  
Familienstand: Verheiratet  
Nationalität: Deutsch  
Anschrift: Ellerndamm 2, 25335 Elmshorn

### Beruflicher Werdegang:

Okt. 2010 bis Nov. 2016: Medizinstudium am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

September 2012: 1. Staatsexamen Humanmedizin  
Oktober 2015: 2. Staatsexamen Humanmedizin  
November 2016: 3. Staatsexamen Humanmedizin

### Schulischer Werdegang:

01.08.1996 - 31.07.2000: Städtische Grundschule Herbram  
01.08.2000 - 29.06.2010: Pelizaeus-Gymnasium Paderborn

### Kenntnisse:

Sprachen: Deutsch, Englisch

## **10 Danksagung**

Frau Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Lan Kluwe danke ich insbesondere für die herausragende Betreuung, die Themenstellung sowie die fortwährende Hilfsbereitschaft. Ebenfalls möchte ich mich herzlich für das Korrekturlesen bedanken.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Victor-Felix Mautner für die Möglichkeit, die Patientenakten der Neurofibromatose-Ambulanz des UKE einsehen zu dürfen sowie für die Bereitstellung der Blutproben.

Ganz besonderer Dank gebührt ebenfalls meinen Eltern, meiner Frau und meiner ganzen Familie für die konstante Unterstützung. Diese Arbeit wäre ohne euch nicht fertig gestellt worden.

## 11 Eidesstattliche Erklärung

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