

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Orthopädie  
Univ.-Prof. Dr. med. Beil

## **Prävalenz und klinische Bedeutung von Knochenläsionen bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1)**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Annika-Linnea Erdmann  
aus Hamburg

Hamburg 2021

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.07.2022**

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

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

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Andreas Niemeier**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung Deutsch/Englisch .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>7</b>
2.1. <i>Neurofibromatose – Morbus Recklinghausen (NF1) .....</i>	9
2.1.1. Klassifikation & NIH – Diagnosekriterien.....	9
2.1.2. Hautmanifestationen .....	9
2.1.3. Weitere Tumormanifestationen .....	10
2.1.4. Neurologische Manifestationen.....	10
2.1.5. Muskoskelettale Manifestationen .....	11
2.1.6. Osteolytische Läsionen.....	13
2.1.7. Lokalisationspräferenz .....	14
2.1.8. Osteolytische Läsionen.....	14
2.1.9. Lokalisationspräferenz .....	15
2.1.10. Genetik .....	15
2.1.11. Neurofibromin .....	17
<b>3. Zielsetzung der Arbeit .....</b>	<b>19</b>
<b>4. Material und Methoden.....</b>	<b>21</b>
4.1. <i>OA/AO – Excel – Tableau .....</i>	22
4.2. <i>Kodierschema OA/AO Klassifikation .....</i>	25
<b>5. Ergebnisse.....</b>	<b>27</b>
5.1. <i>Prävalenz.....</i>	27
5.2. <i>Verteilung Skelettlokalisationen .....</i>	29
5.3. <i>Radiologische Morphologie der Läsionen .....</i>	38
5.4. <i>Genetik.....</i>	41
5.5. <i>Gesamtvolumen der Läsionen.....</i>	45
5.6. <i>Volumen der Läsionen im Humerus, Femur, Fibula, Tibia und Talus.....</i>	50
5.7. <i>Histologische Befundung.....</i>	60
5.8. <i>Ergebnisse - Klinische Symptome .....</i>	60
<b>6. Diskussion der Ergebnisse und einer möglichen Klassifikation .....</b>	<b>63</b>
6.1. <i>Material und Methoden.....</i>	63
6.2. <i>Die zentralen Fragestellungen und Ergebnisse dieser Arbeit.....</i>	64
6.2.1. <i>Wie hoch ist die Prävalenz knöcherner Läsionen bei NF1-Patienten?.....</i>	65
6.2.2. <i>Wie ist die Verteilung der Läsionen auf definierte Skelettlokalisationen? .....</i>	65
6.2.3. <i>Welche Diagnosen lassen sich den radiologischen Befunden bzgl. der Läsionen zuordnen?.....</i>	66
6.2.4. <i>Häufigkeit von Symptomen, und die Verteilung bezüglich Alter und Geschlecht?.....</i>	68
6.2.5. <i>Einflüsse der Genetik.....</i>	69
6.2.6. <i>Klassifikation und Differentialdiagnosen.....</i>	71
6.2.6.1. <i>Nicht-ossifizierende Knochenfibrome .....</i>	72
6.2.6.2. <i>Fibröse Dysplasie .....</i>	73
6.2.6.3. <i>Juvenile Knochenzyste – Solitäre Knochenzyste .....</i>	74
6.2.6.4. <i>Osteitis fibrosa cystica .....</i>	75
6.2.7. <i>Limitationen der Arbeit .....</i>	76
<b>7. Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>77</b>

7.1.	<i>Wie sind diese Ergebnisse zu bewerten und in der Literatur einzuordnen</i> .....	78
7.1.1.1.	Serum 25-Hydroxy-Level und Vitamin D3 Konzentration.....	78
7.1.1.2.	NF1-genetische Einflüsse.....	80
<b>8.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>85</b>
<b>9.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>87</b>
<b>10.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>88</b>
<b>11.</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>107</b>
<b>12.</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>108</b>
<b>13.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>109</b>

## 1. Zusammenfassung Deutsch/Englisch

Diese Studie beschäftigte sich mit der Frage der Prävalenz, klinischen Einordbarkeit, radiologischen Differentialdiagnosen und zugrundeliegenden Genetik von ossären Läsionen bei Neurofibromatose-Erkrankten (hiernach NF1). Ossäre Läsionen bei NF1-Patienten wurden bereits mehrfach in der Literatur beschrieben (Tinschert et al. 2000, Mankin et al. 2009, Ruggeri und Huson 2010). Allerdings existierte bisher keine systematische Übersichtsarbeit eines Kollektivs vergleichbar mit dieser Hamburger NF1-Kohorte von 333 Patienten. Im Rahmen der Studie zeigte sich eine Prävalenz von ossären Läsionen von 18,91%. Es wurden dabei 1-7 Läsionen bei 63 von 333 Patienten dokumentiert. Darüber hinaus konnte eine klare Lokalisationspräferenz der Läsionen gezeigt werden: 78 von 127 Läsionen waren kniegelenksnah. Dies entspricht einer signifikanten Prävalenz von 61,42%. Weiterführend war im Verlauf der Ganzkörper-MRTs (hiernach GK-MRTs) ein dynamisches Wachstumsmuster der Läsionen zu beobachten. Es zeigten sich sowohl Größenprogredienzen als auch Regressionen, bis hin zur kompletten Ossifikation einiger lytischen Läsionen. Im Median von 0,63 cm<sup>3</sup> zeigte sich eine Volumenzunahme im Mittel von 0,36 cm<sup>3</sup>. Statistisch konnte keine Regression oder signifikante Progression der Läsionen im Verlauf dargestellt werden. Außerdem konnte diese Arbeit zeigen, dass die dokumentierten Läsionen besonders häufig in der Altersgruppe der 10-20 und 20-30 jährigen Patienten auftraten, somit im Wachstums- und Jugendalter der NF1-Patienten. Bezüglich einer klinischen Symptomatik fanden sich bei 10 von 63 Patienten mit Läsionen (15,8%) zuordbare Symptome. Dies entspricht außerdem 3,6% von insgesamt 333 untersuchten Patienten. 53 von 63 Patienten (84,2%) zeigten keine eindeutige Klinik. Es konnte keine signifikante pathologische Klinik in Bezug auf die gefundenen ossären Läsionen ermittelt werden. Ein weiteres, wichtiges Ergebnis dieser Studie ist, dass Patienten mit einer Deletion-Mutation im Allgemeinen eine schwerere Klinik und Phänotyp aufweisen als Patienten mit intragen non-synonymous Mutation oder ohne Deletionen. So zeigten NF1 - Patienten mit Deletionen mit bis zu 7 Läsionen die größte Anzahl dokumentierter Läsionen. Die Resultate dieser Arbeit zeigen eine manifeste Assoziation einer schwereren klinischen Ausprägung von ossären Läsionen mit der zugrundeliegenden Mutation. Hinsichtlich einer radiologischen Differentialdiagnose der ossären Läsionen bei NF1-Patienten, lässt sich am ehesten das NOF als sogenannte „*leave me alone*“ oder *NOF-like Läsion* als wahrscheinlichste Differentialdiagnose herauszustellen.

This study addressed the question of prevalence, clinical symptoms, radiological differential diagnoses, and underlying genetics of osseous lesions in neurofibromatosis patients (NF1). Osseous lesions in NF1-patients have been described several times in the literature (Tinschert et al. 2000, Mankin et al. 2009, Ruggeri and Huson 2010). However, no systematic review of a comparable collective as this Hamburg NF1-cohort of 333 patients existed before. This study showed a prevalence of osseous lesions of 18.91%, with 1-7 lesions documented in 63 of 333 patients. Furthermore, a clear localization preference of lesions was shown: 78 of 127 lesions were close to the knee joint, corresponding to a significant prevalence of 61.42%. Further, a dynamic growth pattern of the lesions was observed in the full body MRIs. There were both size progressions and regressions, as well as complete ossification of some lytic lesions. A median of 0.63 cm<sup>3</sup> showed a volume increase of 0.36 cm<sup>3</sup>. Statistically, no regression or significant progression of the lesions during the course could be shown. Furthermore, this work showed that the documented lesions occurred particularly frequently in the age groups 10-20 and 20-30 years of age, thus in the growth/ and adolescent age of NF1-patients. With regard to a clinical symptomatology, attributable symptoms were found in 10 of 63 patients with lesions (15.8%). This also represents 3.6% of a total of 333 patients studied. Fifty-three of 63 patients (84.2%) showed no definite clinic. No significant pathologic clinic could be identified in relation to the osseous lesions found. Another important finding of this study was that patients with a deletion mutation generally have a more severe clinic and phenotype than patients with intragenic non-synonymous mutation or without deletions. For example, NF1-patients with deletions showed the largest number of documented lesions, with up to 7 lesions. The results of this work showed an evident association of a more severe clinical manifestation of osseous lesions with the underlying mutation. Regarding a radiological differential diagnosis of osseous lesions in NF1-patients, the most likely differential diagnosis is a NOF as a so-called "leave me alone" or NOF-like lesion.

## 2. Einleitung

Neurofibromatose Typ 1 (NF1) (Friedman 1998) oder die von Von-Recklinghausen-Erkrankung (Morbus Recklinghausen) ist eine der häufigsten kongenitalen, neurokutanen Syndrome, welche eine heterogene Gruppe von genetisch bedingten Erkrankungen umfasst. Charakterisiert ist NF1 durch Dysplasien insbesondere neuroektodermaler Gewebe, verursacht durch eine Keimbahnmutation oder Deletion im *NF1*-Gen auf Chromosom 17q11.2. Dadurch wird dessen Genprodukt Neurofibromin nachhaltig beeinflusst. Neurofibromin spielt als Tumorsuppressor eine entscheidende Rolle in der Prädisposition zur Entwicklung von benignen oder malignen neuronalen Tumoren. Darüber hinaus hat Neurofibromin entscheidende, multisystemische Einflüsse sowohl auf organisch-neuronale, skelettale (bis zu 50%) (Patel und Stacy 2012) sowie auf mentale Funktionen und Entwicklungen des Individuums.

NF1 zählt zu einer der häufigsten, autosomal dominant vererbten Phakomatosen in der Gruppe der kongenitalen neurokutanen Syndrome, wobei 50% davon de-novo Mutationen darstellen. NF1 weist eine Prävalenz von 1:3000 in der Bevölkerung auf, weltweit sind circa 2-3 Millionen Menschen betroffen (Crowe 1964). Neurofibromatose ist die zweithäufigste Erbkrankheit im Kindesalter, wovon in 90% der Fälle eine NF1 vorliegt. Die Diagnose wird klinisch anhand der seit 1988 definierten Kriterien des *National Institute of Health consensus statement* (NIH, 1988) gestellt (Frank und Schön 2017). Es besteht eine große interindividuelle Variabilität im Erscheinungsbild der Neurofibromatose (Dunning-Davis und Parker 2016, Ferner und Gutmann 2013, Ferner 2011).

Basierend auf der zugrundeliegenden Keimbahnmutation, weisen Menschen mit NF1 charakteristischerweise Pigmentstörungen wie multiple *café au lait* Flecken, axilläres und inguinales „Freckling“ und Lisch-Knötchen auf. Zudem sind Betroffene prädisponiert, vielfältige klinische Symptome wie skelettale Fehlbildungen (z.B. Skoliose), knöcherner Defekte, kardiovaskuläre Fehlbildungen und multiple subkutane Neurofibrome zu entwickeln. Ungefähr die Hälfte der NF1 Betroffenen entwickeln benigne oder maligne Plexiforme Neurofibrome (PNF) des peripheren Nervensystems und/oder des zentralen Nervensystems (ZNS). Neurokognitive Einschränkungen zeigen sich durch Aufmerksamkeitsdefizitsyndrome (ADS) und kognitive Lernschwierigkeiten bei circa 50% (Lern-, Leistungs- und Verhaltensstörungen) der Betroffenen. Weniger häufig sind Gliome und Glioblastome im zentralen Nervensystem oder im Bereich des Sehnervs (Nervus Opticus). Weitere assoziierte Tumore sind MPNST (*malignant peripheral nerve sheath tumor*), gastrointestinale

Stromatumore, Brustkrebs, Leukämie, Phäochromozytom, duodenales Carcinoid, und Rhabdomyosarkome (Hirbe und Gutmann 2014).

Aufgrund der enormen Variabilität der phänotypischen Ausprägung, können die Betroffenen nur durch ein engmaschiges Vorsorgeprogramm überwacht werden und medizinische Maßnahmen müssen individuell antizipiert und abgestimmt werden, was in einer suboptimalen Versorgung und eingeschränkt befriedigenden klinischen Ergebnissen resultieren kann (Friedmann 1998).

Dadurch, dass sich die Klinik der NF1-Patienten so mannigfaltig und interindividuell präsentieren kann, ist die systematische wissenschaftliche Erfassung und Aufarbeitung, sowie die interdisziplinäre klinisch-diagnostische Abklärung der phänotypischen Ausprägungen und deren klinisch-therapeutischen Konsequenzen umso bedeutsamer.

Dazu zählen auch multiple knöcherne Defekte und Läsionen, welche interdisziplinär beobachtet, und besonders häufig als Zufallsbefunde im Rahmen von Ganzkörperkernspintomographien identifiziert werden. Sie werden oft als mögliche non-ossifizierende Fibrome (Fibroxythomas) oder als lytische, gut abgrenzbare knöcherne Dysplasien beschrieben, deren Ursache bislang nicht abschließend geklärt ist (Gill et al. 2019). Zu diesem Zeitpunkt existiert außerdem weder eine systematische Übersichtsarbeit noch eine exakte orthopädisch-radiologische Definition oder einheitliche Klassifikation dieser ossären Läsionen. Das MRT, insbesondere GK-Aufnahmen, wie sie für diese Arbeit verwendet wurden, eignen sich besonders bei dem Verdacht des Vorliegens eines bösartigen Knochentumors und bietet in diesem Fall klare Vorteile beispielsweise zur Darstellung der möglichen Weichteilkomponente und deren Lagebeziehung (Parsch und Haas 2013).

Folglich wird im klinischen Kontext immer wieder die ossäre Läsion als Ursache für Schmerzen in der Region des knöchernen Defekts hinterfragt. Besondere Schwierigkeiten ergeben sich dadurch im klinischen Alltag bei der Versorgung der oftmals multimorbiden und interindividuell betroffenen Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten Manifestationsstärken der NF1. Hierbei hervorzuheben sind besonders die NF1-Patienten mit Deletionsmutationen des *NF1* Gens (Wu et. al 1995), die sich klinisch häufig mit schwereren und ausgeprägteren Manifestationsformen der NF1 präsentieren. Diese Deletionspatienten zeigen sich beständig mit einer höheren Tumorlast und erhöhtem Tumorwachstum (Well et. al 2020).

Da knöcherne Läsionen zwar bei NF1-Patienten beobachtet werden, bisher allerdings noch in keinem größeren Kollektiv untersucht, radiologisch charakterisiert, oder mit den möglichen

klinischen Beschwerdekomplesen systematisch korreliert wurden, ergibt sich eine erhebliche Unsicherheit in Bezug auf die klinische Handhabung dieser ossären Läsionen.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand eines einzigartigen Hamburger NF1 Kollektivs erstmals die Prävalenz von ossären Läsionen bei NF1-Patienten systematisch zu dokumentieren und darüber hinaus, soweit möglich, diese spezifischen radiologischen Entitäten zuzuordnen und retrospektiv mit der existierenden Klinik der jeweiligen NF1-Patienten zu korrelieren (Kurlemann 2015, Huson and Hughes 1994, Gutmann et al. 1997).

## 2.1. Neurofibromatose – Morbus Recklinghausen (NF1)

### 2.1.1. Klassifikation & NIH – Diagnosekriterien

Riccardis Klassifikation im Jahre 1981 der Neurofibromatose, löste die ursprüngliche Unterscheidung in eine „zentrale“ und „periphere“ Form ab (Riccardi 1981). Heutzutage basiert die Diagnosestellung auf den klinischen Manifestationen im Rahmen der seit 1988 definierten Kriterien des *National Institute of Health consensus statement* (NIH, 1988). Demnach wird NF1 als Diagnose gestellt und die diagnostischen Kriterien sind erfüllt, wenn das Individuum zwei oder mehr der folgenden klinischen Manifestationen zeigt (Frank und Schön 2017, Seibel et. al 2005):

Merkmal	Charakterisierung
Café-au-Lait(CLF)-Flecken	6 oder mehr CFL über 5 mm Durchmesser präpubertär oder über 15 mm postpubertär
Neurofibrome	2 oder mehr Neurofibrome auch verschiedener Typen oder 1 plexiformes Neurofibrom
Freckling	Axillar oder inguinal
Optikusgliom	Das Vorhandensein eines Optikumglioms gilt als ein wesentliches Kriterium
Lisch-Knötchen	2 oder mehr Lisch-Knötchen (Irishamartome)
Knochenläsionen/Pseudarthrose	1 distinkte Knochenläsion wie Keilbeindysplasie
	Verdünnung der Kortikalis der langen Röhrenknochen mit oder ohne Pseudarthrose
Familiäres Auftreten der NF1	Verwandte 1. Grades (Eltern, Geschwister, Nachkommen) mit Neurofibromatose Typ 1, entsprechend der oben genannten Kriterien

Abbildung 2.1 Definierten Kriterien des *National Institute of Health consensus statement* (Frank und Schön 2017).

### 2.1.2. Hautmanifestationen

Typisch sind multiple Café-au-lait Flecken (siehe Abbildung 2.2), welche oft schon bei Geburt bestehen und im Laufe der Jahre zunehmen können. Auch sogenanntes „Freckling“ – sommersprossenartige Pigmentstörungen – in der Axilla oder Inguinalregion, entwickeln sich meist später und zeigen sich als Merkmal des Erwachsenenalters bei mehr als 90% der Betroffenen (Friedman 1998). Neurofibrome sind multiple benigne subkutane Schwann-Zell-

Tumore, die prinzipiell an jedem peripheren Nerv entstehen können. Charakterisiert durch ihr langsames Wachstum sind sie sehr typische Ausprägungen des Erwachsenenalters bei NF1-Patienten (siehe Abbildung 2.3) (Roth et al. 2008). Etwa die Hälfte der Betroffenen entwickeln zudem PNF (Plexiformes Neurofibrom) (Tonsgard et al. 1998), typischerweise im Kindesalter, die zumeist langsam wachsen und asymptomatisch sind, aber auch zu Funktionseinschränkungen und äußerlicher Entstellung führen können (Nguyen et al. 2012).



Abbildung 2.2 Café-au-lait Flecken (Khalil et al. 2015), Abbildung 2.3 subkutane Neurofibrome (Salandin 2016).

### **2.1.3. Weitere Tumormanifestationen**

Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST) manifestieren sich bei circa 10% der Betroffenen und sind somit die häufigste NF1-assoziierte, maligne Entität. MPNST treten häufig bereits im jungen Erwachsenenalter auf (Hagel et al. 2007, McCaughan et al. 2007). Neben Neurofibromen, PNFs, MPNSTs, und Optikus-Gliomen sind Hirntumore (Hirnstamm und zerebelläre Gliome) häufig anzutreffende Tumorentitäten. Es besteht auch ein vermehrtes Auftreten von einigen Leukämievarianten und NF1. Beispielsweise sind die juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML) und myeloplastische Syndrome, aber auch gastrointestinale Stromatumore, Rhabdomyosarkome, Phäochromozytome, Glomustumore und retinale vasoproliferierende Tumore häufiger bei Kindern mit NF1 vertreten (Crucis et al. 2015). Zudem haben Frauen mit NF1 ein erhöhtes Brustkrebsrisiko vor dem Erreichen des fünfzigsten Lebensjahres (Madanikia et al. 2012, Seminog, und Goldacre 2015, Wang et al. 2012).

### **2.1.4. Neurologische Manifestationen**

Bei 50-80% der Individuen mit NF1 besteht eine normale Intelligenz, allerdings können Lernschwierigkeiten oder Verhaltensauffälligkeiten auftreten. Bis zu 30% der Kinder mit NF1

zeigen Autismus-Spektrum Störungen (Garg et al. 2013, Morris et al. 2013). Lern- und Verhaltensauffälligkeiten, wie auch Defizite in der Sozialkompetenz, Aufmerksamkeitsdefizite, Defizite der Motorik und Sprache werden auch noch bei Erwachsenen mit NF1 beschrieben (Pride und North 2012, Lehtonen et al. 2013).

### **2.1.5. Muskoskelettale Manifestationen**

Angeborene Dysplasien der langen Röhrenknochen, meisten in der Tibia (Tibiapseudarthrose) oder Fibula und der Keilbeinflügel stellen ein charakteristisches, aber seltenes Phänomen bei NF1 dar (Petramala et al 2012). Außerdem treten gehäuft dystrophische und nicht-dystrophische Skoliosen in bis zu 50% der Fälle auf (Elefteriou et al, 2009). Ergänzend zeigt sich ein erhöhtes Auftreten, sowie eine herabgesetzte Heilungsrate von Frakturen.

Osteopenie und Osteoporose sind häufiger und manifestieren sich früher in NF1-Patienten als in der gesunden Bevölkerung (Patel und Stacy 2012, Tucker et al. 2009, Petramala et al. 2012, Armstrong et al 2013). Die Pathogenese hinter diesem Phänomen ist noch nicht vollkommen verstanden. Patienten mit NF1 zeigen ein erniedrigtes Serum 25-Hydroxy Vitamin D3 (25-OH D3) Konzentration und erhöhte Serum Parathormon Level (Wilding et al. 2012, Heervä et al. 2012). Studien von Lammert und Brunetti-Pierri weisen eine erhöhte Knochenmatrix Absorption bei Erkrankten nach (Lammert et al. 2006, Brunetti-Pierri et al 2008). Pessis et. al stellen in ihrer Studie die These auf, dass der generalisiert veränderte Knochenmetabolismus ursächlich auf die „*loss of function*“ Mutation des Neurofibromin zurückzuführen ist (Pessis et al. 2015, Borzunov et al. 2015).

Veränderte Knochenmineralsalzgehalt-, Parathormon- und 25-OH D3 Serum-Level scheinen somit die Aktivität und Funktion von Osteoblasten und Osteoklasten, mit konsekutiv verändertem Knochenmetabolismus nachhaltig zu beeinflussen (Kühnisch et al. 2014). Dieser veränderte Knochenstoffwechsel trägt zur strukturellen Veränderung der Knochen bei (Seitz et al. 2010). Somit scheint bei NF1-Patienten ein veränderter Knochenmetabolismus vorzuliegen (Stevenson et al. 2011), der bei der Entstehung von skelettalen Manifestationen und knöchernen Defekten eine bedeutsame Rolle zu spielen scheint (Seitz et al. 2010).

Klinisch manifestiert sich ein stark reduzierter 25-OH-D3 Serum Wert unter anderem in unspezifischen Schmerzen der Extremitäten und des Beckens, sowie Tetanien, Rachitis und hypokalzämischen Krämpfen (Ward et. al 2009, Crocombe et. al 2004). Bei Kindern wird eine

reduzierte Muskelkraft besonders der proximalen Muskeln beobachtet. Muskeln spielen eine tragende Rolle beim Knochenwachstum und der Knochenintegrität, woraus ein vermindertes Körperlängenwachstum im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung resultiert (Glerup et. al 2000, Ladhani et. al 2004, Hockett et. al 2013). Dies scheint nach Studien von Hockett et al. allerdings nicht ausschließlich mit reduzierten 25-OH D3 Serum Leveln in Zusammenhang zu stehen. Eine Studie von Brunetti-Pierri et al. von 2008 zeigte ebenfalls, eine signifikant reduzierte Knochenmasse und Knochenmineralisation, die sich selbst unter mehrjähriger Vitamin D3 Substitution nicht verbesserte. In den entnommenen Knochenbiopsien wurden ein signifikant reduziertes trabekuläres Knochenvolumen, ein erhöhtes Osteoid-Volumen (unverkalkte Grundsubstanz des Knochens) und stark erhöhte Zahlen von Osteoblasten und Osteoklasten festgestellt. Ergänzend zeigten durchgeführte Analysen einen bedeutsam reduzierten Wert von Calcium (Tucker et al. 2009). Osteolytische Läsionen

Osteolytische Läsionen werden im Rahmen der NF1 wiederholt beobachtet (Gill et al. 2019) und oft als mögliche non-ossifizierende Fibromas (NOF), Fibrome (Fibroxsanthomas) oder lytische, gut abgrenzbare knöcherne Dysplasien beschrieben.

Diese ossären Defekte werden klassischerweise als Zufallsfund, sowie als klinisch nicht symptomatisch beschrieben. Die Läsionen erscheinen meist leicht expansiv und treten gehäuft metaphysär in langen Röhrenknochen, umgeben von einem Sklerosesaum und einer schmalen Transitionszone, auf. In der radiologischen Literatur wird diskutiert, dass das Vorkommen von multiplen und bilateral symmetrisch vorliegenden NOFs in den distalen Extremitäten charakteristisch für die Erkrankung an NF1 sein könnte. Es wird aber auch darauf verwiesen, dass das Vorkommen von multiplen, Fibroxanthoma-like Läsionen oder *NOF-like Läsionen* bei anderen Syndromen, wie beispielsweise dem Jaffé-Campanacci Syndrom (JCS), beschrieben wurde. Das JCS weist klassischerweise multiple NOFs, Café-au-lait Flecken, mentale Retardierung und Hypogonadismus auf.



Abbildung 2.4 Meeting der American Roetgen Society von 2011, eine anterior-posterior Röntgenaufnahme einer Patientin mit NF1 und multiplen ossären Läsionen (Patel und Stacy 2012).

### 2.1.6. Osteolytische Läsionen

Dies ist eine Auswahl, die sich an in dieser Arbeit dokumentierten Knochenabschnitten orientiert. Diese Auflistung dient der genaueren Eingrenzung, um die dokumentierten knöchernen Läsionen bei NF1-Patienten genauer einzugrenzen. Zusätzlich ist in der anschließenden Liste (Tabelle 2.1) die allgemeine klinische Häufigkeit von allen bekannten Tumorentitäten nach gefundener Lokalisationpräferenz entsprechend der Knochenabschnitte aufgezeigt.

<b>Auflistung häufiger Tumorentitäten nach gefundener Lokalisation (Reichinger 2016):</b>	
Humerus	<b>Solitäre Knochenzyste</b> , Osteosarkom, Chondrosarkom, Osteochondrom, Ewing-Sarkom
Femur	Osteosarkom, Chondrosarkom, Riesenzelltumor, <b>nicht-ossifizierendes Knochenfibrom</b>
Tibia	Osteosarkom, <b>nicht-ossifizierendes Knochenfibrom</b> , Riesenzelltumor, Osteoid-Osteom
Fibula	Ewing-Sarkom, Osteosarkom, <b>nicht-ossifizierendes Knochenfibrom</b> , Riesenzelltumor, aneurysmatische Knochenzyste
Tarsus	Chondroblastom, Osteoid-Osteom, Osteoblastom, <b>solitäre Knochenzyste</b>
Metatarsalia	Aneurysmatische Knochenzyste, Riesenzelltumor, Chondrosarkom
Fußphalangen	Osteochondrom, Enchondrom, Chondrosarkom, Chondromyxoidfibrom, aneurysmatische Knochenzyste

Tabelle 2.1 Lokalisation der einzelnen Tumorentitäten in den Skelettabschnitten nach Häufigkeit geordnet (nach Mulder) (Reichninger 2016).

### 2.1.7. Lokalisationspräferenz

Die Lokalisationspräferenz spielt eine entscheidende Rolle in der Diagnosestellung, sowohl die Frage welcher Knochen betroffen ist als auch der spezifische Knochenabschnitt liefern wichtige Informationen bezüglich der Tumorentität (Kamand 2011, Hörmann 2017). Aus der Literatur ist zu entnehmen das am häufigsten die Abschnitte des Skeletts mit dem größten Längenwachstum betroffen sind, das bedeutet vor allem das distale Femur, proximale Tibia, proximale Humerus, proximale Femur und proximale Fibula. Aus diesen Lokalisationspräferenzen ergeben sich die verschiedene Häufigkeit der Tumorentitäten in den verschiedenen Skelettabschnitten. Zusätzlich wird bei langen Röhrenknochen, zwischen epiphysären, metaphysäre, und diaphysären Lage im Knochen unterschiedenen (Stäbler und Freyschmidt 2006).

Abbildung 2.4 aus dem *Meeting der American Roetgen Society* von 2011 zeigt eine anterior-posterior Röntgenaufnahme einer Patientin mit NF1 und multiplen ossären Läsionen (Patel und Stacy 2012).

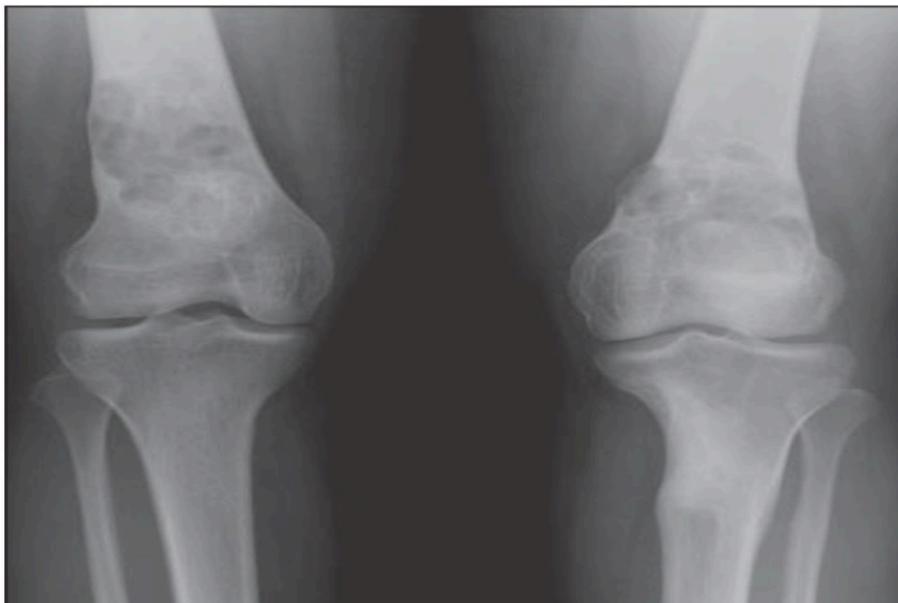


Abbildung 2.4 *Meeting der American Roetgen Society* von 2011, eine anterior-posterior Röntgenaufnahme einer Patientin mit NF1 und multiplen ossären Läsionen (Patel und Stacy 2012).

### 2.1.8. Osteolytische Läsionen

Dies ist eine Auswahl, die sich an in dieser Arbeit dokumentierten Knochenabschnitten orientiert. Diese Auflistung dient der genaueren Eingrenzung, um die dokumentierten

knöchernen Läsionen bei NF1-Patienten genauer einzugrenzen. Zusätzlich ist in der anschließenden Liste (Tabelle 2.1) die allgemeine klinische Häufigkeit von allen bekannten Tumorentitäten nach gefundener Lokalisationpräferenz entsprechend der Knochenabschnitte aufgezeigt.

<b>Auflistung häufiger Tumorentitäten nach gefundener Lokalisation (Reichinger 2016):</b>	
Humerus	<b>Solitäre Knochenzyste</b> , Osteosarkom, Chondrosarkom, Osteochondrom, Ewing-Sarkom
Femur	Osteosarkom, Chondrosarkom, Riesenzelltumor, <b>nicht-ossifizierendes Knochenfibrom</b>
Tibia	Osteosarkom, <b>nicht-ossifizierendes Knochenfibrom</b> , Riesenzelltumor, Osteoid-Osteom
Fibula	Ewing-Sarkom, Osteosarkom, <b>nicht-ossifizierendes Knochenfibrom</b> , Riesenzelltumor, aneurysmatische Knochenzyste
Tarsus	Chondroblastom, Osteoid-Osteom, Osteoblastom, <b>solitäre Knochenzyste</b>
Metatarsalia	Aneurysmatische Knochenzyste, Riesenzelltumor, Chondrosarkom
Fußphalangen	Osteochondrom, Enchondrom, Chondrosarkom, Chondromyxoidfibrom, aneurysmatische Knochenzyste

Tabelle 2.1 Lokalisation der einzelnen Tumorentitäten in den Skelettabschnitten nach Häufigkeit geordnet (nach Mulder) (Reichinger 2016).

### 2.1.9. Lokalisationspräferenz

Die Lokalisationspräferenz spielt eine entscheidende Rolle in der Diagnosestellung, sowohl die Frage welcher Knochen betroffen ist als auch der spezifische Knochenabschnitt liefern wichtige Informationen bezüglich der Tumorentität (Kamand 2011, Hörmann 2017). Aus der Literatur ist zu entnehmen das am häufigsten die Abschnitte des Skeletts mit dem größten Längenwachstum betroffen sind, das bedeutet vor allem das distale Femur, proximale Tibia, proximale Humerus, proximale Femur und proximale Fibula. Aus diesen Lokalisationspräferenzen ergeben sich die verschiedene Häufigkeit der Tumorentitäten in den verschiedenen Skelettabschnitten. Zusätzlich wird bei langen Röhrenknochen, zwischen epiphysären, metaphysäre, und diaphysären Lage im Knochen unterschiedenen (Stäbler und Freyschmidt 2006).

### 2.1.10. Genetik

Es sind mehr als 13.000 verschiedene Mutationen des Tumorsuppressor Genes *NF1* dokumentiert. Diese variieren zwischen großen und kleinen Deletionen, Einzelbasen-

Substitutionen, die den Code der Aminosäure verändern oder Splice-Mutationen. Der Hauptteil der genetischen Keimbahnmutationen besteht zu ca. 95% aus ‘*intragene non-synonymous mutations*‘ Mutationen (\*alte Nomenklatur intragenetische Mutation), wie ‘*intragene mutations with unknown significance*‘ (\*ehemals Missense Mutation) und Nonsense-Mutationen. Hiervon sind 54% *single-base-pair* Substitutionen, welche in einer Nonsense-Mutation resultieren. Die restlichen 5% weisen eine Deletion oder Mikrodeletion der *NF1* Region auf (Kehrer-Sawatzki und Mautner 2009).

Hotspots (sogenannte „heiße Stellen“) bezeichnen in der Genetik Bereiche der DNA, in der Rekombinationsraten im Vergleich zu umgebenden DNA-Sequenzen um ein tausendfaches erhöht sein können. Diese „Hotspots“ sind vulnerabler für DNA-Mutationsschäden und eine fehlerhafte DNA-Reparatur (Bournouf et. al 1995).

Der häufigste Hotspot der *NF1* Gen-Mutation ist innerhalb des *CpG* und *CqNqG* Dinucleotides. In diesem Kontext sind 18 von 23 CG>TG/CA Mutationen in der Region CGA>TGA (Arg>Term). Diese Art von Nonsense-Mutationen sind dafür bekannt, dass sie wahrscheinlicher schwerere klinische Konsequenzen nach sich ziehen als sogenannte *intragene mutations with unknown significance*, welche sich deutlich stärker im durchschnittlichen Phänotyp zeigen (Krawczak et al. 1998).

Deletions-Mutationen („*large NF1 deletions*“) werden in die rekurrenten Typen 1-3 und die nicht-rekurrenten (Roehl 2012), atypischen Deletionen („*atypical deletions*“) unterteilt (Steinmann 2008). Die rekurrenten Deletionen werden durch nicht-allelische homologe Rekombinationen (NAHR) zwischen *low-copy-repeats*, also segmentale Duplikationen, verursacht. Typ-1 Deletionen sind 1,4 MB („1.4Mb deletion“) lang, umfassen 14 Gene und zeigen in den *low-copy-repeats* ihre Bruchpunkte, lokalisiert bei *NF1-REPa* und *NF1-REPC* (Bengesser 2015). Die typischen „*hotspots*“ bei Typ-1 Deletionen sind *PRS1* und *PRS2* und *CMT1A-REPs*. Typ-2 Deletionen entstehen durch postzygotische NAHR Mutationen und weisen keine bevorzugten Stellen für Rekombination „*hotspots*“ auf. Die Bruchpunkte der Typ-3 Deletionen liegen in den *low-copy-repeats* *NF1-REPB* und *NF1-REPC* und weisen eine Häufigkeit von 1-4% der *NF1* Deletionen auf. Mikrodeletionen, Microinsertions und Indels machen respektive 31%, 15% und 2.5% aller Mikromutationen im *NF1* Gen aus (Rodenhiser 1997, Mancini et al. 1997).

Die phänotypische Ausprägung zeigt eine deutliche klinische Variabilität. Somit lässt die spezifische, zugrundeliegende Keimbahnmutation nur sehr selten Rückschlüsse auf einen spezifischen Phänotyp und die Schwere der syndromalen Ausprägung zu.

Bezüglich der Schwere der klinischen Phänotypen ist allerdings zu sehen, dass große Deletionen meist mit einer besonders schwerwiegenden klinischen Ausprägung assoziiert sind. Bekannt ist beispielsweise, dass es ein Fehlen der 3-bp in-frame-Deletionen in Exon 17 des NF1 Genes nicht zur klinischen Ausprägung der subkutanen Neurofibrome kommt, die normalerweise das klinische Bild von NF1-Patienten prägen (Moschgath 2003). Außerdem sorgen alternatives Splicing und vermutlich auch andere epigenetische Einflüsse für diese große Varianz.

Die große Genotyp-Phänotyp Variabilität ist noch nicht hinreichend erforscht.

### **2.1.11. Neurofibromin**

Das zytoplasmatische Protein *Neurofibromin* ist das Genprodukt des Chromosom 17 (Spyra 2014). Es ist das am häufigstem exprimierte Genprodukt im Nervensystem und fungiert als regulatorische Suppressoreinheit für die RAS-Protoonkogene. Dieses *NF1-Gen* ist bei Patienten mit NF1 mutiert, wodurch das Neurofibromin als negativer Regulator des RAS/Raf/MAPK-Signaltransduktionsweges verändert ist (Carey und Viskochil 1999, Weiss et al. 1999). Folglich wird das Guanosintriphosphatase (GTPase) aktivierende Protein (GAP) nicht, wie normalerweise, durch Neurofibromin konsekutiv deaktiviert und über die Konjugation von RAS-GTP (aktive Form) in seine inaktive RAS-GDP Form (Spyra 2014) umgewandelt. Durch den Verlust von Neurofibromin kommt es somit zu einer unkontrollierten Aktivierung von RAS (Xu et al. 1990, Martin et al. 1990, DeClue et al. 1992, Rubin und Gutmann 2005). Maus-Studien haben gezeigt, dass neben der Regulation von RAS auch andere Effektoren wie AKT (Proteinkinase B), ERK1/2 (extrazelluläre Signal-regulierte Kinase 1/2), RTK (Rezeptor-Tyrosin-Kinasen) und GPCR (gekoppelte G-Protein Rezeptoren) durch Neurofibromin beeinflusst werden (Cichowski et al. 2001, Rubin und Gutmann 2005).

Durch die *NF1* Neurofibromin Mutation, also die fehlende konsekutive Deaktivierung, kommt es zu einer verstärkten Aktivierung von Effektoren wie ERK1/2, RAF, Pi3K (Phosphatidylinositol-3-Kinase) (McCubrey et al. 2007) und p21 aktivierten Kinasen (PAK) des RAS-Signalwegs (Tang et al. 1998, Donovan et al. 2002, Rubin und Gutmann 2005).

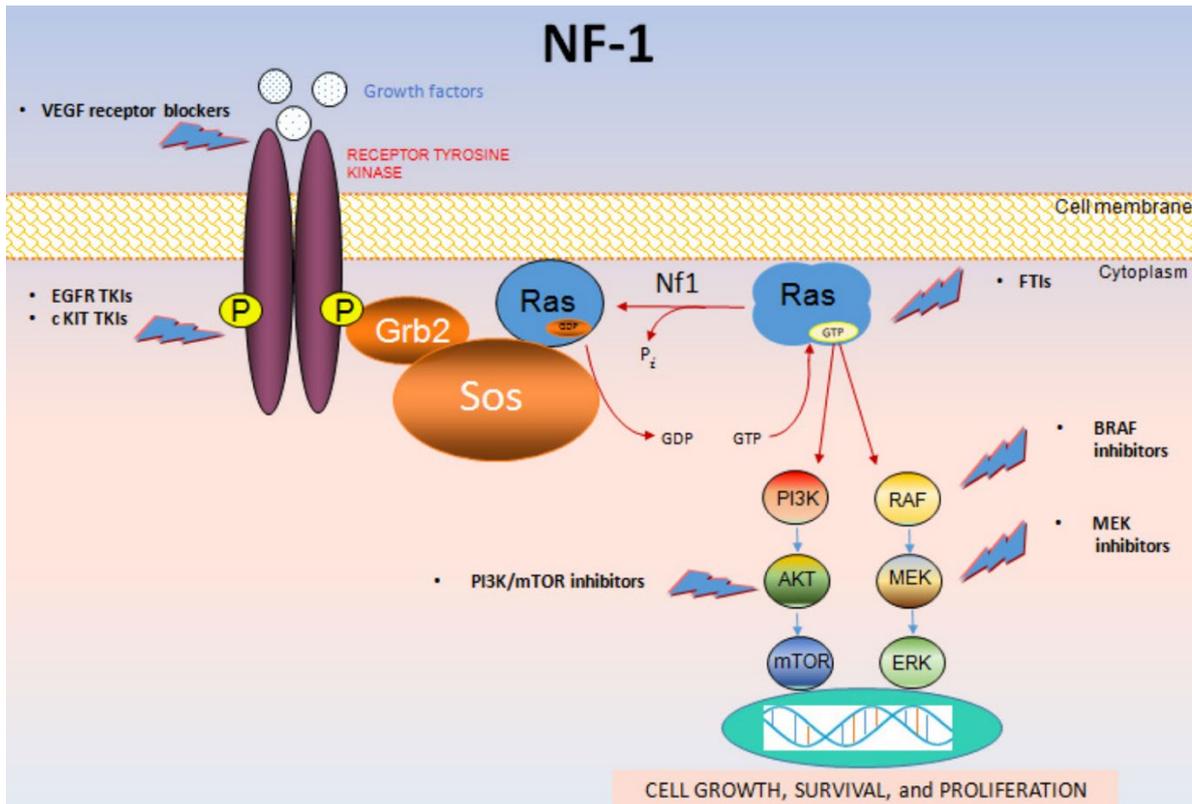


Abbildung 2.5 NF1, Rezeptor-Tyrosin-Kinase (RTK) und gekoppelte G-Protein-Rezeptoren (Agarwal et al. 2014).

Folglich kommt es in einem Teil der durch Signaltransmission regulierten Genexpression zu Veränderungen mit multisystemischem Einfluss (Diwakar et al. 2008, Yang et al. 2008), da diese an der Zellproliferation, -differenzierung, -migration und dem Zelltod beteiligt sind (Le und Parada 2007). Die unphysiologisch gesteigerte Aktivität des RAS-GTP führt zu einer Proliferation von *NF1*-Zellen, Schwann-Zellen und Astrozyten (Bajenaru et al. 2001, Rubin und Gutmann 2005).

### 3. Zielsetzung der Arbeit

Aufgrund der enormen Variabilität der phänotypischen Ausprägung, können die Betroffenen der NF1 Mutation, nur durch ein engmaschiges Vorsorgeprogramm überwacht werden und medizinische Maßnahmen müssen individuell antizipiert und abgestimmt werden. Dennoch muss festgehalten werden, dass die meisten therapeutischen Maßnahmen häufig nicht individuell auf die spezielle Pathologie von NF1 Betroffenen abgestimmt werden können, was in einer suboptimalen Versorgung und eingeschränkt befriedigenden klinischen Ergebnissen resultieren kann (Friedmann 1998). Dazu zählen auch multiple knöcherne Defekte und Läsionen, welche interdisziplinär beobachtet (Gill et al. 2019), und besonders häufig als Zufallsbefunde im Rahmen von Ganzkörperkernspintomographien identifiziert werden. Sie werden oft als mögliche non-ossifizierende Fibrome (Fibroanthomas) oder als lytische, gut abgrenzbare knöcherne Dysplasien beschrieben (Gill et al. 2019), deren Ursache bislang nicht abschließend geklärt ist. Dadurch, dass sich die Klinik der NF1-Patienten so mannigfaltig und interindividuell präsentieren kann, ist die systematische wissenschaftliche Erfassung und Aufarbeitung, sowie die interdisziplinäre klinisch-diagnostische Abklärung der phänotypischen Ausprägungen und deren klinisch-therapeutischen Konsequenzen umso bedeutsamer.

Zu diesem Zeitpunkt existiert weder eine systematische Übersichtsarbeit noch eine exakte orthopädisch-radiologische Definition oder einheitliche Klassifikation dieser ossären Läsionen. Folglich wird die klinische Relevanz, dieser knöchernen Defekte immer wieder hinterfragt. Besondere Schwierigkeiten ergeben sich im klinischen Alltag bei der Versorgung dieser lytischen Läsionen, der betroffenen Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten Manifestationsstärken der NF1. Hierbei hervorzuheben sind besonders die NF1-Patienten mit Deletionsmutationen des *NF1* Gens (Wu et. al 1995), die sich klinisch häufig mit schwereren Manifestationsformen der NF1 präsentieren. Diese Deletionspatienten zeigen sich beständig mit einer höheren Tumorlast und erhöhtem Tumorwachstum (Well et. al 2020). Da knöcherne Läsionen zwar bei NF1-Patienten beobachtet werden, bisher allerdings noch in keinem größeren Kollektiv untersucht, radiologisch charakterisiert, oder mit den möglichen klinischen Beschwerdekomplessen systematisch korreliert wurden, ergibt sich eine erhebliche Unsicherheit in Bezug auf die klinische Handhabung dieser ossären Läsionen.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand des einzigartigen Hamburger NF1 Kollektivs erstmals die Prävalenz von ossären Läsionen bei NF1-Patienten systematisch zu dokumentieren, diese radiologisch näher zu beschreiben und retrospektiv mit der existierenden Klinik von NF1-

Patienten zu vergleichen. Dabei wurden die extraordinäre genetische Variabilität bezüglich phänotypischer und biochemisch relevanter Auswirkungen auf knöchernen Strukturen bei diesem Patientenkollektiv in als systematischer Review in diese Arbeit integriert. Zusätzlich wurde, soweit vorhanden, die Genetik und interindividuelle Mutationen der Patienten erfasst und mit bestehenden Erkenntnissen aus der Wissenschaft bezüglich deren Auswirkung auf die knöchernere Entwicklung, strukturelle Integrität und mögliche klinische Auswirkungen berücksichtigt.

Folgende wissenschaftliche Fragen sollen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die Prävalenz knöcherner Läsionen bei NF1-Patienten?
2. Wie ist die Verteilung der Läsionen auf definierte Skelettlokalisationen?
3. Welche Diagnosen lassen sich den radiologischen Befunden bzgl. der Läsionen zuordnen?
4. Wie häufig sind die Läsionen symptomatisch und wie lässt sich die Symptomatik klassifizieren?

Diese gewählte systematische quantitativ-numerische und deskriptive Methodologie dient der spezifischen Beschreibung und Replizierbarkeit der Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Arbeit. Darüber hinaus sollte ein Ausgangspunkt geschaffen werden auf dessen Grundlage, ossäre Läsionen oder andersartige ossäre Defekte konkret, effektiv und replizierbar beschrieben werden können.

Diese Arbeit soll die Grundlage liefern, die bisher herrschende Uneinigkeit bezüglich der klinischen Bedeutung und Umgang mit der konkreten Diagnosestellung von ossären Läsionen bei NF1-Patienten ansatzweise aufzuklären.

## 4. Material und Methoden

Zwischen dem Jahr 2003 und 2018 wurde allen Patienten mit NF1, die sich in der Neurofibromatose Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) vorstellten, als Bestandteil der klinischen Untersuchung und multidisziplinären Betreuung die Durchführung einer Ganzkörperkernspintomographie zu Erfassung knöcherner Läsionen angeboten.

Insgesamt wurden 333 Patienten mit NF1 mittels GK-MRT untersucht. Es wurden 1722 MRT-Scans durchgeführt mit einem Median von zwei Verlaufsbeobachtungen pro Person (Spanne 1 bis 12 Scans) und einer mittleren Beobachtungszeit von 4,2 Jahren (Spanne 0 bis 15 Jahre). Das Alter der untersuchten Patienten betrug 4 Monate bis 72,8 Jahre. Im Untersuchungszeitraum 2003 bis September 2012 wurden die MRT-Untersuchungen mit einem 1.5 Tesla Gerät durchgeführt, ab Oktober 2012 mittels eines 3 Tesla Gerätes.

Zur Erfassung der Daten aller 333 Patienten wurde mithilfe einer Tabelle in MS Excel (*Microsoft Excel, Microsoft-Office-365, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten Vereinigte Staaten*) eine Datenbank erstellt. Basierend auf der *OA/AO Klassifikation 2018* wurde des Weiteren eine numerische Kodierung erarbeitet (siehe Abschnitt 4.2 und Tabelle 4.1 sowie Abbildung 4.1), um die knöchernerer Läsionen systematisch und replizierbar dokumentieren zu können. Dahingehend wurden die Läsionen von der aktuellen GK-MRT und allen weiteren Vergleichstomographien retrospektiv quantitativ erfasst.

Die Auswertung der GK-MRT Bilder wurde mithilfe des Programmes *OsirixMD lite* vorgenommen (*OsiriX Foundation, Pixmeo, Bern, Schweiz*). Dabei wurden alle Bilder in zwei Ebenen, sowie in den Gewichtungen T1 und T2 rückführend von der Gegenwart zur ersten erfassten Aufnahme bearbeitet. Die einzelnen Läsionen wurden in *OsirixMD lite* vermessen und via Volumetrie ausgewertet. Zur spezifischeren Dokumentation der Läsionen wurde die Volumetrie eines Tumors in 3 Ebenen mit Anwendung der biologisch-dynamischen Ellipsoidformel ( $a \times b \times c \times 0,523$ ) vorgenommen (S1-Leitlinie 025/004 2016, Seller 2010). Diese biologische-dynamische Näherungsformel diene neben der Erfassung des Tumorumfanges der Generierung analoger Daten zur besseren Vergleichbarkeit der Tumorumfänge im zeitlichen Verlauf der Läsionen in den GK-MRTs.

In einer weiteren Sichtung aller GK-MRTs mit Läsionen wurden diese entsprechend dem Kodierschema (siehe Tabelle 4.1) eingeteilt. Hierbei wurden die aktuellen GK-MRTs mit allen existierenden GK-MRTs der Patienten verglichen, insbesondere das letzte (aktuelle

Bildgebung) mit dem ersten GK-MRT (Ursprungsbildung). Über die Volumetrieberechnung aller ossärer Läsionen wurde die Volumendynamik im zeitlichen Verlauf betrachtet.

Die statistische Auswertung der Daten und bildliche Darstellung der Ergebnisse erfolgte mithilfe der beiden Programme MS *Excel* und *Tableau* (*Tableau Software, Seattle, Washington, Vereinigte Staaten*) siehe auch Abschnitt 4.1.

Um Rückschlüsse auf eine mit den knöchernen Läsionen zu vereinbarende symptomatische Klinik zu diskutieren, wurden weitere Daten der NF1-Patienten mit mindestens einer ossären Läsion im GK-MRT erfasst und retrospektiv ausgewertet. Dafür wurden neben der Patientenakte auch interdisziplinäre Facharztberichte, Patientenberichte und die Akteneinträge von Prof. Dr. Mautner in den Teil der deskriptiven Datenerfassung integriert. Ergebnisse, Erkenntnisse und klinisch etablierte Diagnosen sowie histopathologische Gutachten aus bereits bestehenden Arbeiten wurden mit besonderem Augenmerk auf das Vorkommen von ossären Läsionen bei NF1-Patienten analysiert.

Außerdem wurden, soweit vorhanden, die Genetik und interindividuellen Mutationen der Patienten erfasst, diese wurde zuvor zytogenetisch bzw. molekularzytogenetisch und molekulargenetisch analysiert, entweder durch Chromosomenanalyse, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), Sanger-Sequenzierung oder Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) und/oder quantitative PCR. Diese Analysen wurden anschließend mit bestehenden Ergebnissen aus der Wissenschaft, bezüglich deren Auswirkung auf die knöchernere Entwicklung von ossären Läsionen berücksichtigt. Hierbei lag der Fokus auf der genetischen Variabilität bezüglich phänotypischer und proteinbiochemisch-relevanter Auswirkungen auf knöcherne Strukturen bei diesem speziellen Patienten-Kollektiv.

#### **4.1. OA/AO – Excel – Tableau**

Basierend auf der internationalen *OA/AO Classification of fractures/Fracture and Dislocation Classification Compendium* von 2018 (Abbildung 4.1) (Meinberg et. al 2018) wurde die methodische und deskriptive Klassifikation von ossären Läsionen bei NF1-Patienten vorgenommen. Die ossären Läsionen wurden dabei systematisch in verwandte Gruppen, basierend auf ihren Ähnlichkeiten und Unterschieden bezüglich ihrer spezifischen Lokalisation, organisiert (siehe Tabelle 4.1). Die OA/AO Klassifikation diente der Organisation der ossären Läsionen in Anlehnung an die fundamentale Klassifikation von Frakturen und der Erschaffung einer replizierbaren Basis zur Informationsgewinnung. Diese ist notwendig, um die klinische Dokumentation der NF1 spezifischen, ossären Läsionen in einem standardisierten Format

durchführen zu können und einen replizierbaren wissenschaftlichen Austausch über dieses klinische Phänomen zu ermöglichen.

Durch die systematische Dokumentation und Aufarbeitung der ossären Läsionen sollte eine Grundlage für zukünftige wissenschaftliche Arbeiten geschaffen werden. Besonders für das für das klinische Verständnis und weitere Forschung könnten diese systemisch aufgearbeiteten Daten von großem Nutzen sein. Eine relevante Bedeutung könnten sie insbesondere für künftige diagnostische Beurteilungen von ossären Läsionen und therapeutisch notwendige Maßnahmen für NF1-Patienten haben.

Die systematische Klassifizierung mithilfe des verwendeten alphanumerischen Codes (bspw. 1 = Humerus, 2 = Femur, LR1 = proximal etc., siehe Kodierungsschema in Tabelle 4.1) hat die Möglichkeit einer replizierbaren Datenspeicherung und zukünftigen Nutzbarkeit. Die verwendete alphanumerische Kodierung bietet einen systemischen Kodierungsansatz, der für die Nutzung durch andere retrospektive Arbeiten oder wissenschaftliche Vorhaben notwendig ist. Das verwendete Schema erlaubt eine sehr gute Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit, einen logischen Aufbau und die Übertragung der kodierten Daten in andere Auswertungs- und Darstellungsprogramme wie das in dieser Arbeit verwendete Programm *Tableau*.

Die hierunter gezeigte Abbildung 4.1 gibt die bereits genannte OA/AO Klassifikation 2018 für die Nummerierung der anatomischen Lokalisation von Frakturen an, die exemplarisch für die ossären Läsionen verwendet wurde. Dem folgend schließt sich Tabelle 4.1 mit der verwendeten Kodierung an.

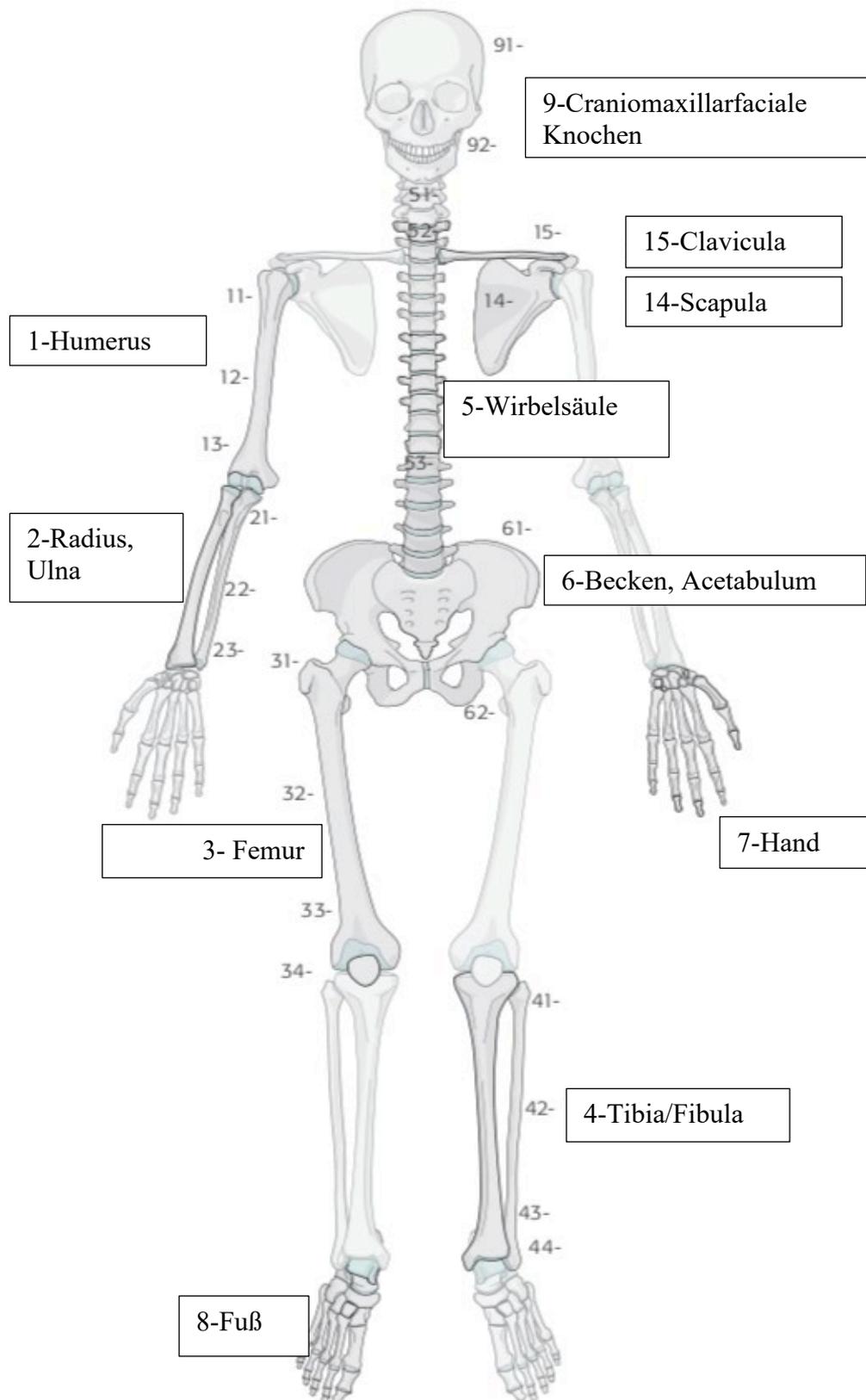


Abbildung 4.1 AO/OTA System für die Nummerierung der anatomischen Lokalisation von Frakturen in folgender Einteilung (proximal = 1, diaphysär = 2, distal = 3)

## 4.2. *Kodierschema OA/AO Klassifikation*

Region Allgemein: knöcherne Struktur		
<b>1</b>		Humerus, Oberarm
<b>14</b>	Scapula	
<b>15</b>	Clavicula	
<b>16</b>	Thorax	
	Sternum, Rippen	
<b>2</b>		Unterarm, Radius und Ulna
<b>2.R</b>	Unterarm Radius	
<b>2.U</b>	Unterarm Ulna	
<b>34</b>	Patella	Oberschenken, Femur
<b>3</b>		
<b>4</b>		Unterschenkel Tibia, Fibula
<b>4T</b>	Tibia	
<b>4F</b>	Fibula	
<b>44</b>	Malleolus	
<b>44O</b>	OSG	
<b>44U</b>	USG	
<b>5</b>		Wirbelsäule
<b>51</b>	HWS	
<b>52</b>	BWS	
<b>53</b>	LWS	
<b>54</b>	Sacrum	
<b>6</b>		Becken
<b>61</b>	Becken, Os Ilium, Os Ischium und Os Pubis	
<b>62</b>	Acetabulum	
<b>7</b>		Hand
<b>71</b>	Lunatum	
<b>72</b>	Scaphoid	
<b>73</b>	Capitatum	
<b>74</b>	Hamatus	
<b>75</b>	Trapezium	
<b>76</b>	Andere Handwurzelknochen	
<b>77</b>	Methacarpale	
<b>78</b>	Phalangen	

<b>8</b>		Fuß
<b>81</b>	Talus	
<b>82</b>	Calcaneus	
<b>83</b>	Navicular	
<b>84</b>	Cuboid	
<b>85</b>	Cuneiforme	
<b>86</b>	Andere Fußknochen	
<b>87</b>	Metatarsale	
<b>88</b>	Phalangen	
<b>9</b>		Cranio-maxillofaziale Knochen
<b>91</b>	Neurocranium	
	Os frontale, parietale, temporale, occipitale	
<b>92</b>	Viscerocranium	
	Os zygomaticum, lacrimale und nasale sowie Maxilla und Mandibula	
<b>Lokalisation; Seite</b>	Rechts	Links
<b>Spezifisch für Lange Röhrenknochen,</b>	Gilt für:	1 Oberarm, 2 Unterarm, 3 Oberschenkel, 4 Unterschenkel
<b>LR1e</b>	Proximal epiphysär	
<b>LR1m</b>	Proximal metaphysär	
<b>LR1a</b>	Proximal articular	
<b>LR2</b>	Diaphysär	
<b>LR3e</b>	Distal epiphysär	
<b>LR3m</b>	Distal metaphysär	
<b>LR3a</b>	Distal articular	
<b>Genauere Beschreibung Ort der Läsion, spezifischer;</b>	Querschnitt- Sagittale Ebene	
<b>A -</b>	Anterior	
<b>P -</b>	Posterior (dorsal)	
<b>M -</b>	Medial	
<b>L -</b>	Lateral	

Tabelle 4.1 Kodierschema Übersicht

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Prävalenz

Wie der Abbildung 5.1 zu entnehmen ist, ergeben sich folgende Ergebnisse bezüglich der Prävalenz und Anzahl der knöchernen Läsionen in diesem Patientenkollektiv.

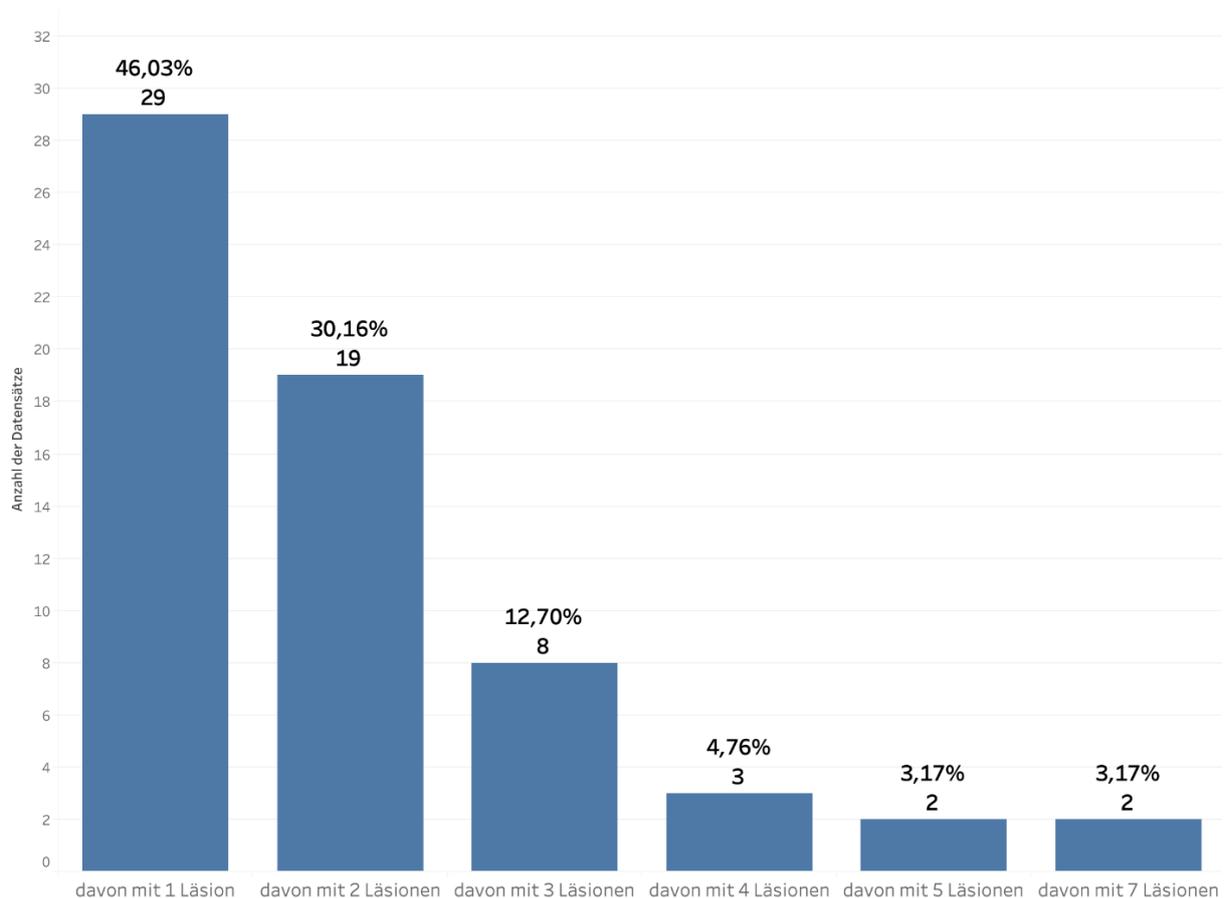


Abbildung 5.1 NF1-Patienten mit Knochenläsionen in absoluten Werten und Prozent der Gesamtanzahl (Gesamtanzahl: N = 63); Median von 5,5.

Von den 333 untersuchten Patienten zeigten 63 Patienten mindestens eine knöchernen Läsion. Hieraus resultiert eine Prävalenz von insgesamt 18,91%. Die maximale Anzahl an Läsionen pro Patienten betrug Sieben (3,17%). Daraus ergab sich eine Summe von 127 skelettalen Läsionen, die kategorisiert und aufgenommen worden sind.

Die Verteilung der knöchernen Läsionen bezüglich des Geschlechts ist in Abbildung 5.2 dargestellt. Von 63 Patienten mit skelettalen Läsionen, sind 43% weiblich und 57% männlich (36 M, 27 W). Die Verteilung bezüglich der einzelnen Läsionen hinsichtlich des Geschlechts, betrifft zwischen 11-40 Jahren zu durchschnittlich 10% mehr Männer, zwischen 41-70 Jahren zu 10% mehr Frauen.

Die Altersspanne der 63 NF1-Patienten mit Läsionen liegt zwischen 0 und 80 Jahren. Die Verteilung ist Abbildung 5.2 zu entnehmen. Insgesamt ergeben sich daraus 1 Patient im Alter von 0-10 Jahre (1,59%), 85 Patienten im Alter von 11-20 Jahren (7,94%), die größte Gruppe mit 17 Patienten im Alter von 21-30 Jahren (26,98%), die zweitgrößte Gruppe mit 15 Patienten im Alter von 31-40 Jahren (23,81%), gefolgt von 12 Patienten im Alter von 41-50 Jahren (19,05%), 9 Patienten im Alter von 51-60 Jahren (14,29%), 3 Patienten im Alter von 61-70 Jahren (4,76%) und 1 Patient im Alter von 71-80 Jahre (1,59%).

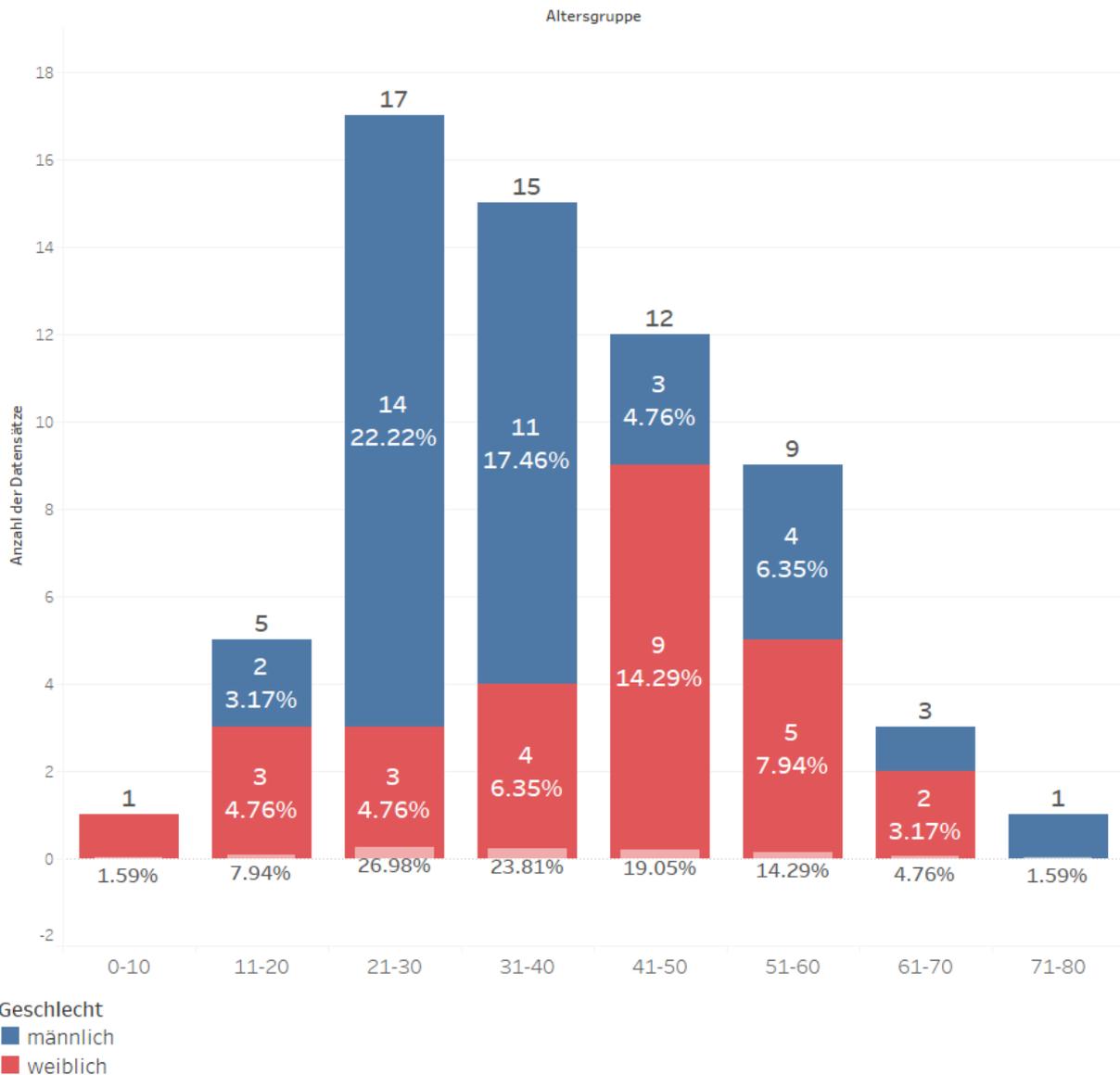


Abbildung 5.2 Altersverteilung der NF1-Patienten (Gesamtanzahl: N = 63) mit skelettalen Läsionen, unterteilt nach Geschlecht (im Altersintervall von 10 Jahren)

## 5.2. Verteilung Skelettlokalisationen

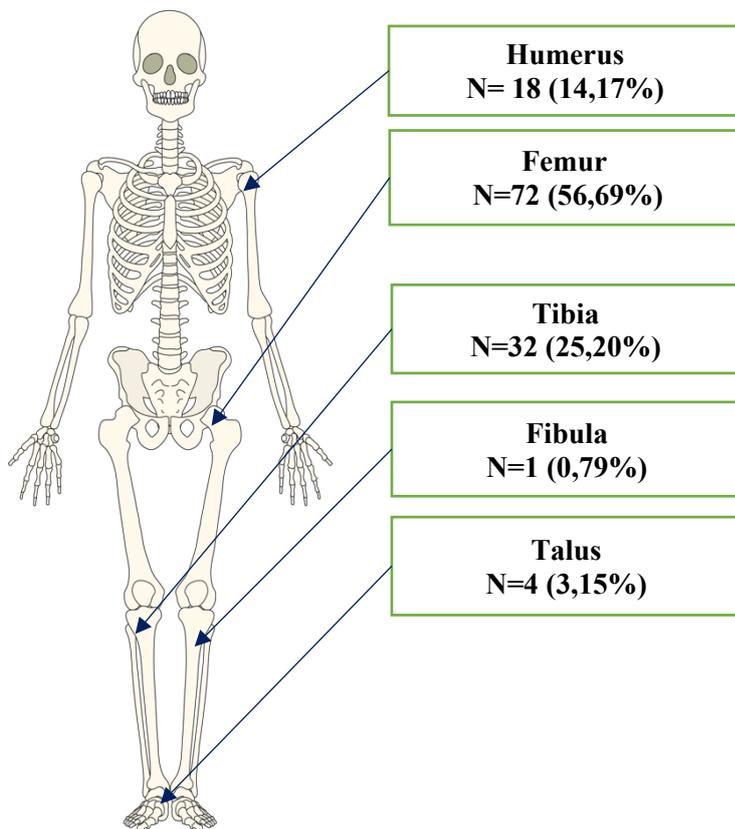


Abbildung 5.3 Übersicht: Anzahl in Prozent der Läsionen pro Skelettregion, NF1-Patienten N=63, davon N=333 Läsionen (Klexikon 2021).

Abbildung 5.3 demonstriert die Anzahl und Lokalisationen knöcherner Läsionen. Insgesamt wurden Läsionen in 5 verschiedenen skelettalen Lokalisationen gefunden: Humerus/Oberarm, Femur/Oberschenkel, Tibia, Fibula und Talus. Die größte Anzahl von Läsionen fand sich mit 73 Läsionen im Femur (56,69%), gefolgt von der Tibia mit 32 dokumentierten Läsionen (25,2%). Im Humerus fanden sich insgesamt 18 Läsionen (14,17%), im Talus 4 Läsionen (3,15%), und 1 Läsion in der Fibula (0,79%).

In der folgenden Übersicht, Abbildung 5.4, sind die einzelnen Läsionen der Patienten anhand der entsprechenden Körperregion aufgelistet. Bei Vorliegen mehrerer GK MRTs wurde der Abstand von der ersten GK MRTs Aufnahme, zur letzten GK MRT Aufnahme über die Jahre hinweg berechnet und als Wachstumsjahre definiert. Diese Wachstumsjahre, basierend auf den Daten der GK MRT Aufnahmen betragen zwischen 0 Jahren (bei Vorliegen nur eines MRTs) und 10,61 Jahren.

Patienten ID	Jahr von Geburtsdatum	Geschlecht	Jahr von Letztes MRT	Läsion Körperregion				
				Fibula	Humerus, Oberarm	Obersche nkel, Femur	Talus	Tibia
Patient 1	1992	männlich	2009			1		
Patient 2	2000	weiblich	2015			1		
Patient 3	1981	weiblich	2018		1			
Patient 4	1979	weiblich	2014					1
Patient 5	2001	weiblich	2014			2		1
Patient 6	1995	männlich	2014			2		2
Patient 7	1981	männlich	2015		2			
Patient 8	1994	männlich	2018			1		
Patient 9	1995	weiblich	2013				1	
Patient 10	1988	männlich	2016			2		
Patient 11	1990	männlich	2016			1		1
Patient 12	1994	männlich	2018			2		
Patient 13	2011	weiblich	2017			1		
Patient 14	1996	männlich	2016				1	
Patient 15	1972	weiblich	2014			1		
Patient 16	1967	männlich	2016			2		
Patient 17	1991	männlich	2016			7		
Patient 18	1965	männlich	2014		1			
Patient 19	1970	männlich	2016			1		
Patient 20	1981	männlich	2016					1
Patient 21	1986	männlich	2015				1	
Patient 22	2003	weiblich	2017			1		
Patient 23	1988	männlich	2017			1		1
Patient 24	1992	weiblich	2011			1		
Patient 25	1985	männlich	2013			3		2
Patient 26	1986	männlich	2009			3		2
Patient 27	1995	männlich	2008			4		
Patient 28	1981	weiblich	2015			2		
Patient 29	1995	männlich	2015			1		1

Patient 31	1950	weiblich	2014		2	1		
Patient 32	1965	weiblich	2011		1	1		
Patient 33	1943	männlich	2014			1		1
Patient 34	1964	weiblich	2015			2	1	
Patient 35	1966	männlich	2018			1		1
Patient 36	1972	weiblich	2015					1
Patient 37	1982	männlich	2015		1	1		
Patient 38	1970	männlich	2017		2			1
Patient 39	2002	männlich	2015					2
Patient 40	1987	weiblich	2014			2		
Patient 41	1996	männlich	2018			1		
Patient 42	1973	weiblich	2013					1
Patient 43	1966	männlich	2017			1		
Patient 44	1994	männlich	2018			5		2
Patient 45	1974	weiblich	2016					1
Patient 46	1980	männlich	2007			2		
Patient 47	1993	weiblich	2012			3		1
Patient 48	1963	weiblich	2014		1			2
Patient 49	1998	männlich	2018			2		1
Patient 50	2003	männlich	2017			2		
Patient 51	1992	männlich	2017			1		1
Patient 52	1956	männlich	2016		2			
Patient 53	1965	weiblich	2018			1		
Patient 54	1970	weiblich	2015		3			
Patient 55	1962	weiblich	2017	1				
Patient 56	1981	weiblich	2015		1			
Patient 57	1974	weiblich	2014			1		2
Patient 58	1982	männlich	2014		1			
Patient 59	1996	männlich	2014					1
Patient 60	1971	männlich	2015					2
Patient 61	1978	weiblich	2015			1		
Patient 62	1979	weiblich	2014			1		
Patient 63	1987	männlich	2016			1		

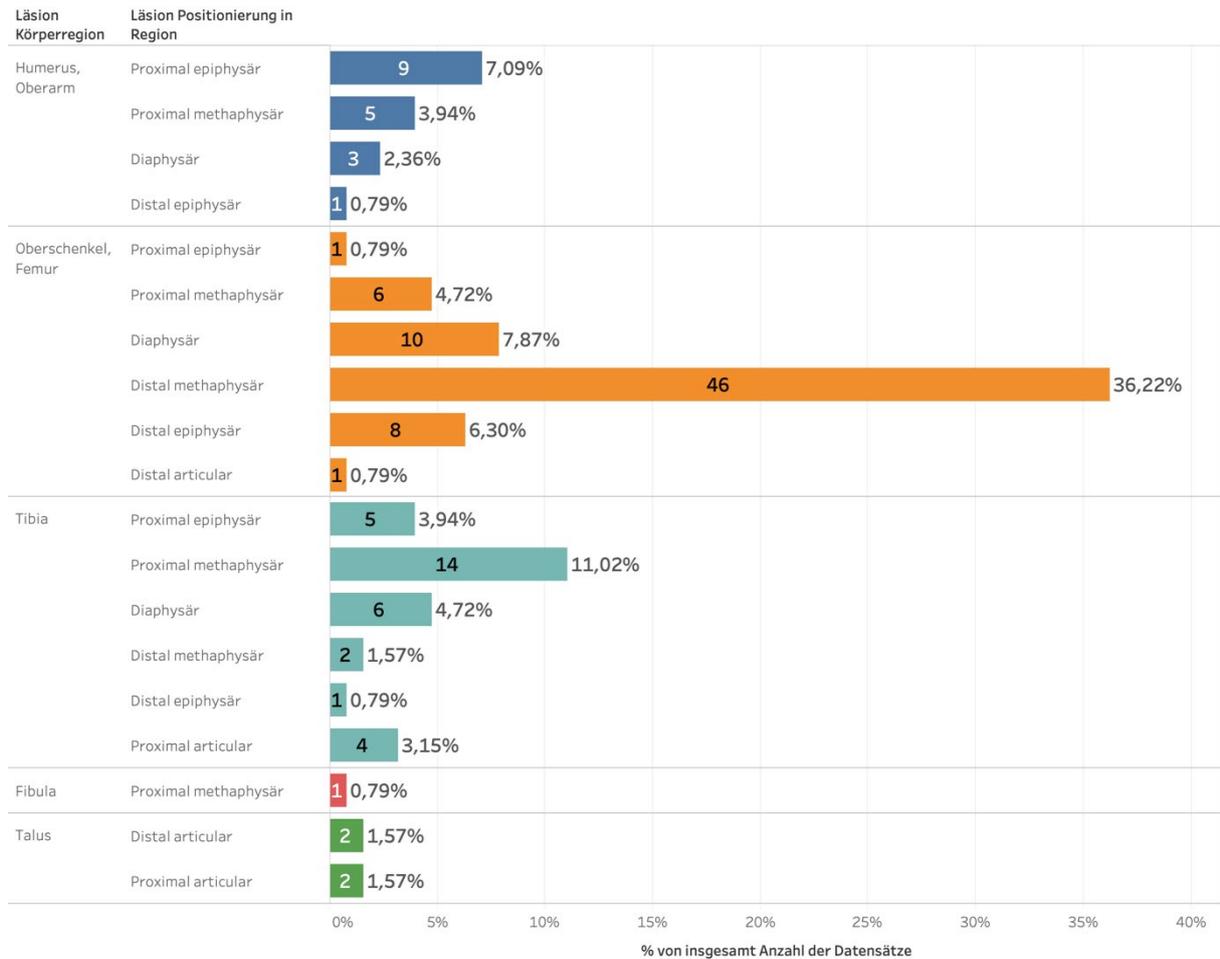
#Jahre Wachstum (letz..



Abbildung 5.4 Übersicht aller Patienten, mit Geburtsdatum, weiblich/männlich Aufschlüsselung, und das Datum des letzten GK MRTs (Gesamtanzahl: N = 63). Die einzelnen Läsionen pro Patienten sind aufgeschlüsselt, anhand ihrer Anzahl, der Körperregion und farbcodiert nach Wachstumsjahren (aus Legende zu entnehmen).

Des Weiteren wurden die dokumentierten Läsionen nicht nur Knochenregionen zugeordnet, sondern bezüglich der Lokalisation innerhalb einer Knochenregion weiter unterschieden: Proximal epiphysär, proximal metaphysär, proximal artikulär, diaphysär, distal epiphysär, distal metaphysär, distal artikulär. Die Kodierung der Knochenregionen und spezifischen Lokalisationen entspricht der AO-Klassifikation (siehe 4.1). Die spezifischen Lokalisationen innerhalb der Regionen und die entsprechenden Häufigkeiten sind der Abbildung 5.4 und Abbildung 5.5 zu entnehmen.

Die meisten Einzelläsionen wurden mit 46 distal metaphysär im Femur (36,22%) dokumentiert, weitere 10 Läsionen fanden sich diaphysär, 8 Läsionen distal epiphysär. Am zweithäufigsten traten Läsionen mit 14 im Bereich proximal metaphysär der Tibia auf (11,02%), weitere 6 Läsionen diaphysär, sowie 4 Läsionen proximal artikulär. Insgesamt fanden sich 78 von 127 Läsionen (61,42%) in kniegelenksnahen Bereichen (distal-epiphysär, metaphysär, artikular am Femur oder proximal-epiphysär, metaphysär, artikular der Tibia bzw. proximal metaphysär der Fibula). Bezüglich des Humerus befinden sich 14 von 17 Läsionen proximal, bzw. 9 Läsionen proximal epiphysär und 5 Läsionen proximal metaphysär, 3 Läsionen sind diaphysär gelegen. 2 Läsionen befinden sich distal artikulär im Talus.



**Läsion Körperregion**

- Humerus, Oberarm
- Oberschenkel, Femur
- Tibia
- Fibula
- Talus

Abbildung 5.5 Lage der Läsion im Knochen, ausgegliedert nach der spezifischen Lokalisation der Läsion pro Knochenregion und Lage. Blau: Humerus, Orange: Femur, Türkis: Tibia, Rot: Fibula, Grün: Talus; (Gesamtanzahl: N = 63).

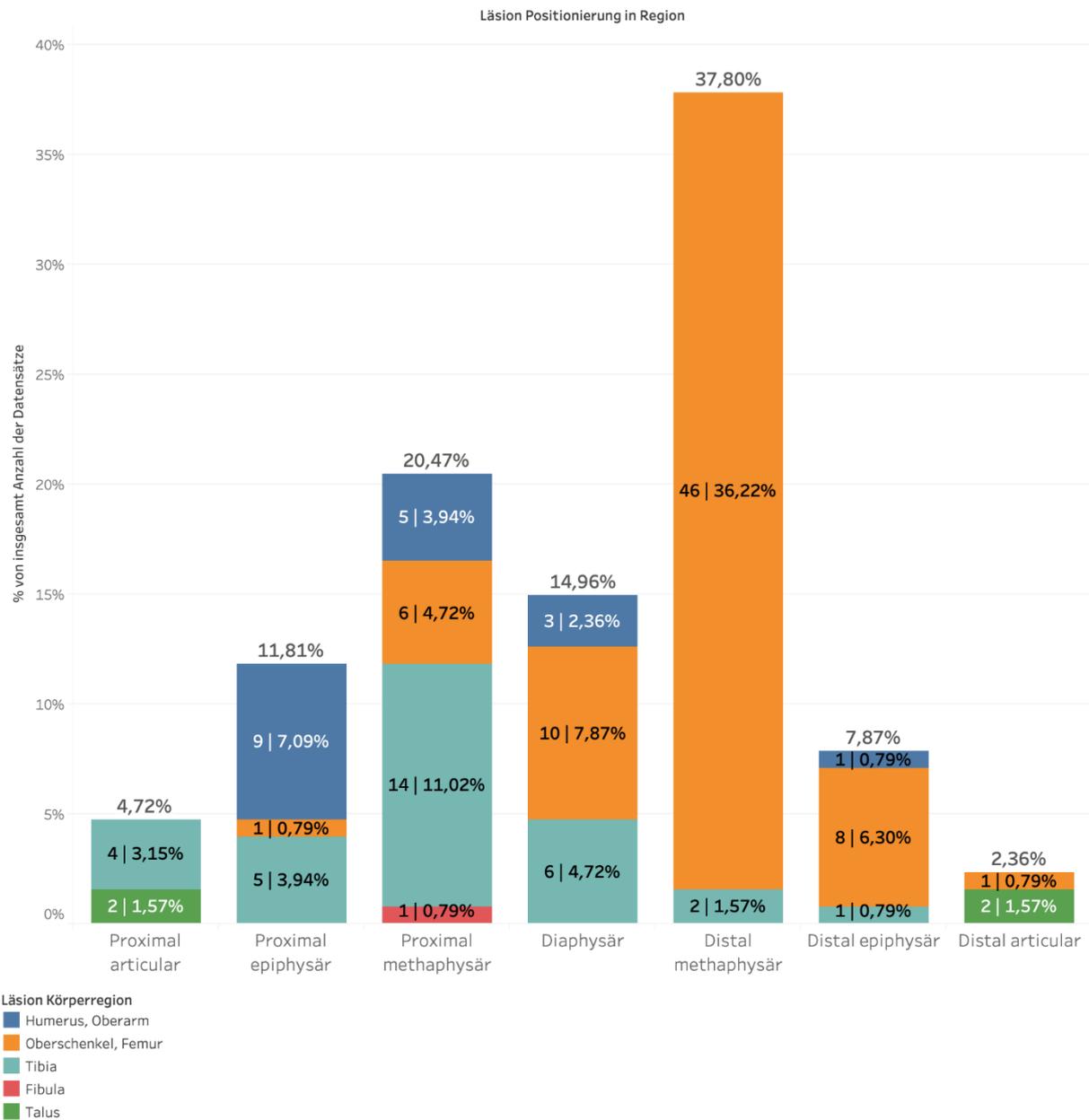


Abbildung 5.6 Lage der Läsion im Knochen, ausgegliedert nach der spezifischen Lokalisation der Läsion. Blau: Humerus, Orange: Femur, Türkis: Tibia, Rot: Fibula, Grün: Talus; (Gesamtanzahl: N = 63).

Betrachtet man die einzelnen Knochen inklusive der spezifischen Abschnitte, so sind die meisten Einzelläsionen im Oberschenkel verzeichnet. Dort wurden 72 der insgesamt 127 Läsionen dokumentiert, was 56,69% entspricht. (siehe auch Abbildung 5.6 und 5.7). Der größte Anteil der gefundenen Läsionen befand sich distal metaphysär (37,80%), gefolgt von 20,47% proximal metaphysär, 14,96% diaphysär, 7,87% distal epiphysär, 11,81% proximal epiphysär, 4,72% proximal articular und 2,36% distal articular. Zusammenfassend befinden sich also 74% der einzelnen knöchernen Läsionen im distalen Femur, 14% diaphysär und 12% proximal (Abb. 5.3, 5.6, 5.7).

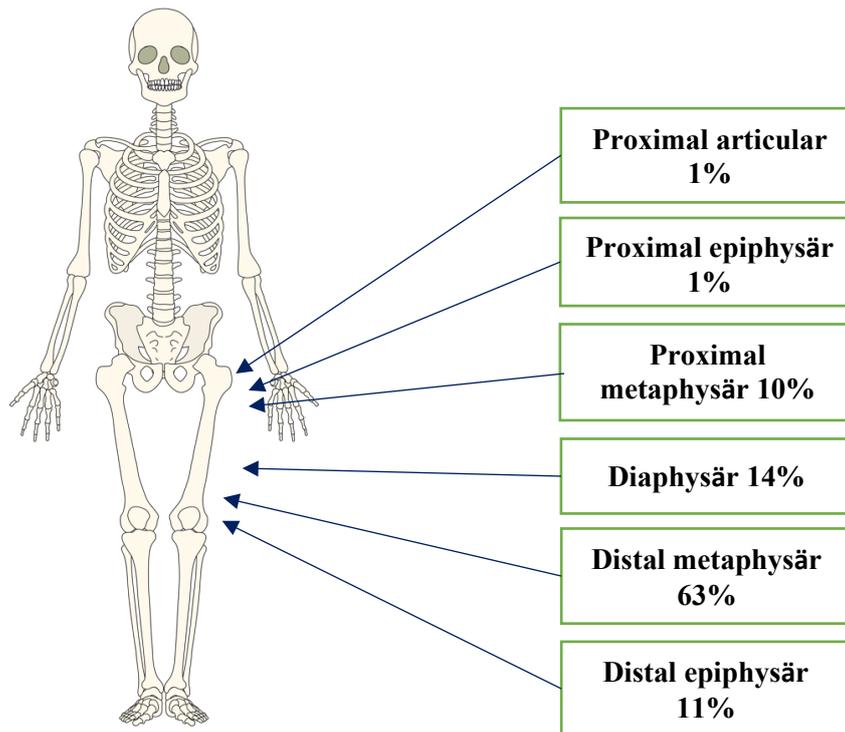


Abbildung 5.7 Übersicht Femur: Lokalisation knöcherner Läsionen

In der Tibia wurden 31 von 127 Läsionen dokumentiert, dies entspricht 25,2% aller gefundenen Läsionen. Proximal metaphysär fanden sich 45% der Läsionen, gefolgt von 19% in der Diaphyse, und jeweils 13% proximal epiphysär und proximal artikulär. Des Weiteren befanden sich 7% distal metaphysär und 3% distal epiphysär. Somit lagen 71% der gefundenen Läsionen in der Tibia im proximalen Teil und nur 10% im distalen Abschnitt (siehe Abbildung 5.8).

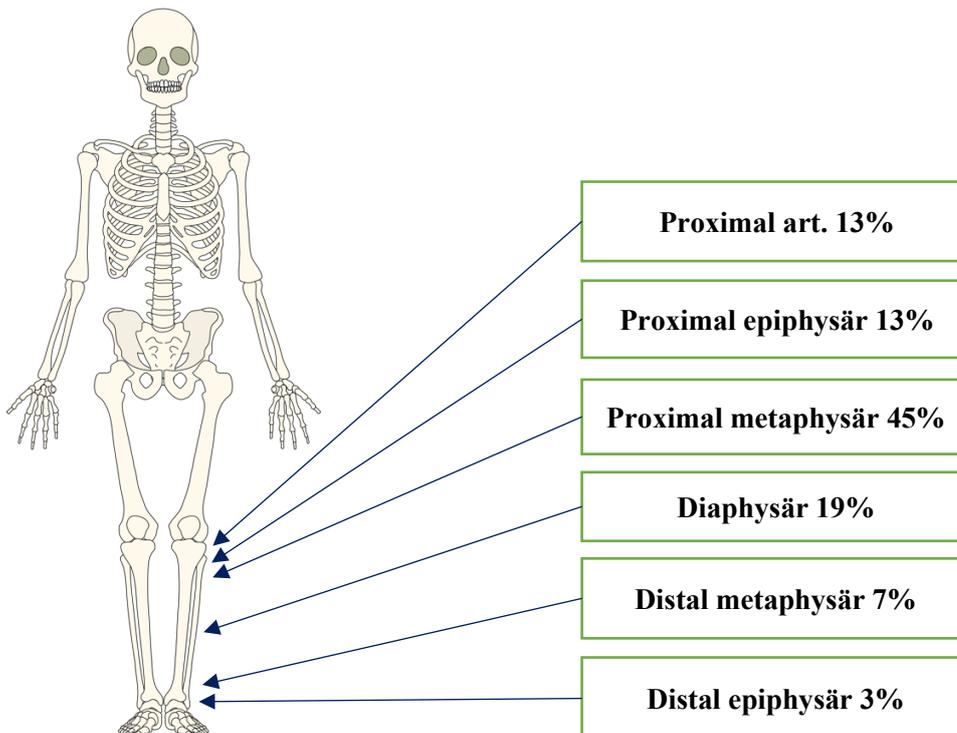


Abbildung 5.8 Übersicht Tibia: Lokalisation knöcherner Läsionen

Im Oberarmknochen finden sich 18 von 127 Läsionen, folglich insgesamt 14,17%. Der größte Anteil ist proximal epiphysär gelegen (50%), gefolgt von den proximal metaphysär gelegenen Läsionen mit 28%. Diaphysär im Oberarm finden sich 17% der knöchernen Läsionen und 5% distal epiphysär. Dabei sticht heraus, dass sich 78% der knöchernen Läsionen im proximalen Teil des Oberarmknochens befinden, siehe Abbildung 5.9).

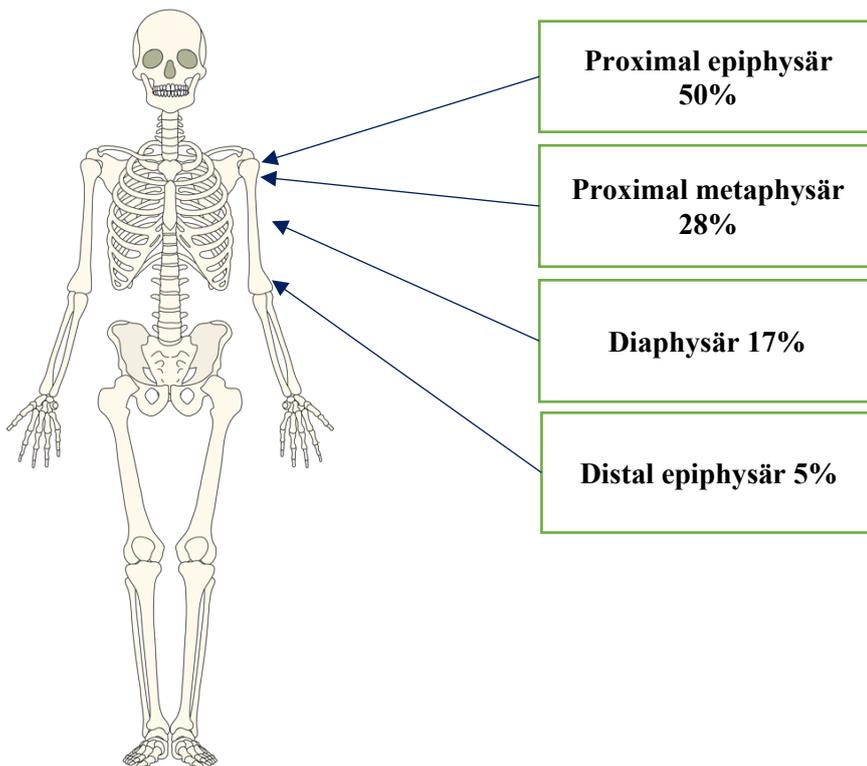


Abbildung 5.9 Übersicht Humerus: Lokalisation knöcherner Läsionen

Es wurden bei den 63 NF1-Patienten, insgesamt 127 dokumentierte Knochenläsionen gefunden. Es ergab sich die folgende Lokalisationspräferenz der skelletalen Läsionen:

- Femur: 72 Läsionen, 56,69%, davon 75% im distalen Femur.
  - 63%, distal metaphysär
  - 14% in der Diaphyse,
  - 11% distal epiphysär,
  - 10% proximal metaphysär,
  - 1% proximal epiphysär und distal articular.
  
- Tibia: 32 Läsionen, 25,20% davon 71% in der proximalen Tibia
  - 45% proximal metaphysär

- 19% in der Diaphyse
  - 13% proximal epiphysär
  - 13% proximal articular.
  - 7% sind distal metaphysär
  - 3% distal epiphysär verteilt.
- Humerus: 18 Läsionen, 14,17%, davon 78% proximalen Humerus
    - 50% proximal epiphysär
    - 28% proximal metaphysär
    - 17% in der Diaphyse
    - 5% distal epiphysär.
  - Talus: 4 Läsionen, 3,15%, alle proximal
  - Fibula: 1 Läsion, 0,79%

Die Auswertung zeigt, dass 78 von 127 Läsionen Kniegelenksnahe angeordnet (distal-epiphysär/metaphysär/articular am Femur oder proximal-epiphysär/metaphysär/articular der Tibia, proximal metaphysär der Fibula), was 61,42% die gefundenen Läsionen entspricht.

### 5.3. Radiologische Morphologie der Läsionen

In der T1-Gewichtung des GK MRTs stellten sich die Läsionen isointens oder hypointens zur Muskulatur dar. In T2-Gewichtung erschienen sie deutlich hyperintenser mit sklerosierendem und überwiegend homogen isointens bis hyperintens zur Muskulatur.

Die oval-rundlichen bis ovalären Osteolysen waren bis zu  $41,3 \text{ cm}^3$  groß dar. Das Aussehen kann als glatt begrenzt, sklerosierend, trabekuliert, meist „wolkig“ und/oder lobuliert beschrieben werden, seltener homogen nicht-lobuliert. Zudem lagen sie meist exzentrisch in der Kompakta vor. Des Weiteren konnte dynamisches Wachstumsmuster mit Größenzunahme und -Abnahme beobachtet werden (siehe Abbildungen 4.10-12). Bei 47 von 63 Patienten mit ossären Läsionen lagen Vergleichsbilder vor. Insgesamt konnten bei diesen 47 Patienten 82 Läsionen identifiziert werden. Das durchschnittliche Ursprungsvolumen lag bei  $3,17 \text{ cm}^3$ . Da in den aktuellen Daten ein Volumen von  $4,38 \text{ cm}^3$  gemessen wurde, besteht eine Differenz von  $1,20 \text{ cm}^3$  und somit eine positive Größenprogredienz der knöchernen Läsionen bei den NF1-Patienten. Es handelt sich allerdings nicht um eine allgemein gültige Größenzunahme aller knöcherner Läsionen. Von den insgesamt 82 Läsionen zeigten 40 (49%) weder eine zu noch eine Abnahme ihrer Volumina. Von den übrigen 42 Läsionen (51%) zeigten insgesamt 27 Läsionen eine durchschnittliche Volumenzunahme von  $+0,9 \text{ cm}^3$ , wohingegen insgesamt 15 Läsionen eine Volumenabnahme von  $-1,3 \text{ cm}^3$  verzeichneten. Die maximale Volumenzunahme war  $43 \text{ cm}^3$  und die maximale Volumenabnahme lag bei minus  $15,44 \text{ cm}^3$  in einem durchschnittlichen Zeitraum von 10 Jahren. Somit stellten sich die gefundenen ossären Läsionen mit einer dynamischen Volumenentwicklung dar.

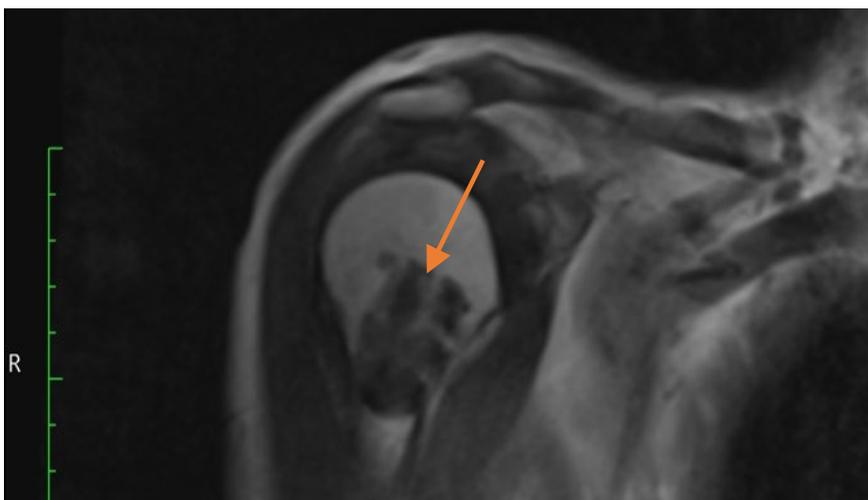


Abbildung 5.10 Weiblich 36 Jahre, T1, MRT 2018, rechts proximaler Humerus. T1 gewichtetes Bild; Läsion stellt sich isointens bzw. hypointens zur Muskulatur und Knochen. Die ovaluläre Osteolyse stellt sich „wolkig“ und lobuliert dar. Zu beobachten ist ein feiner Sklerosesaum, sklerotischer Randsaum. Außerdem eine Ausgedünnte aber eigentlich nicht überschrittene Kompakta.

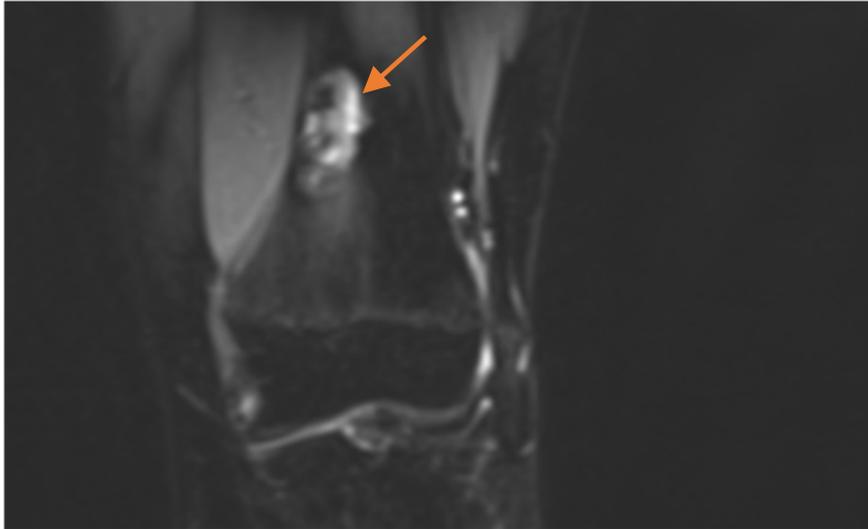


Abbildung 5.11 Weiblich 14 Jahre, T2 GK MRT, 2017, distaler Femur links. Homogene isointense ovaläre Osteolyse.

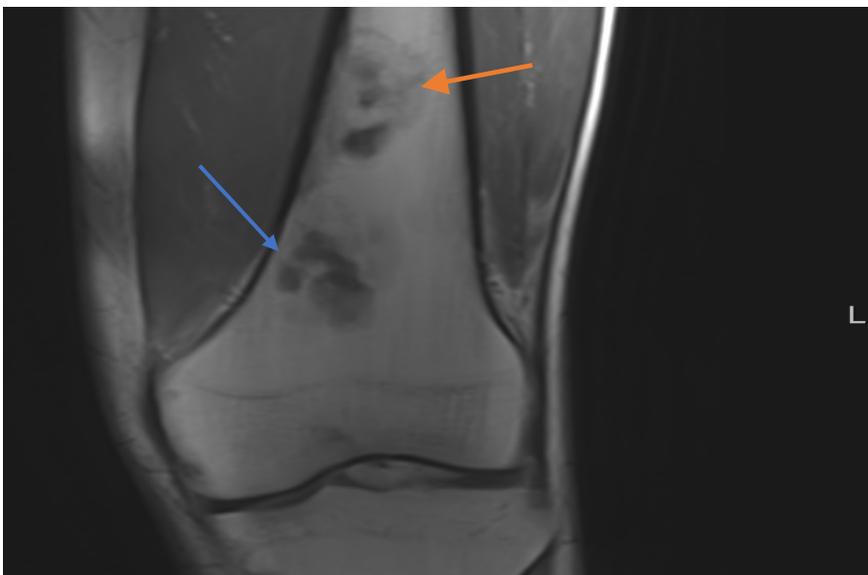


Abbildung 5.12 Patient, männlich NF1, 23 Jahre, MRT GK, T1, iso- und hypodense Osteolyse, linker meta- und diaphysärer distales Femur links, mit randständiger (oranger Pfeil) und mittelständiger (blauer Pfeil) Sklerose/Sklerosesaum.

Bei den in dieser Arbeit beschriebenen ossären Läsionen wurden keine Weichteilkomponenten, Kortikalis-Erosionen, oder Periostreaktionen beobachtet. Einige ossären Läsionen zeigten eine dynamische Entwicklung und zum Teil Verkalkung bis hin zu einer verknöchernden Tumormatrix. Die Kortikalisintegrität zeigte sich weitgehend intakt, z.t. ausgedünnt, vereinbar mit einem weniger aggressiven Tumor (Waldt 2011, Ludwig et al. 2005). Mehrere ossäre Läsionen präsentierten zudem folgendes knöchernes Destruktionsmuster: exzentrische metaphysär oder diaphysär mit zentraler Osteolyse gelegene Läsion, die die mediale Kompakta fokal komplett penetriert und eine fokale und ausgedehnte Trabekulierung und Sklerosierung im Verlauf aufweist, was für ein gutartiges Tumorwachstum spricht (Lodwick I-C) (Erlemann,

2005), siehe Abbildung 5.13, Abbildung 5.14, Abbildung 5.15. Diese Bilder zeigen beispielhaft den Verlauf der dokumentierten Läsionen und deren sklerosierenden, gutartigen Verlauf der Morphologie der gefundenen ossären Läsionen (Kurth und Lange 2018). Entsprechend sind die nachfolgenden Verlaufs bilder mit ihrem regredierten sklerosierenden Verlauf, am ehesten mit einer NOF-Like Läsion zu vereinbaren.

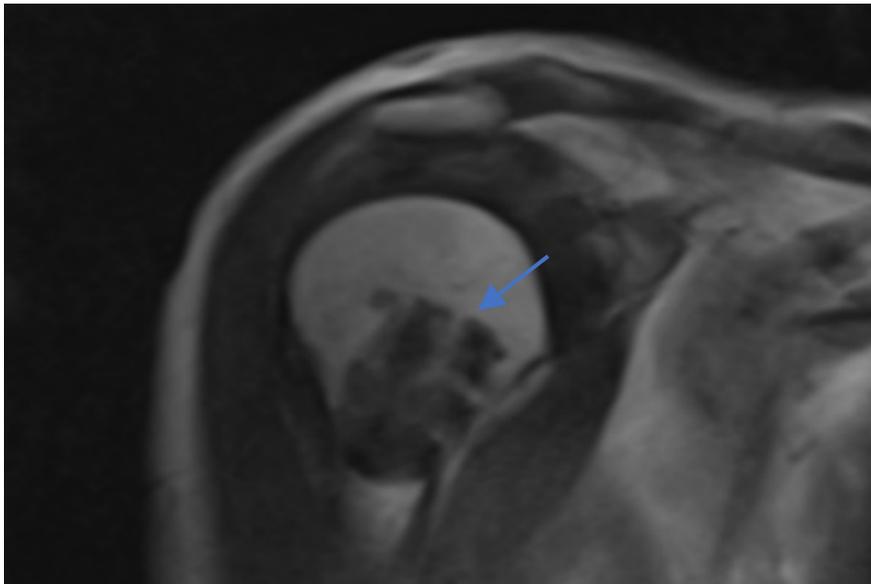


Abbildung 5.13 Patientin NF1, weiblich 36 Jahre, T1 MRT GK, 2018, proximaler Humerus rechts; MRT T1 zeigt eine exzentrische geographische iso- bis hypointense Osteolyse mit rand- und mittel-ständiger Sklerose (Lodwick I-A).

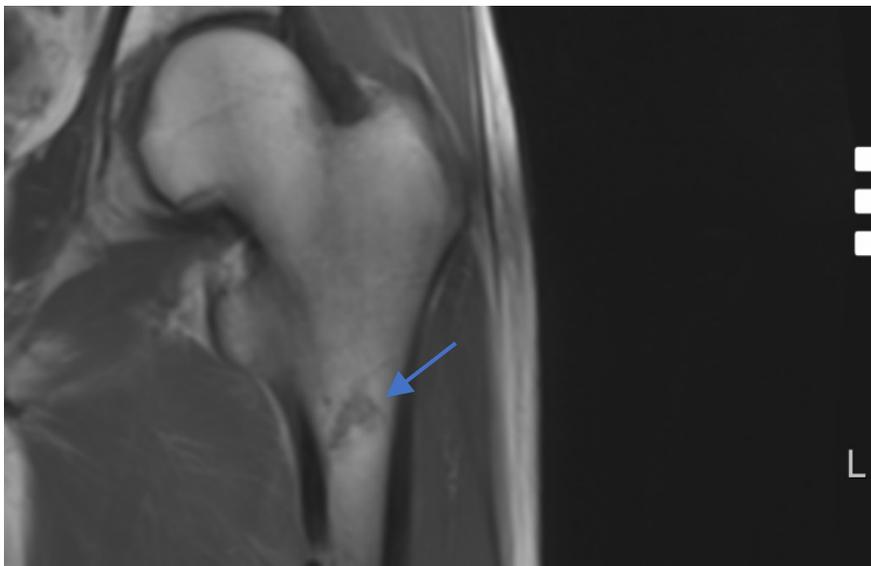


Abbildung 5.14 Patient NF1 männlich, 51 Jahre, MRT GK, T1, 2017, hypodense Osteolyse, linkes proximales Femur, mittel- und randständige Sklerose.

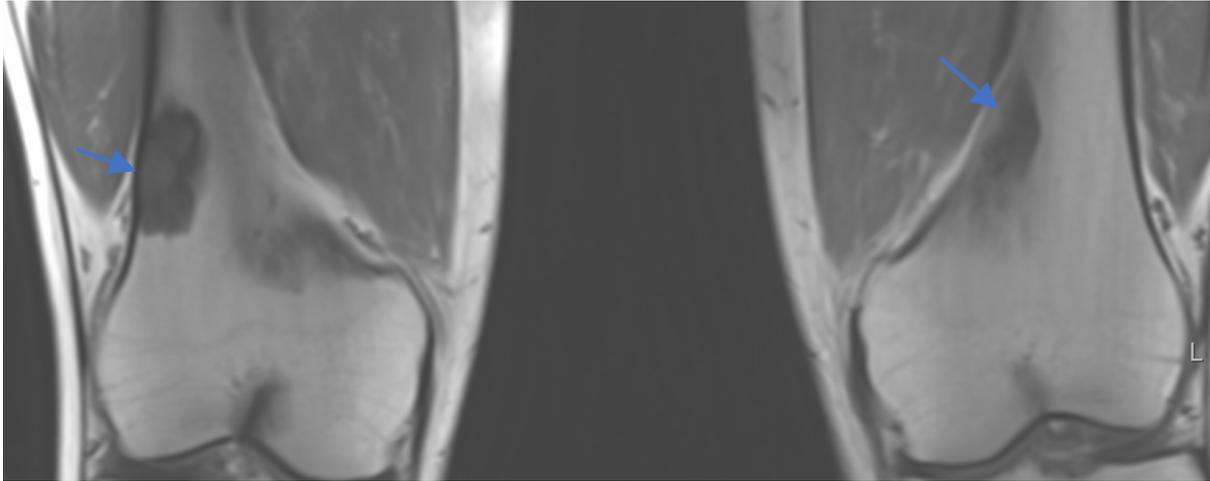


Abbildung 5.15 Patient, NF1, männlich 23 Jahre, GK MRT T1 2018, hypo-isodense Osteolyse rechter und linker distale Femora mit intakter, aber ausgedünnter Kortikalis.

#### 5.4. Genetik

Hinsichtlich der genetischen Ursache waren in diesem Patientenkollektiv die meisten Läsionen in der Gruppe der Deletionen Typ 1 (7 Patienten), mit maximal 7 Läsionen zu finden. Daran schließen sich die Gruppe unbekannte Mutation (27 Patienten, untersucht, aber keine Mutation gefunden) und die des intragene non-synonymous mutations (ehemals Intra-genetische Mutation) (17 Patienten) Clusters an. Bezüglich der Anzahl an Patienten, die den entsprechenden Gruppen zugeordnet werden konnten, stellt sich die Gruppe der „(untersucht, aber) keine Mutation gefunden“ (\*ehemals unbekanntes Mutation, aber nicht „nicht untersuchte“ Mutationen von Patienten) als größte Gruppe dar, 27 Patienten. In dieser Gruppe haben die meisten Patienten nur eine verzeichnete Läsion, 7 Patienten haben 2 Läsionen, 2 haben 3 Läsionen und ein Patient verzeichnet 7 Läsionen. Die größte Gruppe hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit einer bekannten Mutation ist die der intragene non-synonymous Mutationen, 17 Patienten. Sie umfasst einen Patienten mit 5 Läsionen, die meisten Patienten haben 1-2 Läsionen. Die Gruppe der Deletionen ist insgesamt kleiner 10 Patienten, außerdem haben die Patienten mehr vereinzelt Läsionen. Die Gruppe der Deletions Typ 1 Patienten hat insgesamt weniger Patienten 7 in der Anzahl, aber die meisten Einzelläsionen pro Patienten, mit 1-7 Läsionen.

Die Abbildung 5.16 zeigt die Verteilung der genetischen Cluster aller Läsionen. Die Abbildung 5.17 zeigt die genetischen Hotspots pro Patienten.

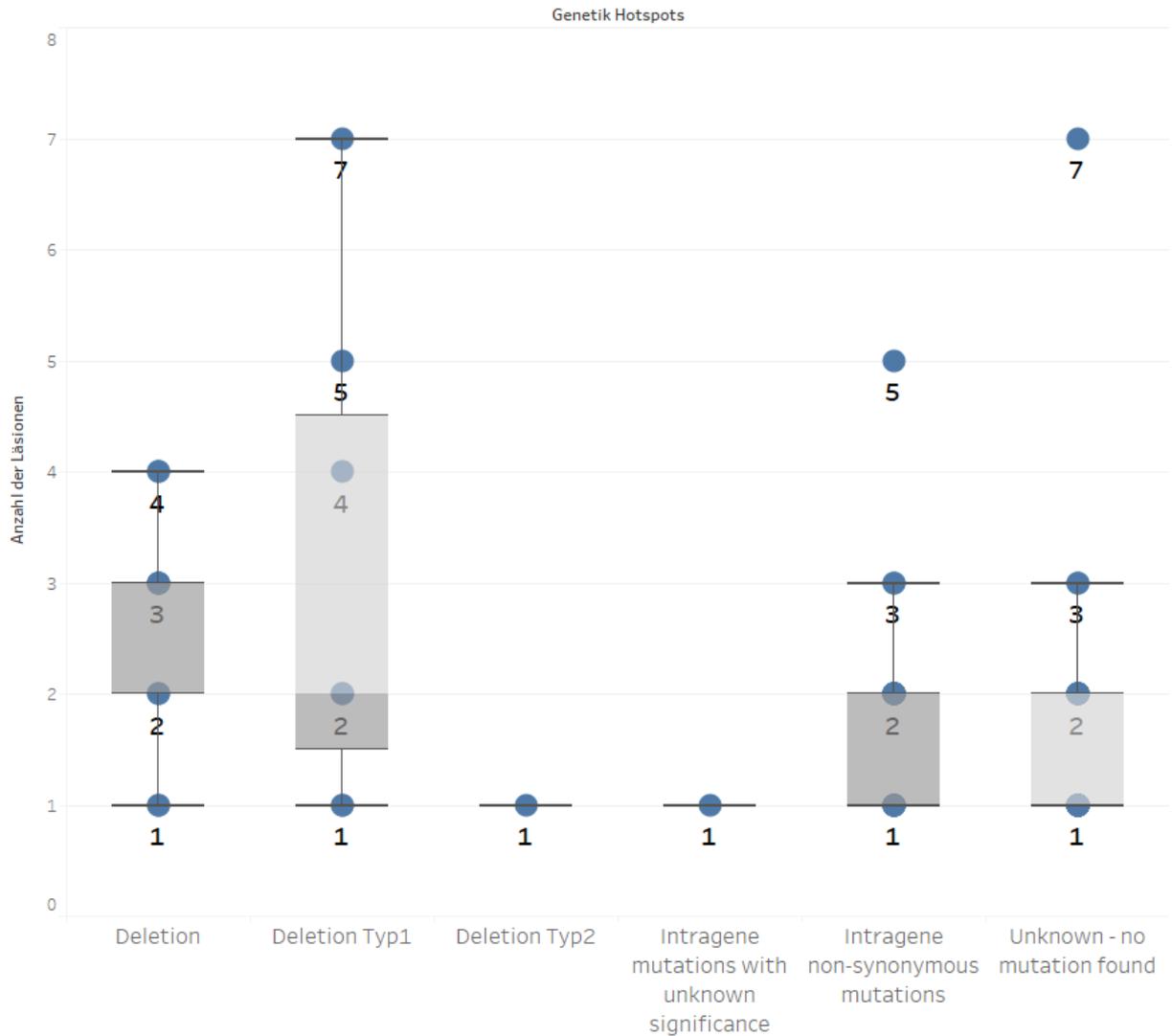
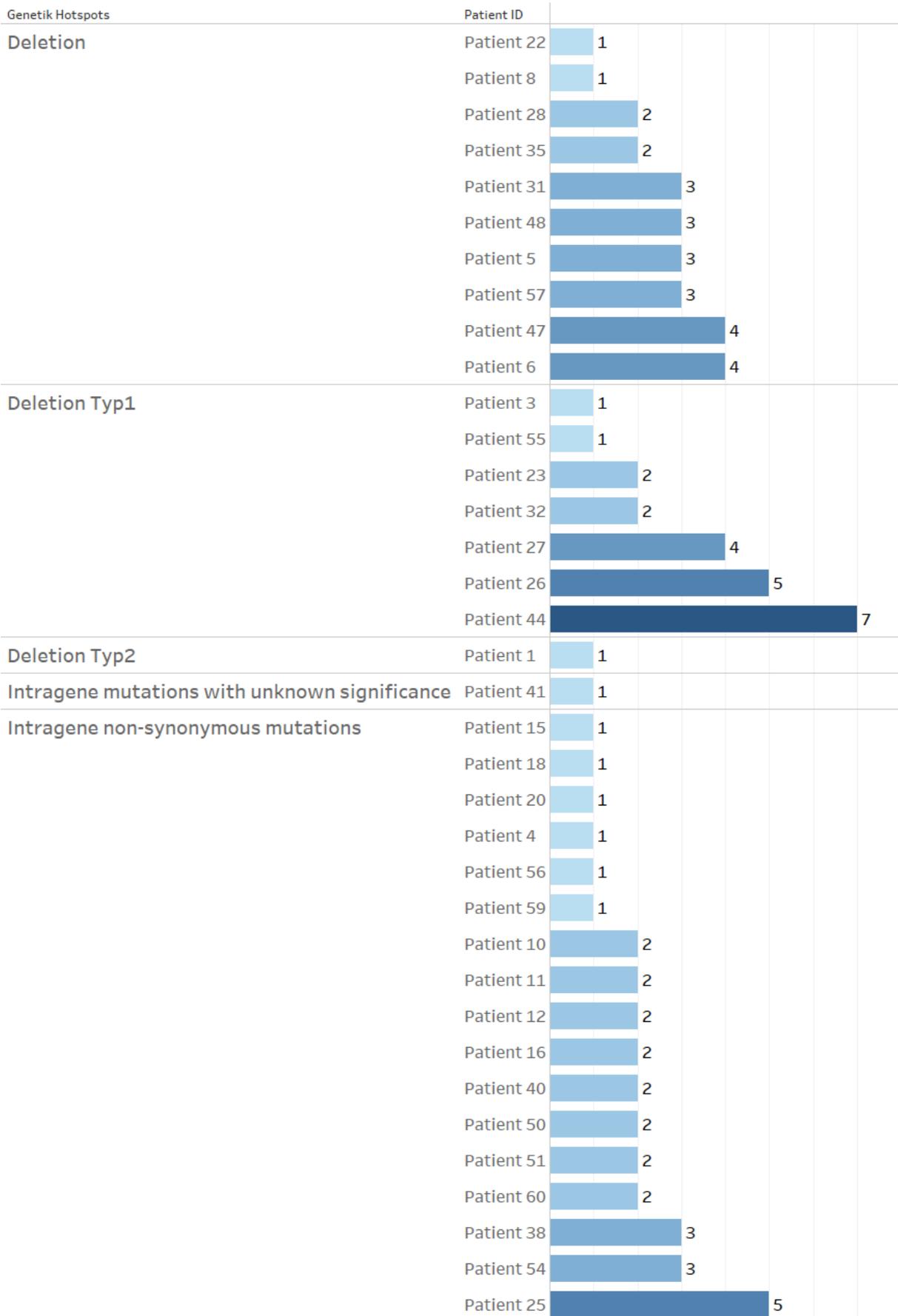


Abbildung 5.16, Boxplot der NF1-Patienten nach genetischer Clusterverteilung, in Bezug auf alle dokumentierten Läsionen (Gesamtanzahl: N = 127 Läsionen), N = 63 Patienten.

Die größte Gruppe in der Anzahl an Patienten (17 Patienten) ist die Gruppe der „(untersucht, aber) keine Mutation gefunden“, und stellt gleichzeitig auch die Gruppe mit den meisten nur „einfach“ dokumentierten Läsionen pro Patienten dar. Die Gruppe mit den meisten Läsionen pro Patienten ist die Gruppe der Deletion Typ 1 Patienten.



Unknown - no mutation found

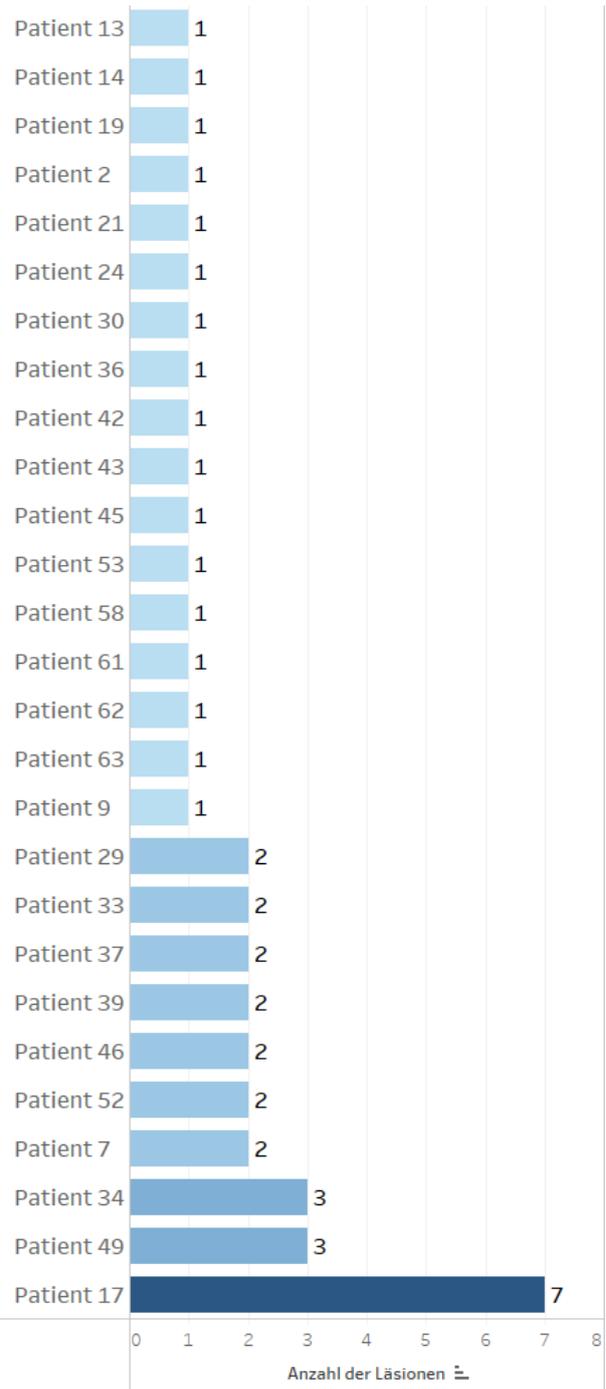


Abbildung 5.17 Genetik Cluster, pro Patienten aufgeschlüsselt nach der Anzahl der dokumentierten Einzelläsionen pro Patient (Gesamtanzahl: N = 63).

## 5.5. Gesamtvolumen der Läsionen

Die Läsionen wurden – nebst ihrer spezifischen knöchernen Lokalisation und des Verteilungsmuster – in ihrer Höhe, Breite und Länge in Zentimetern erfasst, siehe als Beispiel Abbildung 5.18.

Zudem wurden von allen NF1-Patienten mit knöchernen Läsionen bei denen Vergleichsbilder verfügbar waren (N = 47), die Volumetrie der Läsionen (N=82) des ersten aufgenommenen GK-MRT-Bildes (Ursprungsvolumen in  $\text{cm}^3$ ) mit den aktuellen GK-MRTs (aktuelles Volumen in  $\text{cm}^3$ ) verglichen und die Volumetrie entsprechend berechnet. Bezüglich der verwendeten Formel der Tumorumetrie, siehe Kapitel 4 (Material und Methoden).

Abbildung 5.18 zeigt das aktuelle Volumen aller dokumentierten Läsionen pro Patienten und das entsprechende Volumen in  $\text{cm}^3$  aggregiert. Bezüglich der Frage einer Größenprogredienz der Läsionen ergaben sich folgende Ergebnisse: von 47 Patienten lagen Vergleichsbilder vor, die 82 Läsionen hatten und vermessen wurden.

Das durchschnittliche Volumen der aktuellen Läsionen betrug  $4,38\text{cm}^3$ . Im Vergleich zum Ursprungsvolumen der Läsionen von durchschnittlich  $3,17\text{cm}^3$  (siehe Abbildung 5.18). Daraus resultiert eine gesamt Durchschnitts-Differenz von  $1,20\text{cm}^3$ . Von insgesamt 82 zeigten 40 Läsionen (49%) weder eine zu noch Abnahme ihrer Volumina, von den übrigen 42 Läsionen (51%) insgesamt zeigten 27 Läsionen eine durchschn.  $+0,9\text{cm}^3$  Volumen Zunahme, wohingegen insgesamt 15 Läsionen eine  $-1,3\text{cm}^3$  Volumen Abnahme zeigten (siehe auch Abbildung 5.19).

Die Varianz von den Volumina ( $\text{cm}^3$ ) der knöchernen Läsionen, über maximal 10,61 Jahre gemessen, wurde anhand ihrer Volumendifferenz graphisch und statistisch in Beziehung gesetzt.

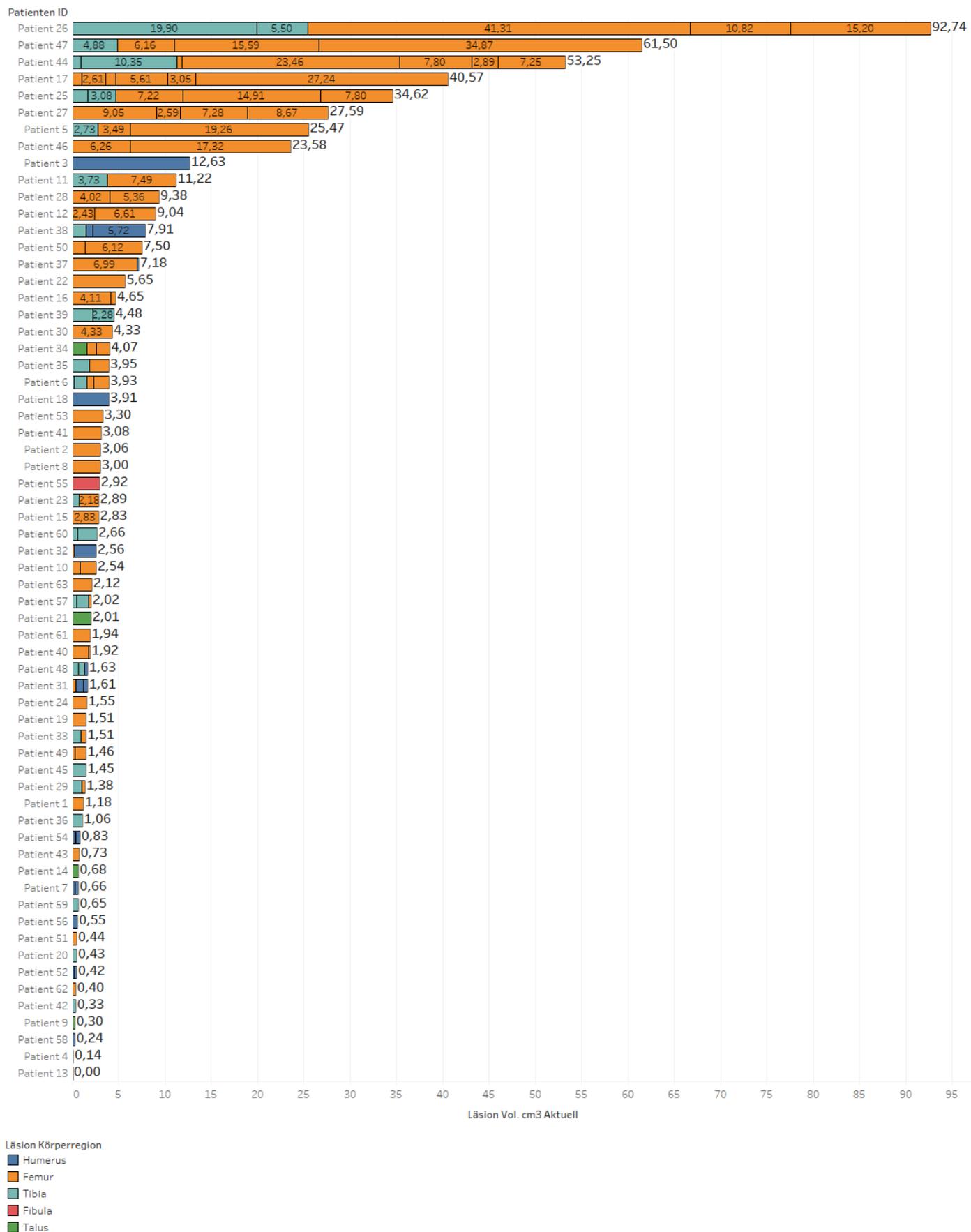
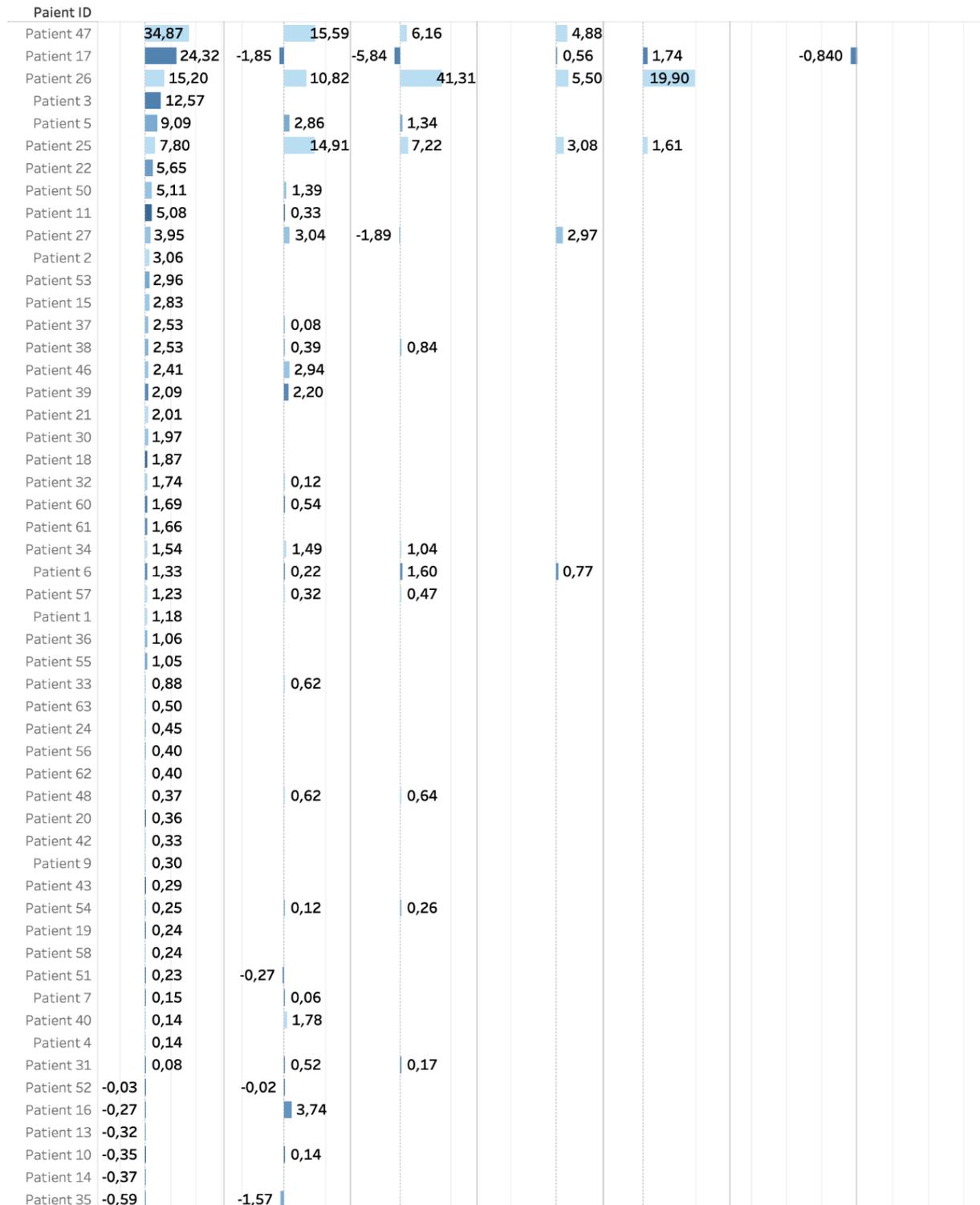


Abbildung 5.18 Volumen aller dokumentierten Läsionen pro Patienten in cm<sup>3</sup> zusammengefasst und sortiert nach Körperregion (Gesamtanzahl: N = 63).

Abbildung 5.19 veranschaulicht die Differenz der Läsionen von der Ursprungsläsion zur letzten vermessenen und dokumentierten Läsion pro Patienten unter Angabe der Wachstumsjahre.



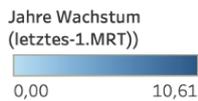
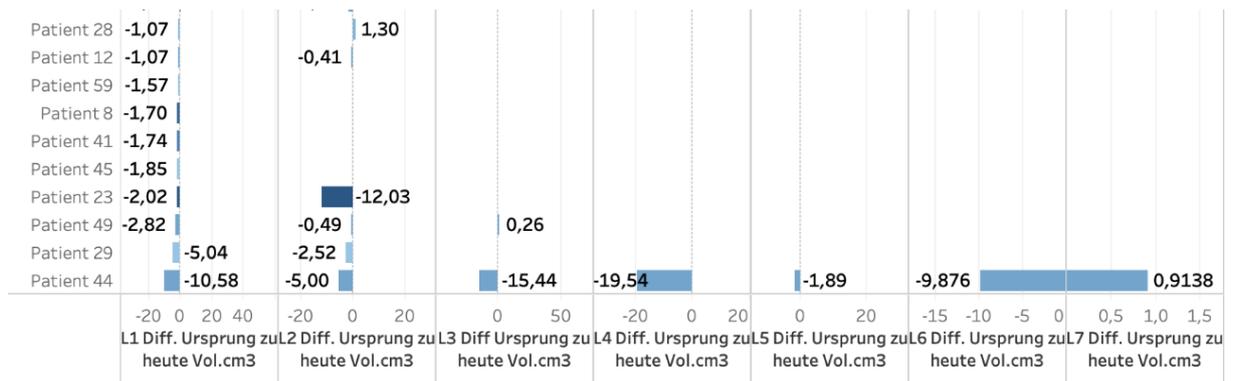


Abbildung 5.19 Volumendifferenz der Läsionen 1-7 nach Patienten ID und Wachstum Jahren (N = 63).

Abbildung 5.20 zeigt zusätzlich die Volumendifferenz (in cm<sup>3</sup>) der vermessenen Läsionen hinsichtlich der insgesamt gemessenen Volumenzunahme oder Abnahme bezogen auf das Gesamtläsionsvolumen jedes einzelnen Patienten.

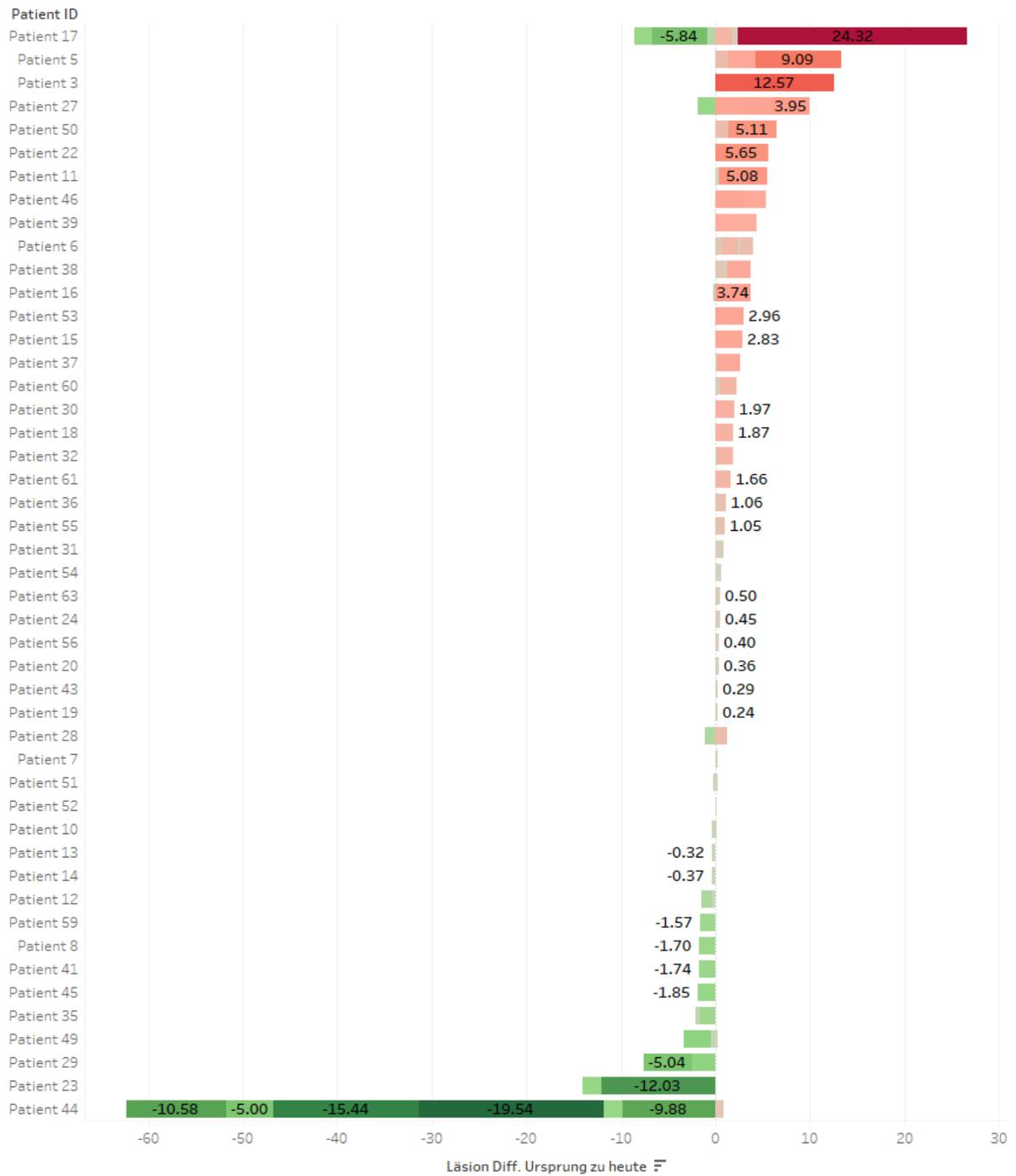


Abbildung 5.20 Volumen Vol. cm<sup>3</sup> der Differenz der vermessenen und dokumentierten Läsionen von Ursprung und aktuellem GK MRT Bild. Gestapelt mit der Legende und Anzeige von Volumenzunahme und Volumenabnahme über die Zeit, in der Differenz. Wobei grün eine Volumenzunahme darstellt und rot eine Volumenabnahme (Gesamtanzahl: N = 47).

## 5.6. Volumen der Läsionen im Humerus, Femur, Fibula, Tibia und Talus

Bei insgesamt 42 von 63 Patienten lagen Vergleichsbilder vor, in der Summe für 82 Läsionen, die vermessen wurden. Das durchschnittliche Volumen der aktuellen Läsionen betrug  $4,38\text{cm}^3$ . Im Vergleich zum Ursprungsvolumen der Läsionen von durchschnittlich  $3,17\text{cm}^3$ . Daraus resultiert eine gesamt Durchschnitts-Differenz von  $1,20\text{cm}^3$ . Von insgesamt 82 zeigten 40 Läsionen (49%) weder eine zu noch Abnahme ihrer Volumina, von den übrigen 42 Läsionen (51%) insgesamt zeigten 27 Läsionen eine durchschn.  $+0,9\text{cm}^3$  Volumen Zunahme, wohingegen insgesamt 15 Läsionen eine  $-1,3\text{cm}^3$  Volumen Abnahme zeigten.

Die Varianz von den Volumina ( $\text{cm}^3$ ) der knöchernen Läsionen, über maximal 10,61 Jahren Jahre gemessen, wurde anhand ihrer Volumendifferenz graphisch und statistisch in Beziehung gesetzt. Die nachfolgenden Abbildungen 5.21, 5.22 und 5.23 zeigen beispielhaft den dynamischen Verlauf bei einer Patientin von 2014-2018, mit Tumorregression durch Sklerosierung der lytischen Läsionen.

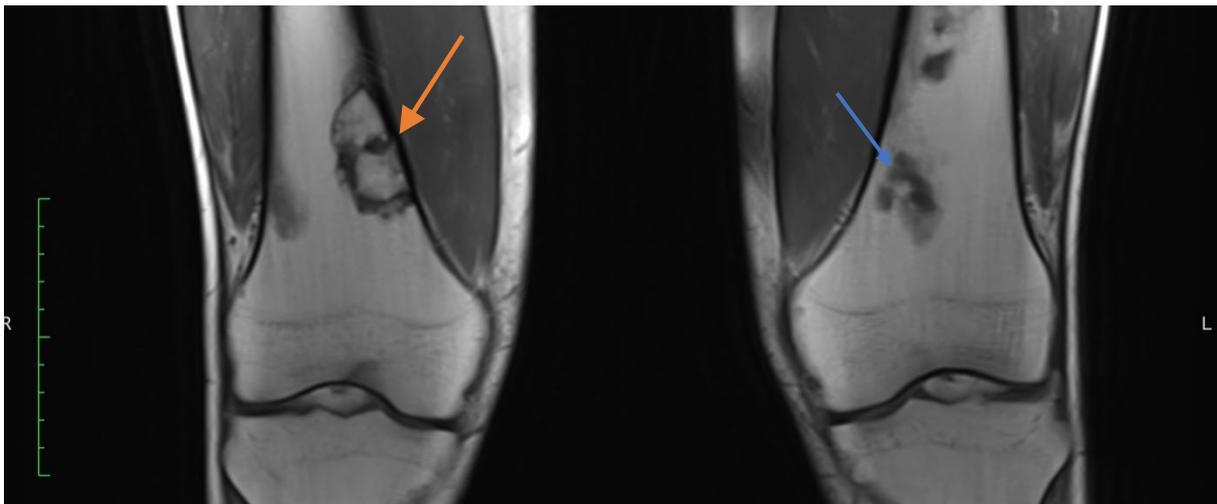


Abbildung 5.21 Patient ID 44(a), 19 Jahre, MRT GK T1, 2014, Osteolyse (blauer Pfeil, hypodens) links und rechts Femur distal, rechts zu sehende Bildung von Knochenmatrix (oranger Pfeil, isodens). Anzeichen für beginnende Verknöcherung der ossären Läsion.

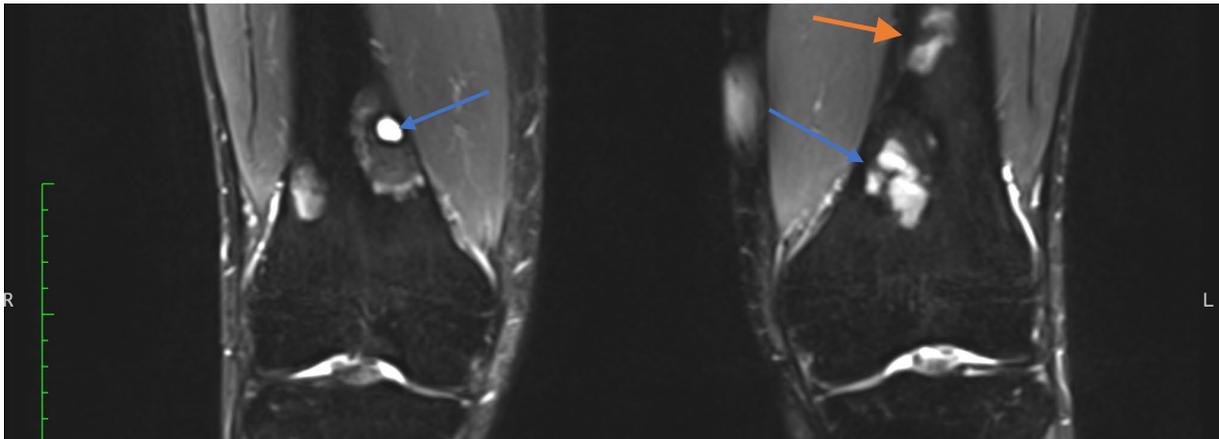


Abbildung 5.22 Patient ID 44(b), 21 Jahre, MRT GK, T2, 2016, deutlich verkleinerte Osteolyse (blauer Pfeil, hyperdens) links und rechte Femur distal, rechts und links deutlich voranschreitende Bildung von Knochenmatrix (oranger Pfeil, eher isodens). Voranschreitende Verknöcherung der ossären Läsion.

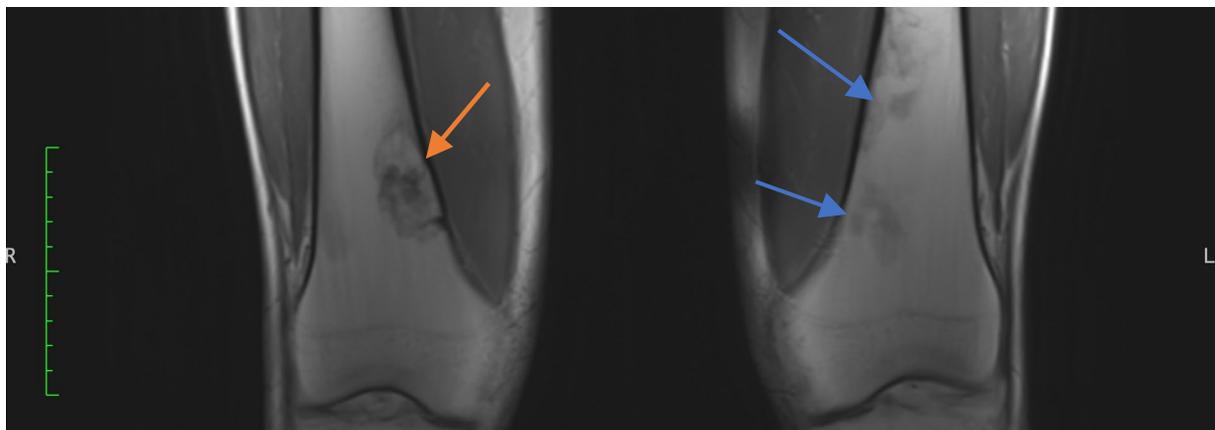


Abbildung 5.23 Patient ID 44(c), 23 Jahre, MRT GK, T1, 2018, stark verschmälerte Osteolyse (blauer Pfeil, hypodens), linkes und rechtes Femur distal, beidseitige Ausbreitung von Verknöcherung und Rückgang der Osteolyse (oranger Pfeil, isodens).

In diesem Abschnitt wurden die Volumina der Läsionen bezüglich der Körperregionen, namentlich im Femur, Fibula, Humerus, Tibia und Talus betrachtet. Dazu wurden die Daten mithilfe eines Boxplot, in Beziehung gesetzt, die Läsionen der aktuellen Volumen  $\text{cm}^3$  der dokumentierten ossären Läsionen, pro Körperregion in Relation zu den Wachstumsjahren, gemessen anhand des ersten dokumentierten GK-MRT zum letzten, aktuellen GK MRT. Dem Boxplot in Abbildung 5.24 ist zu entnehmen, dass das Volumen der Läsionen im Humerus ein Median von 0,45 mit einem oberen Quartil von 1,55 und unterem Quartil von 0,25, also einem *Interquartile Range* (IQR) von 1,80 Vol.  $\text{cm}^3$  ausweist. Es zeigt sich ein relativ kleiner IQR, mit nur wenigen Outliern mit einem Maximum von 14 Vol.  $\text{cm}^3$ .

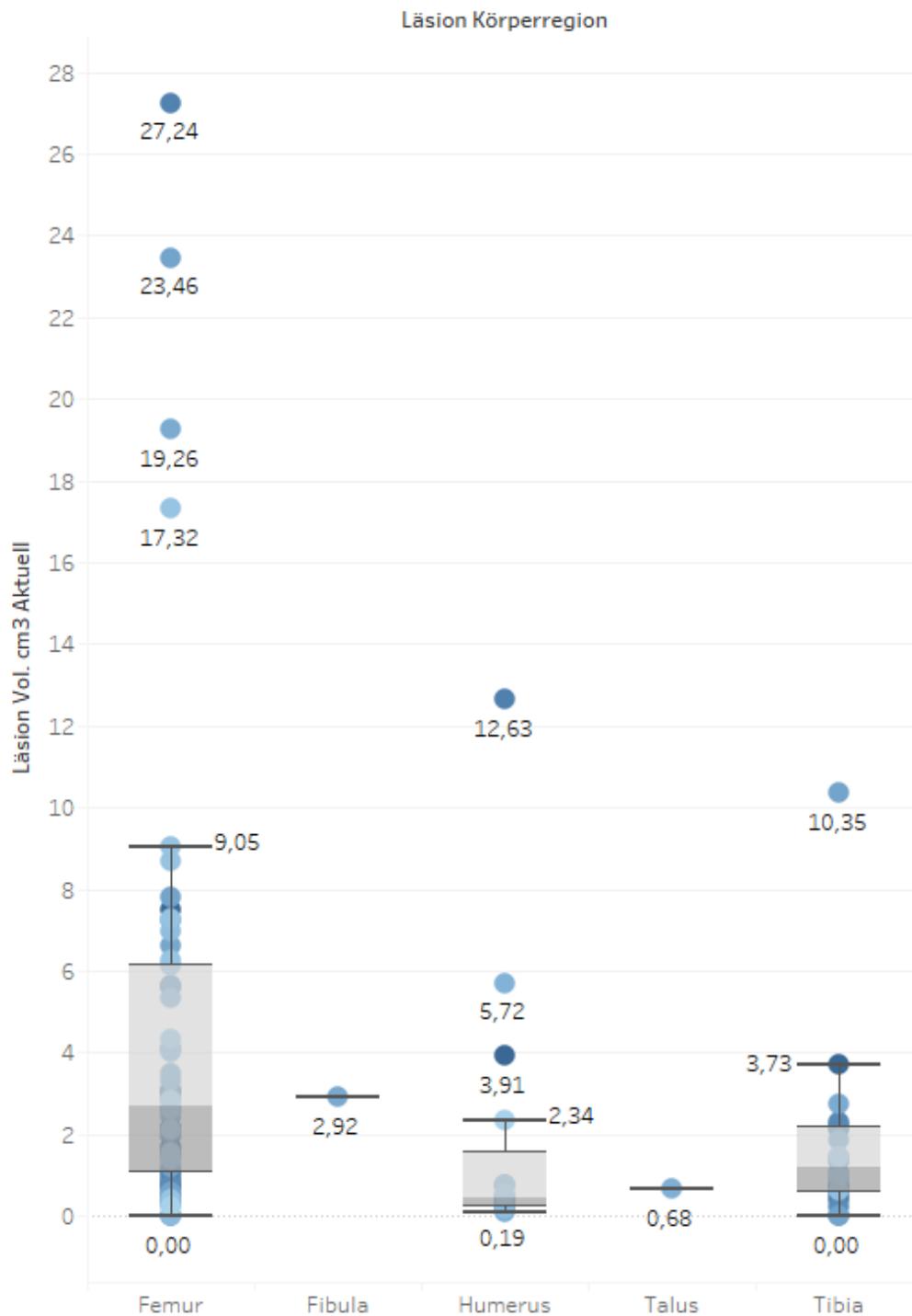


Abbildung 5.24 Boxplot mit Läsionen der aktuellen Volumen  $\text{cm}^3$  der dokumentierten ossären Läsionen, pro Körperregion in Relation zu den Wachstumsjahren, gemessen anhand des ersten dokumentierten GK-MRT zum letzten, aktuellen GK MRT (Gesamtanzahl:  $N = 47$ ).

Der zweite Boxplot (Abbildung 5.25) der gefundenen Läsionen im Femur haben ihren Median bei 2,72, oberes Quartil von 6,12 und unteren Quartil von 1,05. Der IQR liegt bei 7,17  $\text{Vol. cm}^3$  bei fünfzig Prozent der dokumentierten Läsionen. Der untere Whisker (Minimum) liegt bei 0,00 und der obere bei 9,05  $\text{Vol. cm}^3$  (Maximum). Es zeigen sich milde wie auch extreme Ausreißer

von  $>1,5$  der Boxlänge, Maximum von  $45 \text{ Vol. cm}^3$ . In der distalen Region des Femurs finden sich die größten Einzelläsionen und insgesamt die meisten Läsionen. Im Boxplot der Körperregion Tibia liegt der Median bei  $1,19$  mit einem oberen Quartil von  $2,19$  und unterem Quartil von  $0,59$ . Der IQR liegt bei  $2,78 \text{ Vol. cm}^3$ . Die meisten Läsionen haben ein Volumen zwischen  $0,0$  und  $3,73 \text{ Vol. cm}^3$ . Der größte Outlier hat sein Maximum bei  $20 \text{ Vol. cm}^3$  und insgesamt gibt es nur vier Outlier. Der maximale Zeitraum in Jahren lag zwischen  $0$  bis  $10,61$  Jahren pro Läsion.

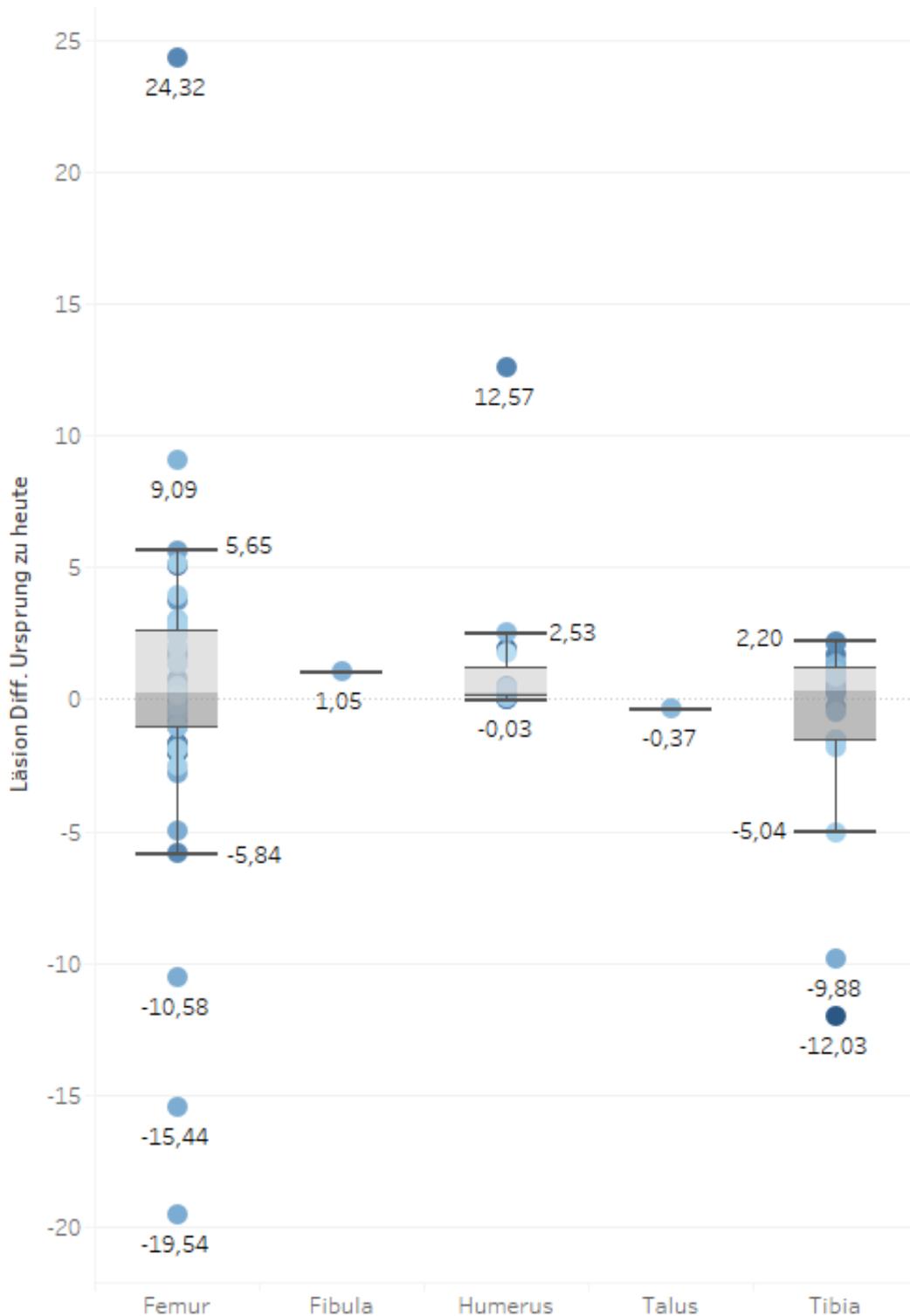


Abbildung 5.25 Boxplot Differenz Volumen per Körperregion von Ursprung zu Heute, mit der Differenzierung der Wachstumsjahre, der einzelnen Läsionen, beziehungsweise der Entwicklung der Differenz des Volums in  $\text{cm}^3$  der Läsionen pro Körperregion (Gesamtanzahl:  $N = 47$ ).

Der Median lag zwischen 0,25 - 0,35. Dies kennzeichnet einen positiven Trend der Volumenzunahme, am stärksten beim Femur, oberen Whisker von 5,65  $\text{Vol.cm}^3$  und einer Zunahme in der Differenz vom Ursprung zum aktuellen Volumen. Die größte Streuung von Outliern liegt beim Femur, sowohl in der Volumenzunahme wie auch in der Volumenabnahme

der Läsionen, gefolgt von der Tibia, wobei hier primär eine Volumenabnahme zu verzeichnen ist.

Tabelle 5.1 veranschaulicht alle einzelnen Läsionen in ihren zugehörigen Körperregionen, die Streuung und Clusterung der Läsionen, sowie ihr dynamisches Wachstumsverhalten über die Zeit.

Läsion Körperregion	Patienten ID	Geburts jahr	Läsion ID	Läsion Diff. Ursprung zu heute	Läsion Vol. cm3 Aktuell	Läsion Vol. cm3 Ursprung
Humerus	Patient 3	1981	3	12,57	12,63	0,07
	Patient 7	1981	12	0,15	0,35	0,20
			13	0,06	0,31	0,25
	Patient 18	1965	34	1,87	3,91	2,04
	Patient 31	1950	61	0,08	0,46	0,38
			62	0,52	0,77	0,25
	Patient 32	1965	64	1,74	2,34	0,59
	Patient 37	1982	75	0,08	0,19	0,11
	Patient 38	1970	76	2,53	5,72	3,18
			77	0,39	0,76	0,37
	Patient 48	1963	100	0,37	0,37	0,00
	Patient 52	1956	110	-0,03	0,23	0,26
			111	-0,02	0,19	0,21
	Patient 54	1970	113	0,25	0,44	0,20
			114	0,12	0,12	0,00
			115	0,26	0,26	0,00
	Patient 56	1981	117	0,40	0,55	0,15
Patient 58	1982	121	0,24	0,24	0,00	

Femur							
Patient 1	1992	1		1,18	1,18	0,00	
Patient 2	2000	2		3,06	3,06	0,00	
Patient 5	2001	5		9,09	19,26	10,17	
		6		2,86	3,49	0,63	
Patient 6	1995	10		1,60	1,60	0,00	
		11		0,77	0,77	0,00	
Patient 8	1994	14		-1,70	3,00	4,70	
Patient 10	1988	16		-0,35	1,69	2,03	
		17		0,14	0,86	0,72	
Patient 11	1990	18		5,08	7,49	2,41	
Patient 12	1994	20		-1,07	6,61	7,68	
		21		-0,41	2,43	2,84	
Patient 13	2011	22		-0,32	0,00	0,32	
Patient 15	1972	24		2,83	2,83	0,00	
Patient 16	1967	25		-0,27	0,54	0,82	
		26		3,74	4,11	0,37	
Patient 17	1991	27		24,32	27,24	2,92	
		28		-1,85	3,05	4,90	
		29		-5,84	5,61	11,45	
		30		0,56	1,05	0,49	
		31		1,74	2,61	0,86	
		32		-0,84	1,00	1,84	
		33		0,01	0,01	0,00	
Patient 19	1970	35		0,24	1,51	1,27	
Patient 22	2003	38		5,65	5,65	0,00	
Patient 23	1988	39		-2,02	2,18	4,20	
Patient 24	1992	41		0,45	1,55	1,09	
Patient 25	1985	42		7,80	7,80	0,00	
		43		14,91	14,91	0,00	
		44		7,22	7,22	0,00	
Patient 26	1986	47		15,20	15,20	0,00	
		48		10,82	10,82	0,00	
		49		41,31	41,31	0,00	
Patient 27	1995	52		3,95	8,67	4,72	
		53		3,04	7,28	4,24	
		54		-1,89	2,59	4,49	
		55		2,97	9,05	6,08	
Patient 28	1981	56		-1,07	5,36	6,42	
		57		1,30	4,02	2,72	
Patient 29	1995	59		-2,52	0,40	2,92	
Patient 30	1957	60		1,97	4,33	2,36	
Patient 31	1950	63		0,17	0,38	0,22	
Patient 32	1965	65		0,12	0,23	0,11	
Patient 33	1943	67		0,62	0,62	0,00	
Patient 34	1964	69		1,49	1,49	0,00	
		70		1,04	1,04	0,00	
Patient 35	1966	71		-0,59	2,11	2,70	
Patient 37	1982	74		2,53	6,99	4,46	
Patient 40	1987	81		0,14	0,14	0,00	
		82		1,78	1,78	0,00	
Patient 41	1996	83		-1,74	3,08	4,82	
Patient 43	1966	85		0,29	0,73	0,44	
Patient 44	1994	86		-10,58	7,25	17,83	
		87		-5,00	2,89	7,89	
		88		-15,44	7,80	23,24	
		89		-19,54	23,46	43,00	
		90		-1,89	0,59	2,49	

	Patient 46	1980	94	2,41	17,32	14,91
			95	2,94	6,26	3,32
	Patient 47	1993	96	34,87	34,87	0,00
			97	15,59	15,59	0,00
			98	6,16	6,16	0,00
	Patient 49	1998	103	-2,82	1,20	4,02
			105	0,26	0,26	0,00
	Patient 50	2003	106	5,11	6,12	1,00
			107	1,39	1,39	0,00
	Patient 51	1992	108	0,23	0,44	0,21
	Patient 53	1965	112	2,96	3,30	0,34
	Patient 57	1974	119	0,32	0,32	0,00
	Patient 61	1978	125	1,66	1,94	0,28
	Patient 62	1979	126	0,40	0,40	0,00
	Patient 63	1987	127	0,50	2,12	1,62
<b>Tibia</b>	Patient 4	1979	4	0,14	0,14	0,00
	Patient 5	2001	7	1,34	2,73	1,39
	Patient 6	1995	8	1,33	1,33	0,00
			9	0,22	0,22	0,00
	Patient 11	1990	19	0,33	3,73	3,40
	Patient 20	1981	36	0,36	0,43	0,06
	Patient 23	1988	40	-12,03	0,71	12,74
	Patient 25	1985	45	3,08	3,08	0,00
			46	1,61	1,61	0,00
	Patient 26	1986	50	5,50	5,50	0,00
			51	19,90	19,90	0,00
	Patient 29	1995	58	-5,04	0,98	6,02
	Patient 33	1943	66	0,88	0,88	0,00
	Patient 35	1966	72	-1,57	1,85	3,42
	Patient 36	1972	73	1,06	1,06	0,00
	Patient 38	1970	78	0,84	1,43	0,59
	Patient 39	2002	79	2,09	2,28	0,19
			80	2,20	2,20	0,00
	Patient 42	1973	84	0,33	0,33	0,00
	Patient 44	1994	91	-9,88	10,35	20,23
			92	0,91	0,91	0,00
	Patient 45	1974	93	-1,85	1,45	3,30
	Patient 47	1993	99	4,88	4,88	0,00
	Patient 48	1963	101	0,62	0,62	0,00
			102	0,64	0,64	0,00
	Patient 49	1998	104	-0,49	0,00	0,49
	Patient 51	1992	109	-0,27	0,00	0,27
	Patient 57	1974	118	1,23	1,23	0,00
			120	0,47	0,47	0,00
	Patient 59	1996	122	-1,57	0,65	2,22
	Patient 60	1971	123	1,69	2,12	0,43
			124	0,54	0,54	0,00
<b>Fibula</b>	Patient 55	1962	116	1,05	2,92	1,87
<b>Talus</b>	Patient 9	1995	15	0,30	0,30	0,00
	Patient 14	1996	23	-0,37	0,68	1,05
	Patient 21	1986	37	2,01	2,01	0,00
	Patient 34	1964	68	1,54	1,54	0,00

Tabelle 5.1 Übersicht aller Läsionen (N = 127) hinsichtlich Volumendynamik per Körperregion; Die angezeigten Werte zeigen die Volumenprogression (rot) oder Volumenabnahme (grün) an (Gesamtanzahl: N = 63 Patienten).

Zusammenfassend stellten sich daher die gefundenen ossären Läsionen mit einer dynamischen Volumenentwicklung dar. Das verzeichnete Wachstum über die Jahre, wurde in Tableau bezüglich der Volumendifferenz pro Jahre Wachstum, von 47 Patienten mit verglichen. Daraus ergab sich im nachfolgenden Graph „Volumendifferenz pro Jahre Wachstum“ (Abbildung 5.26) und in der statistischen Auswertung (Tabelle 5.3), einen p-Wert von  $>0,05$  (0,22). Somit muss die  $H_1$ -Hypothese, dass ein Volumenzuwachs über die Jahre vorliegt mit großer Wahrscheinlichkeit als nicht signifikant verneint werden.

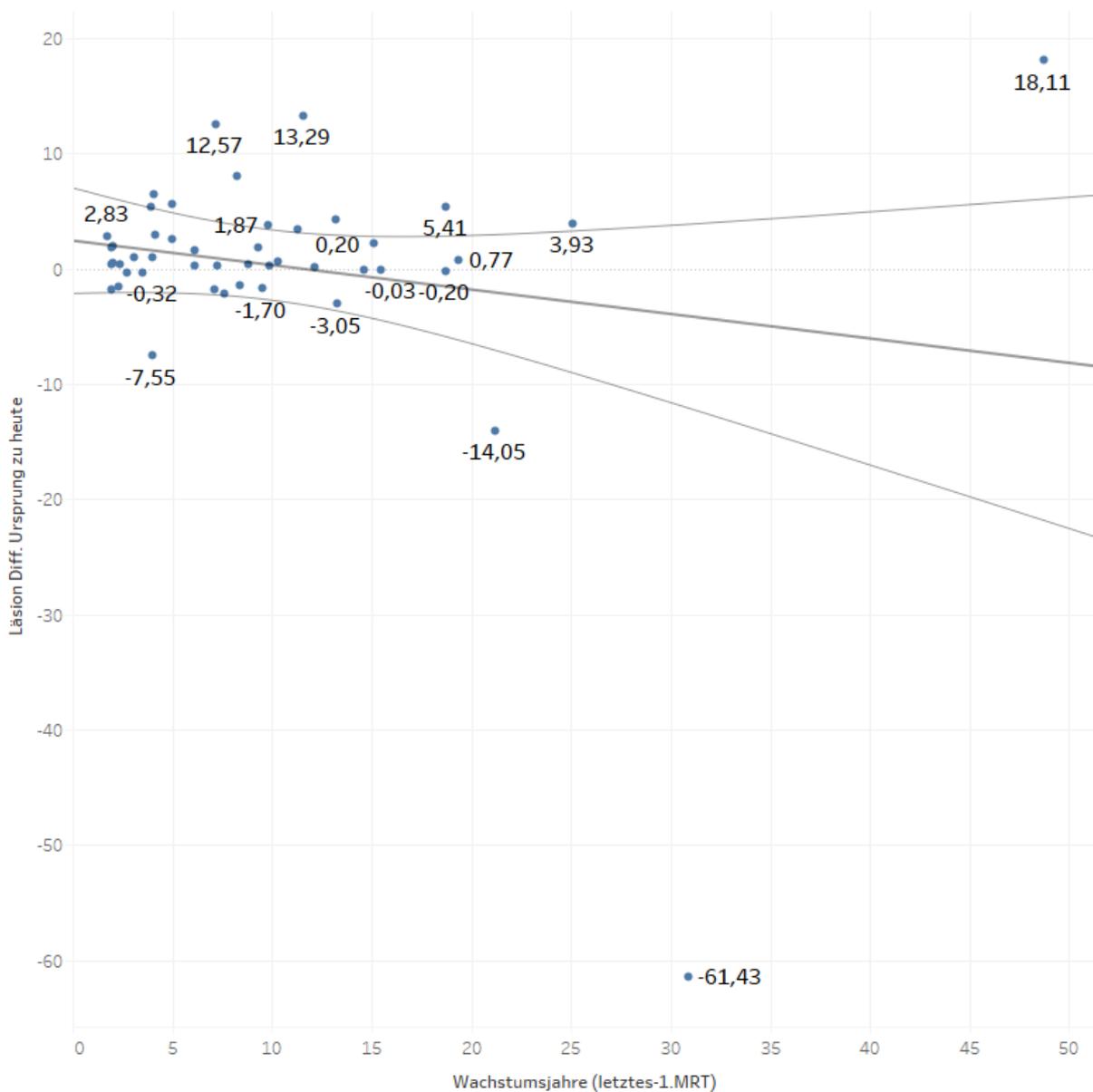


Abbildung 5.26 Volumendifferenz der gemessenen Läsionen pro Jahre Wachstum, gemessen und differenziert am ersten GK MRT Bild (Ursprung) in Vol.  $\text{cm}^3$  zum aktuellen GK MRT Bild in Vol.  $\text{cm}^3$ ; vorausgesetzt Vergleichsbilder waren vorhanden (Gesamtanzahl:  $N = 47$ ).

<b>Anzahl (N):</b>	<b>47</b>
<b>Summe (Läsion Differenz Ursprung zu heute in Vol.cm<sup>3</sup>)</b>	
<b>Summe:</b>	17,04
<b>Mittelwert:</b>	0,36
<b>Minimum:</b>	-61,43
<b>Maximum:</b>	18,11
<b>Median:</b>	0,63

Tabelle 5.2 Übersicht der statistischen Werte von Abbildung 5.26.

Es wurde zudem ein Clustering um einen Median von 0,63, mit einem Mittelwert von 0,36cm<sup>3</sup> verzeichnet. Die Volumendifferenz bietet eine Bandbreite von minus 61,43 cm<sup>3</sup> (extremer, negativer Outlier) und 18,11 cm<sup>3</sup> (extremer, positiver Outlier). Folglich ist der Median der Volumendifferenz maßgeblich von zwei extremen Outliern beeinflusst (Patienten 17 und 44). Siehe hierzu neben Abbildung 5.26 auch Abbildung 5.27.

<b>Modellformel:</b>	<b>(Jahre Wachstum (letztes-1.MRT) + Achsenabschnitt)</b>
<b>Anzahl an modellierten Beobachtungen:</b>	47
<b>Standardfehler:</b>	10,3865
<b>p-Wert (Signifikanz):</b>	0,227671

Tabelle 5.3 Trendlinienmodell und Modellformel-Berechnung

#### Individuelle Trendlinien:

Bereiche		Linien		Koeffizienten				
<u>Zeile</u>	<u>Spalte</u>	<u>p-Wert</u>	<u>Freiheits- grad</u>	<u>Begriff</u>	<u>Wert</u>	<u>Std Fehle r</u>	<u>t-Wert</u>	<u>p- Wert</u>
<b>Läsion Diff. Ursprung zu heute Vol.cm<sup>3</sup></b>	Jahre Wachstum (letztes-1.MRT)	0,227671	45	#Jahre Wachstum (letztes- 1.MRT)	-0,21228	0,1735 64	-1,22307	0,2276 71
				Achsen- abschnitt	2,44422	2,2785 9	1,07269	0,2891 29

Tabelle 5.4 Individuelle Trendlinie der Abbildung 5.26.

Ein lineares Trendmodell wurde für die Summe von den Läsionen Differenz – Ursprung zu heute Vol. cm<sup>3</sup> bei Angabe der Summe der Wachstumsjahre (letztes-1.MRT) berechnet. Der zugehörige Volumendifferenz Trend-Graph in Abbildung 5.27 zeigt die Anordnung der Volumendifferenz über die Wachstumsjahre hinweg um den Median von 0,63 Vol. cm<sup>3</sup>. Somit

zeigt sich im Trendlinienmodell und Graph ein dezent positiver Wachstumstrend, was die positive Durchschnittsvolumendifferenz von 1,20 cm<sup>3</sup> widerspiegelt.

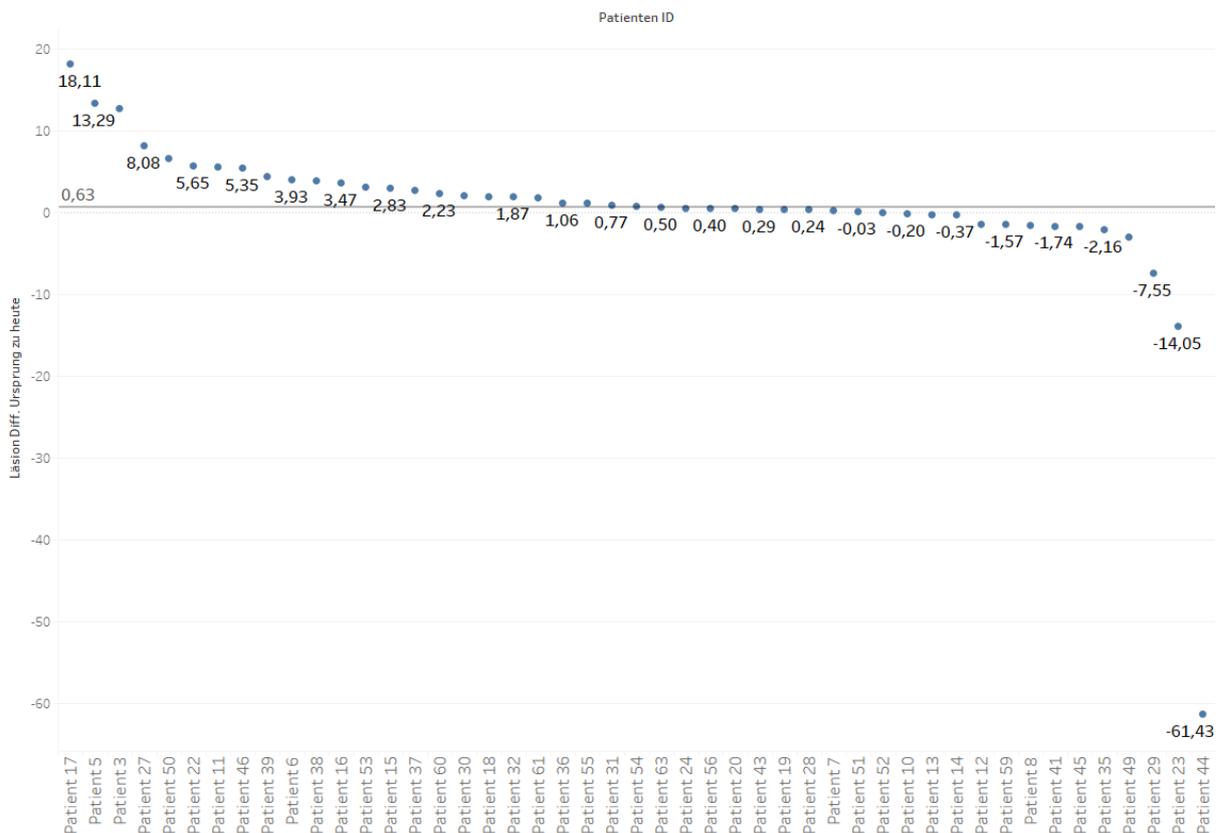


Abbildung 5.27 Volumendifferenz Trend der Summe aller Läsionen in der Differenz vom Ursprung zu heute in Vol. cm<sup>3</sup>, für jeden Individuellen Patienten. Median: 0,63. Größte Outlier: Patient 17 und 44 (Gesamtanzahl: N = 47).

## 5.7. Histologische Befundung

Bei 2 von 10 symptomatischen Patienten konnten histologische Befunde erhoben werden. Innerhalb einer Untersuchung aus 2013 (w, 13 Jahre alt) konnte am distalen Femur ein nicht-ossifizierendes Fibroms (NOF) ohne Anhaltspunkt für einen neurogen-differenzierten Knochentumor beziehungsweise für einen Weichteiltumor identifiziert werden. Ein anderer Bericht aus 1990 (w, 43 Jahre alt) weist ebenfalls ein nicht ossifizierendes Fibrom (NOF) im distalen Femur nach, ebenfalls ohne Hinweis auf Malignität.

## 5.8. Ergebnisse - Klinische Symptome

Die Mortalität betrug (3,25%) für die Kohorte der 63 Patienten nach Stand 2019, diese Patienten entwickelten im Verlauf malignen Tumoren, die nicht mit den gefundenen ossären Läsionen assoziiert werden konnten. Allgemein ist zu berücksichtigen, dass Patienten mit NF1 eine

deutlich reduzierte Lebenserwartung - vor allem bei weiblichen NF1-Patienten - im Vergleich zu Allgemeinbevölkerung aufweisen (Sorensen et al.). Zudem ist das allgemeine Risiko, maligne Tumoren zu entwickeln, nach den Studien von Riccardi, Eichner und Huson vervierfacht. Laut diesen Studien entwickeln 15 bis 50% der NF1-Patienten Komplikationen, was sich aber nicht statistisch im Kollektiv der Patienten mit ossären Läsionen widerspiegelt. Das Gesamtkollektiv betrug 333 Patienten, wovon 81% keine knöchernen Läsionen in ihren GK MRTs aufwiesen, knapp 19% dieser Kohorte hatten nachweislich lytische ossäre Läsionen, wobei davon 16% bezüglich dieses Befundes keine pathologische Klinik nachgewiesen werden konnte, nur bei 3% zeigten sich klinisch relevante und somit Behandlungsbedürftige Beschwerden. Bei 10 von 63 Patienten mit Läsionen lagen nach Akteneinsicht zuordbare, klinische Symptome bezüglich einer Läsion vor. Das entspricht einem Anteil von 15,8%, siehe Abbildung 5.28. In Bezug auf die insgesamt eingeschlossenen Patienten, also auch diejenigen ohne Läsionen (N = 333), stellt dies 3% dar. Daraus ergibt sich, dass 84% der Patienten mit knöchernen Läsionen keine klinische Symptomatik aufwiesen.

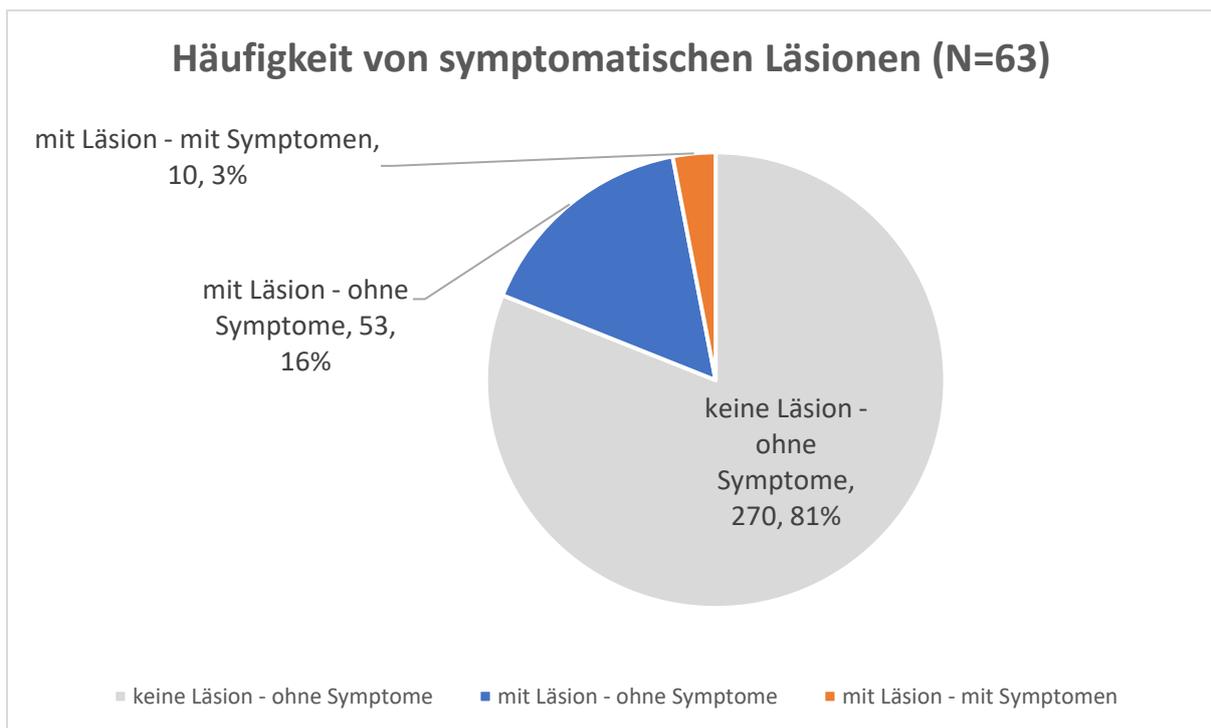


Abbildung 5.28 Häufigkeit von symptomatischen Läsionen von 63 Patienten mit knöchernen Läsionen, mit Symptomen (orange), ohne Symptome (blau) und 270 Patienten ohne Läsion (Gesamtanzahl: N = 333).

Bei 10 Patienten (3%), mit dokumentierten Läsionen, deren Patientenakten eine exakte Verknüpfung ihrer klinischen Symptome bezüglich dieser gefundenen knöchernen Läsionen zuließen. Diese Ergebnisse wurden anhand der Aktenlage retrospektiv erhoben, um auch

alternative Erklärungen für die angegebenen Symptome auszuschließen. Klassifiziert werden konnten die nachfolgenden klinischen Beschwerden und diese wurden bezüglich ihrer Lokalisation und klinischen Ausprägung eingeteilt.

Hinsichtlich der klinischen Ausprägung der Symptomatik wurden die Schmerzen teilweise als einhergehend mit eingeschränkter Beweglichkeit beschrieben. Des Weiteren hatten sie einen tiefsitzenden und stechenden Charakter. Ein weiterer Patient gab Standinstabilität auf der Seite der knöchernen Läsion an. Bei einem Patienten kam es in frühester Jugend zu einem Bagateltrauma und infolgedessen zu einer Tibiafraktur. Retrospektiv kann die Vermutung einer Ermüdungsfraktur aufgrund knöcherner Läsionen in diesem Bereich aufgestellt werden. Bezüglich der Lokalisation der Beschwerden gaben 5 von 10 Patienten (50%) das Kniegelenk, beziehungsweise die unmittelbare Umgebung des Kniegelenkes an. 2 von 10 Patienten gaben Beschwerden im Bereich des Schultergelenkes an, 2 weitere im oder in unmittelbarer Nähe zum Hüftgelenk.

## 6. Diskussion der Ergebnisse und einer möglichen Klassifikation

Ziel dieser Arbeit war es, anhand des einzigartigen Hamburger NF1-Kollektivs erstmals die Prävalenz von ossären Läsionen bei 333 Patienten mit Neurofibromatose 1 systematisch zu dokumentieren, darüber hinaus radiologisch näher zu beschreiben und retrospektiv mit einer existierenden Klinik zu vergleichen. Zusätzlich wurde, soweit vorhanden, die Genetik und interindividuelle Mutationen der Patienten erfasst und mit bestehenden Erkenntnissen aus der Wissenschaft bezüglich deren Auswirkung auf die knöcherne Entwicklung, strukturelle Integrität und mögliche klinische Auswirkungen verglichen. Bei dieser Arbeit handelt es sich um die Analyse von retrospektiven Daten, die in Korrelation mit neusten Wissenschaftlichen Kenntnissen gesetzt wurden, um eine erste Grundlage zur systemischen Auswertung von knöchernen Läsionen, genotypisch-phänotypischen Ausprägungen, der gegebenen Klinik und Erkenntnissen aus der derzeitigen aktuellen Forschung zu liefern. Diese Erkenntnisse liefern eine erste systemisch auswertbare Grundlage eines bisher nur klinisch und nicht systematisch-wissenschaftlich beschriebenen Phänomens. Das Krankheitsbild der NF1 ist äußerst komplex, die Variabilität der genotypisch-phänotypischen Ausprägungen ist enorm, weshalb die Ergebnisse dieser Arbeit erste Verknüpfungen bezüglich der klinischen Relevanz der knöchernen Läsionen, und die klinische Ausprägung der zugrundeliegenden genotypisch-phänotypischen Korrelation zulassen.

### 6.1. Material und Methoden

Das Patientenkollektiv dieser retrospektive Beobachtungsstudie, entspricht einer repräsentativen Kohorte mit Daten von 333 Patienten mit Neurofibromatose Typ 1. Es wurde die gesamte Bildgebung dieses Kollektivs, im Beobachtungszeitraum von bis zu 15 Jahren (Jahr 2003 bis 2018), im Mittel von 10 Jahren pro betrachteten Patienten abgedeckt werden. Die Bildgebung erfolgte, mittels Ganzkörper Magnetresonanztomographie (GK-MRT) in OsirixMD, auf deren Grundlage der gesamte knöcherne Bewegungsapparat systematisch betrachtet und Verteilungsmuster dokumentierter Läsionen fundiert ausgewertet werden konnten. Die statistische Auswertung der Daten und bildliche Darstellung der Ergebnisse erfolgte mithilfe der beiden Programme *MS Excel* und *Tableau* (siehe auch Abschnitt 4.1). Basierend auf der *OA/AO Klassifikation 2018*, wurde für diese Arbeit eine numerische Kodierung erarbeitet, um die knöchernerer Läsionen systematisch und replizierbar dokumentieren zu können. Zur spezifischeren Dokumentation der Läsionen wurde die

Volumetrie des Tumors in 3 Ebenen mit Anwendung der biologisch-dynamischen Ellipsoidformel ( $a \times b \times c \times 0,523$ ) vorgenommen (S1-Leitlinie 025/004 2016, Seller 2010). Zusätzlich wurden die Patientenakten der NF1-Patienten mit knöchernen Läsionen retrospektiv ausgewertet, und bereits analysiertes genetisches Material dieser Patienten bezüglich ihrer spezifischen Mutationen sogenannte „Hotspots“ im NF1 *Gen* (siehe zum Vergleich Abschnitt 2.1.10), in Hinblick ihre phänotypisch-genotypische Intervariabilität in Bezugnahme der Erkenntnisse dieser systemischen Analyse von NF1-Patienten hin ausgewertet. Die gewählte systematische quantitativ-numerische und deskriptive Methodologie dient der spezifischen Beschreibung und Replizierbarkeit der Ergebnisse dieser wissenschaftlichen Arbeit. Darüber hinaus sollte ein Ausgangspunkt geschaffen werden auf dessen Grundlage ossäre Läsionen - oder andersartige ossäre Defekte - konkret, effektiv und replizierbar beschrieben werden können. Des Weiteren sollte dieser auf bereits etablierten und anerkannten internationalen Standards und Klassifikationen basieren.

## **6.2. Die zentralen Fragestellungen und Ergebnisse dieser Arbeit**

Die klinische Grundlagenforschung dieser Arbeit beschäftigte sich mit der Frage der Prävalenz von immer wieder klinisch und radiologisch beobachteten intraossären, zystischen und lytischen Läsionen bei Neurofibromatose-Erkrankten (Remotti und Feldman 2012, Mankin et al. 2009). Dieser Befund wurde bereits auch mehrmals in der Literatur aufgegriffen (Tinschert et al. 2000, Ruggeri und Huson 2010). Bisher existiert allerdings keine systematische Übersichtsarbeit einer mit dieser Kohorte vergleichbaren Patientenkollektivs (N = 333).

In diesem Patientenkollektiv zeigten 63 Patienten mindestens eine knöcherner Läsion, daraus ergibt sich eine Prävalenz von 18,91%. Die Anzahl skelettaler Läsionen divergierte von mindestens 1 bis maximal 7 Läsionen pro Patienten. Daraus ergab sich eine Summe von insgesamt 127 erfassten Skelettläsionen. In verschiedenen Studien konnten verschiedene Prävalenzen für ossäre Läsionen bei NF1-Patienten festgestellt werden. In einer Studie von Mandell und Mitarbeitern (Mandell et al 1979) zeigte sich eine Prävalenz von 38%, ein deutlich höheres Ergebnis als in den meisten Studien, namentlich (N=72) mit 8% Einzel-Läsionen, und 0,4% mit multiplen Läsionen (Schwartz und Ramos 1980, Moser et al. 1987). Im Gegensatz hierzu konnten in der Studie von Hunt und Pugh von 1961 bei 192 untersuchten NF1-Patienten keine Skelettläsionen gezeigt werden (Hunt und Pugh 1961).

### **6.2.1. Wie hoch ist die Prävalenz knöcherner Läsionen bei NF1-Patienten?**

Von den insgesamt 333 untersuchten Patienten, zeigten 63 Patienten mindestens eine knöcherne Läsion, daraus ergibt sich eine Prävalenz von 18,91%. Von diesen 63 Patienten mit skelettalen Läsionen, sind 43% weiblich und 57% männlich (36 M, 27 W). Insgesamt wiesen diese 63 Patienten, mindestens 1 bis maximal 7 Läsionen pro Patienten auf. Daraus ergab sich eine Summe von insgesamt 127 erfassten Skelettläsionen. Es lässt sich also festhalten, dass eine relevante Prävalenz von knöchernen Läsionen bei NF1 vorliegen.

### **6.2.2. Wie ist die Verteilung der Läsionen auf definierte Skelettlokalisationen?**

Die Abbildung 5.4 im Ergebnisteil zeigt die spezifische Position der ossären Läsionen in ihrer knöchernen Lokalisation, detailliert aufgeschlüsselt nach der AO-Klassifikation (siehe auch Kapitel 4 Material und Methoden). Diese Auswertung ist von besonderer klinischer Relevanz, weil sich anhand der Position von knöchernen Läsionen Rückschlüsse auf deren wahrscheinliche pathophysiologische Grundlage ziehen lassen. Zudem lässt die Ausprägung in Beziehung zur zugrundeliegenden Genetik, Rückschlüsse über die Genotyp-phänotyp Korrelation zu. Zu diesen Punkten wurde vertiefend in den Kapiteln 5.4 und 5.5 eingegangen. Die Auswertung zeigte, dass 78 von 127 Läsionen Kniegelenksnahe (distal epiphysär/metaphysär/articular am Femur oder proximal-epiphysär/metaphysär/articular der Tibia) angeordnet waren was 61,42% der dokumentierten Läsionen entspricht. Diese spezifische Verteilung der ossären Läsionen ist mit dem NOF, welches zu 2/3 kniegelenksnahe im distalen Femur die häufigste Lokalisation darstellt, gefolgt von der proximalen Tibia vereinbar (Hörmann 2017). Im Femur fanden sich 72 Läsionen, 56,69%, davon 75% im distalen, davon 63%, im distal metaphysären Femur. In der Tibia waren es 32 Läsionen, 25,20% davon 71% in der proximalen Tibia. Deutlich weniger Läsionen fanden sich im Humerus mit 18 Läsionen, 14,17%, davon 78% proximalen Humerus, sowie im Talus mit 4 Läsionen, und einer 1 Läsion, 0,79% in der Fibula. Diese Ergebnisse ähneln also in signifikanter Weise der bekannten pathophysiologischen Verteilung des NOF oder NOF-like Läsion (siehe Kapitel 2.1.10) (Wu et al. 1995, Kluwe et al. 2012, Kehrer-Sawatzki et al. 2017).

### **6.2.3. Welche Diagnosen lassen sich den radiologischen Befunden bzgl. der Läsionen zuordnen?**

Eine weitere Intention dieser Arbeit war es herauszufinden inwieweit die ossären Läsionen sich spezifischen radiologischen Befunden zuordnen lassen. Dies soll zur Konsequenz haben, dass eine diagnostische Sicherheit geschaffen werden kann und neben der Vermittlung von Sicherheit gegenüber dem Patienten nicht notwendige therapeutische Maßnahmen vermieden werden können.

Ausgangspunkt dieser Arbeit war es, ob im Rahmen der eher zufälligen Entdeckung von asymptomatischer Läsion bei NF1-Patienten, es sich überwiegend um sogenannte, wie bereits in der Literatur beschrieben, „*leave me alone lesions*“ (Hamers und Freyschmidt 2002) handeln könnte (Kamand et al. 2019). Aufgrund der Auswertung von Ganzkörper-MRTs stellt sich die Bestätigung dieser Läsionen in diesem Patientenkollektiv allerdings als schwierig dar, da diese Aufnahmen keine sichere Diagnose einer asymptomatischen „*leave me alone lesion*“ (Hamers und Freyschmidt 2002) ermöglichen (Brunnemer et al. 2010).

Somit spielen in dieser Arbeit bezüglich der radiologischen Befundung und Einordnung der gefundenen ossären Läsionen das zusätzlich dokumentierte Wachstumsmuster und eine Volumenzunahme beziehungsweise Abnahme eine entscheidende Rolle. Insbesondere bezüglich der Einschätzung einer klinischen Relevanz, des potenziell aggressiven und destruirenden Verhaltensmusters sowie der Klassifizierung sind diese Faktoren sehr relevant. Viele tumorähnliche, knöcherne Läsionen weisen eine Lokalisationspräferenz (Ludwig et al. 2005) im skelettalen System auf. Dies gilt sowohl für einen bestimmten Knochen – beispielsweise Femur, Humerus, usw. – als auch für einen spezifischen Knochenabschnitt (epiphysär, metaphysär, diaphysär). Insofern war die Zusammenschau der gefundenen Lokalisationspräferenz, ihr Wachstumsverlauf und die klinische Ausprägung der in dieser Arbeit untersuchten knöchernen Tumoren für die weitere Beurteilung sehr entscheidend.

Es konnte gezeigt werden (siehe Kapitel 5.6), dass die ausgewerteten ossären Läsionen ein dynamisches Wachstumsmuster aufweisen und der überwiegende Anteil keiner positiven Klinik zugeordnet werden konnte. Die Läsionen traten des Weiteren zu 61,42% kniegelenksnah auf. Dabei lagen 72 von 127 Läsionen (56,69%) im Femur, davon 75 distal. 32 der 127 Läsionen (25,20%) zeigten sich in der Tibia, davon 71% proximal. Es zeigte sich somit eine klare Lokalisationspräferenz, die weitere differentialdiagnostische Rückschlüsse zulassen. Beispielsweise kommen Osteosarkome mehr in Regionen großen Wachstums vor, wohingegen nicht ossifizierende Fibrome (NOFs) (Jundt und Baumhoer 2014) eher an den langen

Röhrenknochen, also in Bereichen großer mechanischer Beanspruchung auftreten (siehe Abbildung 6.1) (Brunnemer et al. 2010). Da die Lokalisationspräferenz für manche Tumorentitäten sehr stark ausgeprägt ist, wurde im Rahmen der A/O-Klassifikation ein spezifisches, auf die Lokalisation der gefundenen ossären Läsionen ausgerichtetes Dokumentationssystem verwendet (siehe auch Abschnitt 4.2).

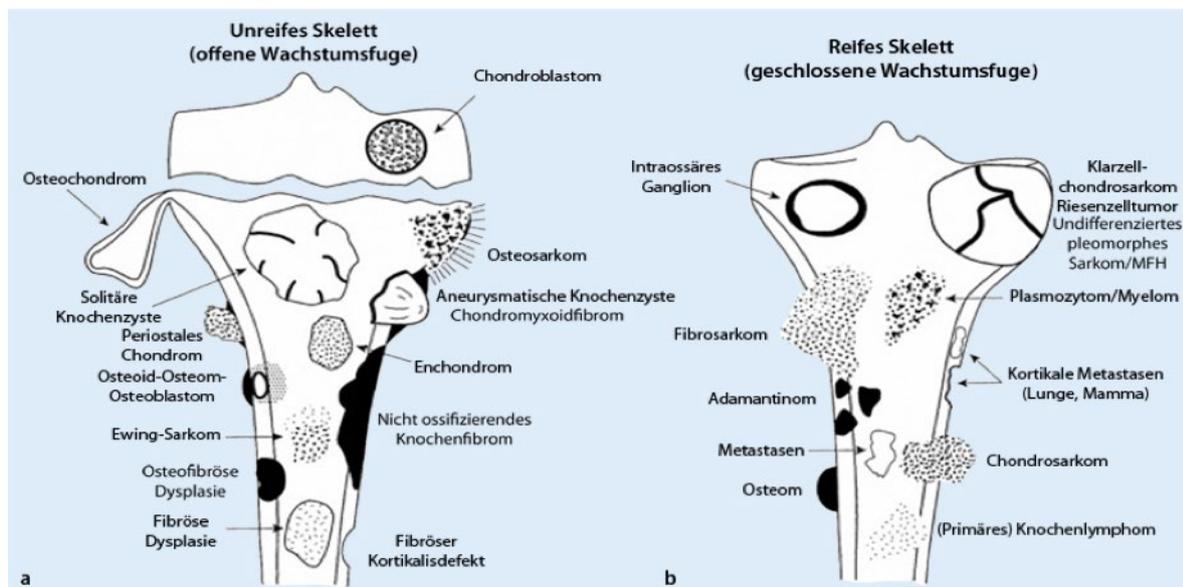


Abbildung 6.1 Typische Lokalisationspräferenzen von knöchernen Tumoren, des reifen und des unreifen Skeletts (Brunnemer et al. 2010).

Es gibt heutzutage vielfältige Möglichkeiten, bestimmte Gewebearten des Körpers röntgenmorphologisch, biochemisch und ortsbezogen zu klassifizieren. Dennoch ist die Histologie der generelle Goldstandard für die Diagnostik und Klassifikation von tumorähnlichen, knöchernen Läsionen die Histologie. Dies gilt insbesondere für Läsionen, die aus onkologischer Sicht einer Behandlung bedürfen. So werden Knochentumore, Weichteiltumore und tumorähnliche Läsionen, wie knöcherne Defekte, gemäß der WHO-Klassifikation (Hormann 2017, Fletcher et al. 2002, von Eisenhardt-Rothe et al. 2011) eingeteilt. Die WHO Einteilung der Knochentumoren unter der 2002-Lyon Klassifikation (Freyschmidt et al. 2011, Fletcher et al. 2002), dem Code der *International Classification of Diseases for Oncology* (ICD-O) und der *Systematized Nomenclature of Medicine*<sup>1</sup> folgend, klassifizieren Tumore entsprechend ihrem Ursprungsgewebes (Fletcher et al. 2013 und Fletscher et al. 2003). Da histologische Untersuchungen jedoch immer mit invasiven Verfahren

<sup>1</sup> Für weitere Informationen, siehe: <http://snomed.org>.

einhergehen, war eine Fragestellung dieser Arbeit inwieweit diese zumeist auch kostenintensivere Diagnostik ohne negative therapeutische Relevanz und prognostische Konsequenz für den Patienten vermieden werden können. So sollte herausgefunden werden, ob die Klinik und Bildgebung für nicht behandlungsbedürftige Knochenläsionen, beziehungsweise benigne Knochentumore, nicht gleichwertig zu einer Histologie bezüglich einer ausreichenden Diagnostik genutzt werden könnten.

Bezüglich der histologischen Befunde innerhalb dieses Patientenkollektivs (2 Patienten von 333) fanden sich folgende pathologische Befunde:

- eines nicht-ossifizierenden Fibroms (NOF) oder fibröse Dysplasie;
- eine mögliche juvenile Knochenzyste;
- kein Hinweis auf Malignität.

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen neurogen differenzierten Knochentumor, Weichteiltumor oder Hinweis auf Malignität. Es wurde unspezifisches, gering proliferierendes Granulationsgewebe mit Einlagerungen von Riesenzellen vom Osteoklastentyp dokumentiert. Zudem war eine chronisch-resorbierende Entzündung mit Histozyten und zahlreichen Hämosiderophagen auffällig. Das kollagene Bindegewebe wies mehrfach deutliche fischzugartige, spindelförmige Formationen auf (Stäbler und Freyschmidt 2006). Die Innenauskleidung der geschilderten Zysten war mit resorbierendem Granulationsgewebe ausgekleidet.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass diese Befunde radiologisch, klinisch und histologisch, und basierend auf der Literatur, am ehesten für eine benigne-tumorähnliche Läsion sprechen. Konkret könnte es sich dabei um eine aus Bindegewebe stammende NOF-like-Läsion, eine fibröse Dysplasie aus knochenbildenden Zellen, einen benignen Tumor oder eine tumorähnliche Entität von noch ungeklärtem Ursprung handeln (Freyschmidt et al. 1981). Es lässt sich also festhalten, dass weitere radiologisch und vor allem histologische Untersuchungen benötigt werden, um letztendlich das Ursprungsgewebe und die Pathophysiologie dieser ossären Läsionen besser quantifizieren zu können.

#### **6.2.4. Häufigkeit von Symptomen, und die Verteilung bezüglich Alter und Geschlecht?**

Von den insgesamt 63 Patienten dieses Kollektivs mit ossären Läsionen, wurden bei 10 Patienten (15,8%) zuzuordnende Symptome bezüglich ihrer dokumentierten Läsionen festgestellt (siehe Abbildung 5.28). Dies entspricht 3,6% von 333 NF1-Patienten, die mittels

GK-MRT untersuchten, wurden. 53 von 63 Patienten (84,2%) zeigten keine eindeutig zuzuordnenden Symptome nach der Aktenlage. Die fehlende Symptomatik liefert einen Hinweis auf die vermutliche benigne Pathophysiologie dieser ossären Läsionen. Dieses Ergebnis ist besonders im klinischen Alltag bei der Behandlung von NF1-Patienten von besonderer Bedeutung.

Insgesamt waren es 43% weiblich, und 57% männlich, Patienten, somit waren zu 14% mehr Männer von ossären Läsionen betroffen. Das beobachtete Maximum an Wachstumsjahre der Läsionen betrug 10,61 Jahre. Bei der Untersuchung der Wachstumsgeschwindigkeit der Läsionen konnte kein Clustering beobachtet werden. Im Median von 0,63 cm<sup>3</sup> zeigte sich eine Volumenzunahme im Mittel von 0,36 cm<sup>3</sup>, die jedoch keine Signifikanz zeigt. Die meisten Läsionen wurden im Alter von (20-40 Jahre) dokumentiert, diese Korrelation weist daraufhin, dass ein Zusammenhang zwischen Wachstum und Entstehung von Läsionen bestehen könnte, möglicherweise assoziiert mit einem veränderten Hormonhaushalt in der Wachstumsphase, insbesondere Wachstumshormonen. Zudem zeigen auch die meisten ossären Läsionen im Verlauf eine Regression, bis zum kompletten Fortgehen des Befundes, mit höherem Alter (Baumhoer et al. 2019a, Farschtschi et al. 2020). Zudem ergab sich in der Gesamtschau, neben der Prävalenz, und zugrundeliegenden Genetik, dass die größte Gruppe in der Altersverteilung von den Patienten mit dokumentierten, ossären Läsionen zwischen 21 bis 40 Jahre alt ist (53%). Die Mortalität betrug (3,25%) für die Kohorte der 63 Patienten nach Stand 2019, diese Patienten entwickelten im Verlauf malignen Tumoren, die nicht mit den gefundenen ossären Läsionen assoziiert werden konnten. Allgemein ist zu berücksichtigen, dass Patienten mit NF1 eine deutlich reduzierte Lebenserwartung - vor allem bei weiblichen NF1-Patienten - im Vergleich zu Allgemeinbevölkerung aufweisen (Sorensen et al.). Zudem ist das allgemeine Risiko, maligne Tumoren zu entwickeln, nach den Studien von Riccardi, Eichner und Huson vervierfacht. Laut diesen Studien entwickeln 15 bis 50% der NF1-Patienten Komplikationen, was sich aber nicht statistisch im Kollektiv der Patienten mit ossären Läsionen widerspiegelt (Ferrell et al. 1987, Ahlawat et al. 2016). Somit scheinen in der Konsequenz ossäre Läsionen nicht zur signifikant erhöhten Mortalität bei NF1-Patienten beizutragen.

### **6.2.5. Einflüsse der Genetik**

Osteolytische Läsionen werden bei Patienten mit NF1 oft als mögliche non-ossifizierende Fibrome (NOF, Fibroxanthomas) (Crowford and Bagamery 1986) oder lytische, gut

abgrenzbare knöcherne Dysplasien beschrieben (Gill et al. 2019). Da bereits in der radiologischen Literatur diskutiert wird, dass das Vorkommen von multiplen und bilateral symmetrisch vorliegenden NOFs in den distalen Extremitäten einen Verdacht auf eine NF1 nahelegt (Crowford and Bagamery 1986), scheinen ossäre Läsionen und *NF1*-Mutationen in einem nicht zu unterschätzenden klinisch- relevanten Bezug zueinander zu stehen. Durch die Zusammenführung der bekannten genetischen Daten einiger Patienten und die Einordnung in spezifische Cluster, zeigt diese Arbeit einen phänotypisch-genotypischen Zusammenhang, der auch Gegenstand der aktuellen Forschung ist: Es ist zu beobachten, dass bestimmte genetische Mutationen des *NF1*-Gens mit einer vermehrten oder verminderten phänotypischen Ausprägung von osteolytischen Knochenläsionen assoziiert sind. So konnte in dieser Studie festgestellt werden, dass die Gruppe der „Deletionen/ large *NF1* deletions“ besonders viele osteolytische Läsionen pro Patienten aufweist. Die Gruppe „Deletion Typ 1“ weist sogar mit den wenigsten Patienten in der Gesamtsumme die meisten Einzelläsionen pro Patienten auf. Zwar war bei einem größeren Anteil der Patienten die Genetik noch nicht bekannt, diese Patienten wurden jedoch der Gruppe „unbekannt, untersucht aber keine Mutation gefunden“ zugeteilt. Und da es sich mit 95% bei der größten Gruppe von *NF1*-Mutationen um intragene non-synonymous mutations Mutationen (\*alte Nomenklatur intragenetische Mutation) (Pasmant et al. 2009) ist es wahrscheinlich, dass sich die unbekannt Fälle (keine Mutation gefunden) zu einem großen Teil auch auf diese Gruppe verteilen. Dies ist deshalb relevant, weil die meisten Patienten der Gruppe der unbekannt Mutationen (keine Mutation gefunden) nur „einfach-einzeln“ dokumentierte Läsionen pro Patienten aufweisen – also mit wenigen Ausnahmen nur eine verzeichnete Läsion pro Patienten. Dies ist ebenfalls mit der Gruppe der intragene non-synonymous mutations Mutationen vergleichbar.

Auch in der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen der genotypischen Voraussetzung durch die zugrundeliegende Mutation und die phänotypische Ausprägung anhand knöcherner Läsionen immer auffälliger (Well et al. 2020, Mautner et al. 2010). Dies bekräftigt ebenfalls die Erkenntnis, dass eine große genetische Veränderung im *NF1* Gen nicht nur mit einem schweren Phänotyp (Kehrer-Sawatzki et al. 2017, Pasmant et al. 2010), sondern auch mit der Schwere und Anzahl ossärer Veränderungen zu korrelieren scheint.

So lässt sich zusammenfassend herausstellen, dass Deletion-Patienten eine ausgeprägtere und schwerere Klinik sowie Phänotyp aufweisen als Patienten mit intragene non-synonymous mutations Mutationen oder anderen genetischen Veränderungen (Kehrer-Sawatzki et. al 2017) und sich dies ebenfalls auf das Auftreten von ossären Läsionen übertragen lässt.

### 6.2.6. Klassifikation und Differentialdiagnosen

Die Resultate dieser Arbeit zeigen, dass sich bei durchschnittlich 19% der NF1-Patienten ossäre Läsionen finden lassen. Umso relevanter ist anhand dieses Ergebnisses die Diskussion einer Klassifikation und differentialdiagnostische Evaluation dieses Befundes. In der Literatur finden sich allerdings geteilte Ergebnisse bezüglich des Auftretens von ossären Läsionen bei NF1-Patienten: Zum Beispiel stuft von Holt knöcherne Läsionen bei NF1-Patienten als Zufall ein (Holt 1987). Andere Autoren suggerieren, dass es sich bei den Patienten mit ossären Läsionen nicht um NF1, sondern das Jaffé-Campanacci Syndrom (JCS) (Mankin et al. 2009) handeln würde. Wobei dahingehend auch noch nicht klar ist, inwieweit das JCS eine Unterform der Neurofibromatose darstellt, da beide der Familie der RASopathien angehören (Jaffé 1959, Colby und Saul 2003).

Auf der anderen Seite wurde im Jahr 2019 eine Fallstudie von Gill et al. veröffentlicht, die eine Verbindung zwischen einer pathologischen Fraktur bei einem NF1-Patienten und einer knöchernen Läsion beschreibt. Diese Läsion wurde auf Grund ihrer Klinik als nicht-ossifizierendes Fibrom eingeteilt, eine Biopsie oder genetische Untersuchung erfolgte allerdings nicht (Gill et al. 2019). Des Weiteren beschrieb Erlemann et al. 1987 in einer Fallstudie mit 3 Neurofibromatose-Patienten multiple osteolytische Läsionen, die rein röntgenmorphologisch als multiple nicht-ossifizierende Knochenfibrome eingestuft wurden (Erlemann et al. 1987).

Mit einer Prävalenz von 18,91% bezüglich ossärer Läsionen bei NF1-Patienten in dieser Studie mit einem großen Kollektiv ist eine Häufigkeit gegeben, die die Dringlichkeit einer Klassifikation und differentialdiagnostischer Überlegungen widerspiegelt. Daher wurden die Lokalisationspräferenz, das röntgenmorphologische Erscheinungsbild im MRT und den Verlaufsbildern, das Wachstumsmuster, die retrospektiv betrachtete Klinik der Patienten, die zugrundeliegende Genetik und die neusten Erkenntnisse der Wissenschaft herangezogen um näherungsweise eine Grundlage zur Diskussion möglicher Differentialdiagnosen und näheren Einordnung der gefundenen lytischen Läsionen bei NF1-Patienten zu ermöglichen.

Im folgenden Abschnitt werden daher das NOF, die fibröse Dysplasie, die solitäre Knochenzyste und der Brown Tumor als ausgewählte und differenziert betrachtete, mögliche

radiologische Differentialdiagnosen als Grundlage für eine Klassifikation der lytischen Läsionen bei NF1-Patienten erörtert.

#### 6.2.6.1. Nicht-ossifizierende Knochenfibrome

Das nicht ossifizierende Knochenfibrom (NOF) und fibröse Kortikalisdefekte sind nicht-tumoröse Prozesse einer strukturellen Entwicklungsstörung des Knochens. Diese Form von ossären Läsionen ist pathophysiologisch durch das Vorkommen von fibrösem Gewebe – mit Fischgräten oder wirbelförmigen Aufbau – gekennzeichnet sowie durch eingelagerte, mehrkernige Riesenzellen, Schaumzellen, Cholesterolkristalle und Hämosiderinablagerungen (Bohndorf et al. 2017).

Diese knöchernen Läsionen werden häufig bei Kindern während des skeletalen Wachstums als Zufallsfund beobachtet (Erlemann et al. 1987). Das NOF stellt die mit einer Inzidenz von 2% die häufigste tumorähnliche Läsion und 10% aller benignen radiologischen Raumforderungen dar. Es ist zu 2/3 kniegelenksnahe lokalisiert, wobei das distale Femur die häufigste Lokalisation darstellt, gefolgt von der proximalen Tibia (Hörmann 2017). Radiologisch weist das NOF einen fibrösen Kortikalisdefekt und teils multiple, ovaluläre Osteolysen auf. Die allgemeine Wachstumsgeschwindigkeit ist niedrig und es kann sich spontan zurückbilden. Im MRT stellt sich das NOF in der T1-GeGewichtung isointens oder hypointens zur Muskulatur dar, in der T2-GeGewichtung isointens zur Muskulatur oder fokal bis weitgehend homogen sowie mäßig hyperintens (Erlemann und Jundt, 2016). Die meisten NOF bedürfen keiner Therapie und gehören somit zu den „*leave me alone* Läsionen“. Außerdem relevant ist, dass durch DNA-Sequenzierung von NOFs Baumhoer und Kollegen 2019 bei 48 von 59 Patienten (81,4%) sogenannte Hotspot-Mutationen im KRAS, FGR1 und *NF1* Gen nachweisen konnten. Dadurch werden NOFs als genetisch- bedingte Neoplasien durch veränderte MAP-Kinase-Signalwege verursacht (Baumhoer et al. 2019). Die Aktivierung des RAS-MAPK-Signalweges und die somit einhergehenden somatischen Mutationen finden sich bei einer Vielzahl von Tumorarten und Syndromen. Diese Gruppe von Hotspot-Mutationen wird kollektiv als RASopathien bezeichnet (Bovée und Hogendoorn 2019). Diese Ergebnisse ähneln also in signifikanter Weise der beschriebenen Pathophysiologie der NF1 (siehe Kapitel 2.2) (Wu et al. 1995, Kluwe et al. 2012, Kehrer-Sawatzki et al. 2017).

Dem derzeitigen Stand der Wissenschaft folgend und begründet in den Erkenntnissen dieser Arbeit, stellen sich diese untersuchten knöchernen Läsionen, dieser Kohorte von NF1-Patienten am ehesten als „*leave me alone, NOF-like Läsionen*“ dar. Diesem Phänomen

zugrundeliegenden, genetisch-biochemischen Ursachen, sind allerdings noch nicht abschließend geklärt und Gegenstand derzeitiger Forschung.

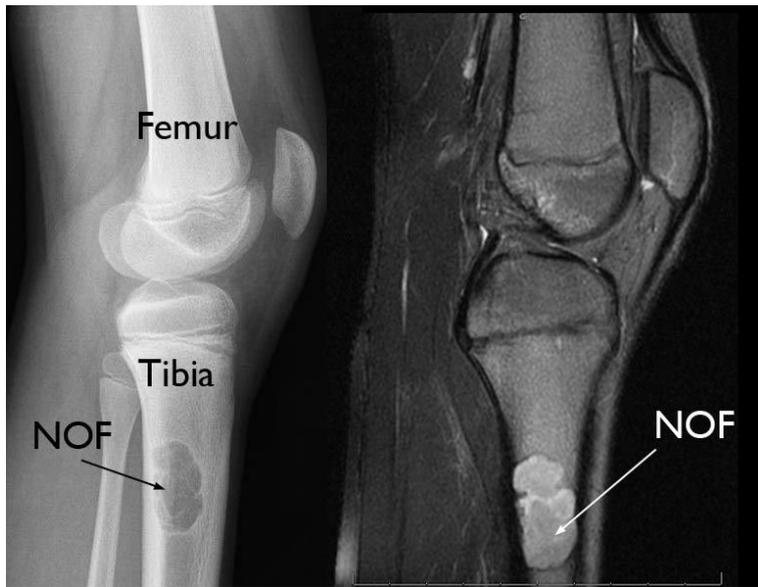


Abbildung 6.2 Links; Röntgen proximale Tibia mit NOF; rechts: MRT desselben NOF. (American Academy of Orthopaedic Surgeons 2021).

#### 6.2.6.2. Fibröse Dysplasie

Die fibröse Dysplasie (FD) ist eine nichttumoröse, benigne Erkrankung des Skeletts. Im Rahmen des Symptomkomplexes *McCune-Albright Syndrom (MAS)* können auch gehäuft endokrine Störungen auftreten (Erlemann et al. 1987). Die genaue Inzidenz der FD ist nicht bekannt (Freyschmidt et al. 2010). Primär sind das Femur, die Tibia (meta-/diaphysär) und das Becken gleichzeitig betroffen. Röntgenmorphologisch stellt sich die FD weitgehend als reine Osteolyse, durch fibröses Stroma ersetzt, dar (Erlemann et al. 1987). Der FD liegt eine Mosaikmutation im *GNAS*-Gen zugrunde, die einen dysregulierten *GaS*-Protein-Signalweg bedingt. Hierdurch können isoliert ossäre Läsionen oder in Verbindung mit überfunktionellen Endokrinopathien und *Café-au-lait*-Makula ein MAS auftreten (Hartly et al. 2019, Lietmann et al. 2007).



Abbildung 6.3 Fibröse Dysplasie proximales Femur, Röntgenbild (Reiser et al. 2007)

### 6.2.6.3. Juvenile Knochenzyste – Solitäre Knochenzyste

Die juvenile Knochenzyste oder solitäre Knochenzyste (SKZ) ist eine einkammerige Knochenzyste, die mit einer klaren, gelblichen Flüssigkeit gefüllt ist (Freyschmidt et al. 2011, Hoeffel et al. 1992). Der Ursprung der SKZ ist nicht bekannt (Freyschmidt et al. 2011). Meist wird sie nebenbefundlich oder im Rahmen einer pathologischen Fraktur diagnostiziert. Die SKZ befindet sich meist im Humerus, gefolgt vom proximalen Abschnitt des Femurs (Hoeffel et al. 1992). Sie liegt zu etwa 85% zentral im Knochen und stellt sich röntgenmorphologisch fast ausschließlich als ovale, langsam wachsende, osteolytisch-trabekulierte und lobulierte Läsion sklerotischem Randsaum dar (Freyschmidt et al. 2011). Im MRT zeigt sich die SKZ mit niedriger Signalintensität in T1, und sehr hoher Signalintensität in der T2-Gewichtung (Freyschmidt et al. 2011).



Abbildung 6.4 SKZ, proximaler Humerus, 12-jährige Patientin (Reiser et al. 2007).

#### 6.2.6.4. Osteitis fibrosa cystica

Die Osteitis fibrosa cystica oder Osteoklastoma (*Brown Tumor*) ist eine skelettale Manifestation von Hyperparathyreoidismus. Histologisch ist sie identisch mit Riesenzelltumoren und wird deshalb häufig nicht erkannt (Sanket et al. 2020). Pathophysiologisch verursacht die Serumerhöhung von Parathormonen die Mobilisierung von Osteoklasten, die den skelettalen Abbau von Calcium aus dem Knochen vorantreiben (Goltzman 2018). Der *Brown Tumor* stellt sich als gut definierte, osteolytische Läsion dar. Das Periost oder die Kompakta können ausgedünnt und vorgewölbt sein, sie werden jedoch nicht penetriert. Im MRT können sich die Läsionen als solide, zystisch oder gemischt darstellen. In der T2-Gewichtung sind die zystischen Komponenten meist hyperintens, in der T1-Gewichtung oftmals kompakt und septiert (Sanket et al. 2020).



Abbildung 6.5 Brown Tumor, Tibia proximal, rechts (Olvi und Santini-Araujo 2015).

Im vorangegangenen Abschnitt wurden diverse mögliche Differentialdiagnosen erörtert und einander in ausgewählter Form gegenübergestellt.

Aus den Erkenntnissen dieser Arbeit lässt sich im Zusammenhang mit der Klinik, der Genetik und den neusten wissenschaftlichen Ergebnissen (Gill et al. 2019) ableiten, dass das NOF als sogenannte „*leave me alone*“ oder *NOF-like Läsion* die wahrscheinlichste Differentialdiagnose der ossären Läsionen bei NF1-Patienten darstellt. Zusätzlich zu erwähnen ist, dass ein Zusammenhang von NOF, FD und MAS in Verbindung mit RASopathien in der Literatur diskutiert wird. Es bleibt dahingehend weiterhin die Frage offen, ob es sich um ein Syndrom/-Symptomkomplex oder isolierte genetische phänotypische Ausprägungen handelt (Hartly et al. 2019, Lietmann et al. 2007).

### **6.2.7. Limitationen der Arbeit**

Kurz zu erwähnen sind an dieser Stelle die Limitationen dieser Arbeit und zukünftige Anknüpfungspunkte für weitere Forschung. Obwohl diese retrospektive Beobachtungsstudie mit einem Patientenkollektiv von 333 Neurofibromatose 1 – Patienten einen umfassenden und einzigartigen Datensatz zur Verfügung stellt und die gewählte systematische, quantitativ-numerische und deskriptive Methodologie eine spezifische, replizierbare Beschreibung von ossären Läsionen auf Basis anerkannter internationaler Standards ermöglicht, hat diese Studie auch einige Limitationen. Da in dieser Arbeit GK-MRTs ausgewertet wurden, handelt es sich nicht um eine systemische Übersichtsarbeit von Röntgenbildern wie es typischerweise für eine

solche analytische Auswertung der Fall ist. Somit standen nur in Einzelfällen Röntgenbilder und histologische Ergebnisse zur Verfügung. Außerdem erfolgten die MRT-Aufnahmen sporadisch im Rahmen der Standarddiagnostik und Überwachung der zugrundeliegenden NF1 und nicht primär zur Identifizierung von ossären Läsionen. Da es sich zudem um eine retrospektive Studie handelt, können keine Rückschlüsse auf das erste Auftreten der ossären Läsionen gezogen werden. Diese Arbeit bietet eine erste Grundlage für die weiter Erforschung von knöchernen Läsionen bei NF1-Patienten und bieten hiernach folgenden Anknüpfungspunkte für mögliche Erklärungsmodelle zur weiteren Erforschung dieses Phänomens.

## **7. Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse**

Diese Studie beschäftigte sich mit der Frage der Prävalenz, klinischen Einordbarkeit, radiologischen Differentialdiagnosen und zugrundeliegenden Genetik von ossären Läsionen bei Neurofibromatose-Erkrankten. Ossäre Läsionen bei NF1-Patienten wurden bereits mehrfach in der Literatur beschrieben (Tinschert et al. 2000, Mankin et al. 2009, Ruggeri und Huson 2010). Allerdings existierte bisher keine systematische Übersichtsarbeit eines vergleichbaren Kollektivs wie dieser Hamburger NF1-Kohorte von 333 Patienten. Im Rahmen der Studie zeigte sich eine Prävalenz von ossären Läsionen von 18,91%, es wurden 1-7 Läsionen bei 63 von 333 Patienten dokumentiert. Darüber hinaus konnte eine klare Lokalisationspräferenz der Läsionen gezeigt werden: 78 von 127 Läsionen waren kniegelenksnah, dies entspricht einer signifikanten Prävalenz von 61,42%. Weiterführend war in den Verlauf GK-MRTs ein dynamisches Wachstumsmuster der Läsionen zu beobachten. Es zeigten sich sowohl Größenprogredienzen als auch Regressionen, bis hin zur kompletten Ossifikation einiger lytischen Läsionen. Im Median von 0,63 cm<sup>3</sup> zeigte sich eine Volumenzunahme im Mittel von 0,36 cm<sup>3</sup>. Statistisch konnte keine Regression oder signifikante Progression der Läsionen im Verlauf dargestellt werden. Außerdem konnte diese Arbeit zeigen, dass die dokumentierten Läsionen besonders häufig in der Altersgruppe der 10-20- und 20-30-Jährigen auftraten und somit im Wachstums- und Jugendalter der NF1-Patienten. Bezüglich einer klinischen Symptomatik fanden sich bei 10 von 63 Patienten mit Läsionen (15,8%) zuordbare Symptome (siehe Abbildung 5.28). Dies entspricht außerdem 3,6% von insgesamt 333 untersuchten Patienten. 53 von 63 Patienten (84,2%) zeigten keine eindeutige Klinik nach Aktenlage. Somit konnte keine signifikante pathologische Klinik in Bezug auf die gefundenen ossären Läsionen ermittelt werden. Ein weiteres, wichtiges Ergebnis dieser Studie ist, dass Patienten mit einer

Deletion-Mutation im Allgemeinen eine schwerere Klinik und Phänotyp aufweisen als Patienten mit intragene non-synonymous Mutation oder ohne Deletionen. So zeigten NF1 - Patienten mit Deletionen die größte Anzahl dokumentierter Läsionen pro Patienten mit bis zu 7 Läsionen. Die Resultate dieser Arbeit zeigen eine manifeste Assoziation einer schwereren klinischen Ausprägung von ossären Läsionen mit der zugrundeliegenden Mutation. Hinsichtlich einer radiologischen Differentialdiagnose der ossären Läsionen bei NF1-Patienten, lässt sich am ehesten das NOF als sogenannte „*leave me alone*“ oder *NOF-like Läsion* als wahrscheinlichste Differentialdiagnose herauszustellen.

### **7.1. Wie sind diese Ergebnisse zu bewerten und in der Literatur einzuordnen**

Osteolytische Läsionen sind mehrfach bei Patienten mit NF1 in der Literatur beschrieben worden. Sie werden oft als mögliche non-ossifizierende Fibrome (Fibroxsanthomas) (Crowford and Bagamery 1986) oder als lytische knöcherne Dysplasien eingestuft (Gill et al. 2019). Eine exakte orthopädisch-radiologische Definition existiert derzeit nicht. Diese ossären Läsionen werden häufig als Zufallsfund auffällig und bleiben klinisch meistens symptomlos. Sie erscheinen meist leicht expansiv, treten gehäuft metaphysär in langen Röhrenknochen auf und sind von einem Sklerosesaum und einer schmalen Transitionszone umgeben. In der radiologischen Literatur wird das Vorkommen von multiplen und bilateral symmetrisch vorliegenden NOFs in den distalen Extremitäten im Zusammenhang mit dem Verdacht auf eine Neurofibromatose-Erkrankung diskutiert (Crowford and Bagamery 1986). In dieser Studie wurde eine Prävalenz von ossären Läsionen von 18,91% verzeichnet, wobei 78 von 127 Läsionen (61, 42%) kniegelenksnah (distal-epiphysär / metaphysär / artikulär am Femur oder proximal-epiphysär / metaphysär / artikulär an der Tibia, proximal metaphysär an der Fibula) zu finden waren. Dieses Ergebnis spiegelt am ehesten den typischen Lokalisationsort einer *NOF-like Läsion* wider.

#### **7.1.1.1. Serum 25-Hydroxy-Level und Vitamin D3 Konzentration**

Es sind verschiedene Skelettanomalien bei NF1-Patienten bekannt. Dazu zählen lange Knochendysplasien mit oder ohne Pseudarthrose, Skoliose, Keilbeinflügeldysplasien, Knochenzysten einschließlich Cherubismus, nicht-ossifizierende Fibrome und knöcherne Riesenzellläsionen (Koczkowska et al. 2018). Zudem treten Osteopenie und Osteoporose häufiger und früher bei NF1-Patienten auf als in der Normalbevölkerung (Patel und Stacy 2012,

Tucker et al. 2009, Petramala et al. 2012, Armstrong et al. 2013). Die Pathogenese hinter ist noch nicht vollkommen verstanden. Allerdings konnten mehrere Studien zeigen, dass Menschen mit NF1 oft ein erniedrigtes Serum 25-Hydroxy-Level und Vitamin D3 Konzentration (25-OH D3) bei gleichzeitig erhöhten Parathormonen-Spiegeln im Serum aufweisen (Wilding et al. 2012, Heervä et al. 2012). Des Weiteren ist immer wieder eine erhöhte Knochenmatrix-Absorption in der Literatur zu finden (Lammert et al. 2006, Brunetti-Pierri et al. 2008). Diese Arbeit hat gezeigt, dass die dokumentierten Läsionen sich besonders gehäuft in der Altersgruppe der 10-20 und 20-30-Jährigen wiederfanden und somit im Wachstums- und Jugendalter der NF1-Patienten. Da es außerdem Hinweise in der Literatur auf eine veränderte Aktivität in der Funktion der Osteoblasten und Osteoklasten gibt, scheint es zu einer strukturellen Veränderung der Knochen von NF1-Betroffenen zu kommen (Seitz et al. 2010). In wissenschaftlichen Arbeiten konnte zudem gezeigt werden, dass durch eine ausreichende 25-OH D3 Substitution die Knochenmineralisation verbessert wurde (Kühnisch et al. 2014). Somit scheint neben einer strukturellen Veränderung auch ein veränderter Knochenmetabolismus bei NF1-Patienten vorzuliegen und für benigne lytische Läsionen ursächlich zu sein (Stevenson et al. 2011). Insbesondere bei NOF-like Läsionen tritt durch die sogenannte Hotspot-Mutationen im KRAS, FGR1 und NF1 Gen eine Überregulation des MAP-Kinase-Signalweges auf, was zu einem veränderten Knochenreifungsprozess führt (Baumhoer et al. 2019). In der Zusammenschau der Ergebnisse dieser Arbeit sprechen die Erkenntnisse somit für die Differentialdiagnose einer NOF-like Läsion bei den dokumentierten ossären Veränderungen dieser Studie.

Zu vermerken ist an dieser Stelle außerdem, dass aus den Patientenakten hervor ging, dass einige der 63 Patienten einen ausgeprägten und nachgewiesenen Vitamin D3-Mangel aufwiesen, der im Verlauf auch substituiert wurde. Im Speziellen sollte die Fragestellung in diesem Bereich, nach den Auswirkungen von Vitamin D3-Substitution, und ossären Läsionen bezüglich einer möglichen Regression näher untersucht werden. Es ergibt sich somit zwangsläufig die Frage, ob der nachgewiesenermaßen veränderte skelettale Metabolismus entsprechend einen Einfluss auf das Entstehen und oder das Wachstum-/Regression von ossären Läsionen, mit und ohne Substitution von D3 bei NF1-Patienten haben könnte. Eine weitere mögliche Ursache des erniedrigten Vitamin D3 im Serum wird in der veränderten Hautpigmentierung gesehen, die Folge einer Veränderung des Melatonins ist (Abdel-Wanis und Kawahara 2002). Erkenntnisse der aktuellen Forschung und aufbauend auf den dokumentierten knöchernen Läsionen dieser Arbeit, wäre dies ein sehr lohnender Anknüpfungspunkt für weitere

Forschungs-Fragen. Abschließend ist festzustellen, dass einige Studien die Ursache der skelettalen Dysplasien in einem veränderten Knochenmetabolismus begründet sehen (Stevenson et al. 2011 und Stevenson und Yang 2011). Dieser ist vermutlich auf den erhöhten Knochensubstanz-Umsatz durch die NF1 Mutation zurückzuführen. Und dieser verursacht in der Konsequenz ein erniedrigtes Vitamin D3 Serum Level (Seitz et al. 2010). Unter anderem werden in der Literatur die Entstehung von ossären Läsionen, wie NOF-like und benigne tumorähnliche Läsionen (Corsi et al. 2017) durch einen veränderten Knochenmetabolismus begründet (Seitz et al. 2011). Dieser sei zurückzuführen auf den veränderten RAS-MAPK Signalwege, welcher als ursächlich für das Vorkommen von benignen Knochen-Neoplasien, bei NF1 Mutationen angesehen wird (Corsi et al. 2017, Gross et al. 1989, Howletta et al. 1997, Erlemann et al. 1987, Bovée und Hogendoorn 2019). Es zeigte sich außerdem in durchgeführten Knochenbiopsien ein signifikant reduziertes trabekuläres Knochenvolumen, im Vergleich zu einem signifikant erhöhten Osteoidvolumen (unverkalkte Grundsubstanz des Knochens) und stark erhöhte Zahlen von Osteoblasten und Osteoklasten (Seitz et al. 2010 und Kühnisch et al. 2014). Ferner zeigten durchgeführte Analysen einen bedeutsam reduzierten Level von Calcium (Tucker et al. 2009). Aufgrund dieser Ergebnisse wurde eine Substitution mit Cholecalciferol bei NF1-Patienten durchgeführt, was zu einer erheblichen Verbesserung der Knochenmineralisierung führte. Diese Ergebnisse weisen auf einen maßgeblich veränderten Knochenmetabolismus hin (Stevenson und Yang 2011), der bei der Entstehung von skelettalen Manifestationen und knöchernen Defekten eine bedeutsame Rolle zu spielen scheint (Seitz et al. 2010).

#### **7.1.1.2. NF1-genetische Einflüsse**

Patienten mit Keimbahn-Typ-1-NF1-Mikrodeletionen zeigen häufig dysmorphe Gesichtsmerkmale, signifikante Verzögerung der kognitiven Entwicklung, große Hände und Füße, Hyperflexibilität der Gelenke und Muskelhypotonie. Solche Patienten weisen im Vergleich zu Patienten ohne große Deletionen signifikant mehr kardiovaskuläre Anomalien und eine erhöhte Anzahl subkutaner, plexiformer und spinaler Neurofibrome auf. Ferner tritt eine hohe Belastung mit internen Neurofibromen, die durch ein Tumolvolumen von >3000 ml gekennzeichnet sind, signifikant häufiger bei Nicht-Mosaik-NF1-Mikrodeletionspatienten auf. NF1-Mikrodeletionspatienten haben auch ein erhöhtes Risiko für maligne Tumoren der peripheren Nervenscheide (MPNSTs). Das lebenslange MPNST-Risiko liegt bei 16 bis 26% und ist damit höher als bei NF1-Patienten mit intragene non-synonymous NF1-Mutationen (8

bis 13%) (Kehrer-Sawatzki, et al. 2017). NF1-Mikrodeletionen stellen daher eine Hochrisikogruppe für die Entwicklung von aggressiven MPNST-Tumoren dar. NF1 Mikrodeletionen sind häufiger mit einem schweren klinischen Phänotyp assoziiert, der durch Merkmale gekennzeichnet ist, die bei Patienten mit intragene non-synonymous NF1-Mutationen überhaupt nicht (oder mit signifikant geringerer Häufigkeit) beobachtet wurden (Kehrer-Sawatzki, et al. 2017). Obwohl NF1-Mikrodeletionspatienten einen schwerwiegenderen klinischen Phänotyp wird ein gewisses Maß an Variabilität in Bezug auf die Ausprägung klinischer Symptome beobachtet. Bei Patienten mit *intragene mutations with unknown significance* NF1-Mutationen wurde vermutet, dass das Expressionsniveau des Wildtyp-NF1-Allels den klinischen Phänotyp beeinflusst, da bei gesunden Individuen eine verzerrte Allel-spezifische Expression des NF1-Gens beobachtet wurde (Hoffmeyer et 1995, Cowley et al., 1998, Jentarra et al., 2012, Natacci et al. 1999). Zudem zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit und aus der Literatur, dass *intragene mutations with unknown significance* (ehemals Missense-Mutationen) einen wichtigen Risikofaktor darstellen und maßgeblich verantwortlich für einen schweren Phänotyp bei NF1-Betroffenen sind (Koczkowska et al. 2018), nebst großen Deletionen bei NF1-Patienten (bis zu 1.5Mb) (Wu et al. 1995). Diese zeigen gehäuft eine frühzeitige, prägnante klinisch-phänotypische Ausprägung. Dennoch zeigen nicht alle NF1-Patienten mit großen Deletionen diese einheitliche Ausprägung (Cnossen et al. 1997). Dies spiegelt sich auch in der Anzahl der gefundenen Läsionen bei den Patienten wider.

Des Weiteren ist bei einer großen NF1-Deletion nur eine Kopie vorhanden, die den deletionsassoziierten Phänotyp erklären könnte (Kehrer-Sawatzki, et al. 2017). Es ist ferner bekannt, dass zu 95% intragene non-synonymous Mutationen bei NF1 vorliegen (Adam et al. 2019, Pasmant et al. 2009). Dies entspricht insofern den Erkenntnissen dieser Arbeit, da nach der Gruppe der „unbekannten“ Genetik (keine Mutation gefunden) – welche sich aufgrund der meist „einfach-einzelnen“ Läsionen vermutlich auch den intragene non-synonymous mutations zuordnen ließe – die Gruppe der intragene non-synonymous mutations die meisten Patienten aufweist.

Bezüglich der Pathophysiologie besteht letztlich weiterhin die Frage, inwiefern die NF1-Mutation auf die Ausbildung ossärer Läsionen einen Einfluss hat. Bovée und Hogenboom untersuchten 2019 die Auswirkungen auf das Vorkommen benigner Knochenneoplasien – speziell das NOF – durch eine Mutation, die den RAS-MAPK Signalweg aktiviert (wie bei NF1

beschrieben) (Crowford and Bagamery 1986, Gomes und Gomez 2019). In der Literatur werden auch außerhalb dieses Kontextes ossäre Läsionen, wie NOF-like Läsionen, mit NF1 in Verbindung gesetzt (Corsi et al. 2017). Zusätzlich wurde die Hypothese aufgestellt, dass es sich bei den ossären Läsionen um echte benigne, neoplastische Knochentumore handeln könnte, da die NOF an Größe zunehmen (siehe auch Abschnitt 7.1.2.), aber auch spontan in Remission gehen können. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit wider. So zeigten im Gegensatz zum Osteochondrom, welches im Jugendalter proliferiert und nach Abschluss der Pubertät im Wachstum stagniert, die dokumentierten ossären Läsionen dieser Arbeit ein über die Pubertät hinaus bestehendes, dynamisches Wachstumsmuster. Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass ein Bezug zwischen dem ersten Auftreten von ossären Läsionen, in Korrelation zum Knochenwachstum/-Jugendalter der NF1-Patienten zu bestehen scheint. Somit kann ein Link der endokrinen Beeinflussung dieser knöchernen Läsionen angenommen werden (Bovée und Hogendoorn 2019).

In dieser Studie wurde im Falle der Regression einer ossären Läsion ein fast „normaler“ Knochen beobachtet. Dies entspricht ähnlichen Entwicklungen in früheren Studien bezüglich des NOF. Dieses Phänomen spricht für die Hypothese, dass es sich ursächlich um eine genetische Mutation handeln könnte. Außerdem spiegelt sich diese Beobachtung auch in der dokumentierten Wachstumsdynamik der einzelnen Läsionen dieser Arbeit wider. Diese Dynamik wird im Falle einer NOF-like Läsion bei somatischen Mutationen, wie im Falle einer NF1 Mutation, auch in der derzeitigen Forschung angenommen. Somit wird das NOF als Neoplasie der Rasopathien-Tumoren-Familie angesehen und als gutartiger Knochentumor, basierend auf einer Mutation des RAS-MAPK Signalweges (Bovée und Hogendoorn 2019). Somit scheint das Phänomen des dynamischen Wachstums als auch der Größenregression, wie es in dieser Arbeit dokumentiert und ausgewertet wurde, dem Stand der derzeitigen Literatur folgend, sich bei den ossären Läsionen um ursächlich genetischen begründete Neoplasien der Rasopathie-Tumoren-Familie zu handeln, und dabei am ehesten um *NOF-like* Läsionen.

Darüber hinaus in dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Assoziation zwischen der phänotypisch bestehenden Schwere der klinischen Ausprägung, im Sinne der Anzahl und Größe der lytischen Läsionen und der zugrundeliegenden Genetik besteht. Eine enorme klinische Variabilität bei NF1-Patienten ist hinreichend bekannt. Die derzeitige Forschung befasst sich mit dieser ausgeprägten, noch wenig verstandenen Heterogenität. Der Fokus liegt hierbei auf allelischer Heterogenität, wobei bisher nur ansatzweise die Genotyp-Phänotyp

Interaktion verstanden ist (Kayes et al. 1994, Kehrer-Sawatzki et al. 2017, Tabata et al. 2020). Maßgeblich scheint eine flankierende DNA-Sequenz (oder deren Fehlen) (Rasmussen und Friedman 2000) den Phänotyp zu beeinflussen (Tongsgard et al. 1997). Easton und Kollegen beschrieben, dass es keine signifikanten Korrelationen zwischen den typischen NF1-Merkmalen und großer Deletionen gäbe. Dies weist darauf hin, dass die phänotypische Expression von NF1 größtenteils durch merkmalspezifische Loci bestimmt wird, die nicht mit dem NF1-Gen verknüpft seien (Easton et al. 1993).

Tongsgard und Kollegen beschreiben des Weiteren, dass nicht allein durch das Vorkommen einer schweren phänotypischen Ausprägung darauf geschlossen werden kann, dass es sich um eine große Deletion bei dem NF1-Patienten handeln würde (Tongsgard et al. 1997). Wu et al. zeigte in seiner genetischen Analyse des NF1-Gens außerdem eine große Vielfalt von Mutationen, einschließlich Chromosomenumlagerungen, Deletionen, Insertionen, Duplikationen und Punktmutationen (Wu et al. 1995). Und wie auch von Kayey et al. beschreiben, können Deletionen des gesamten Genes schwerste Manifestationen im Phänotyp auslösen (Kayes et al. 1994). Wu zeigte in seiner Analyse, dass NF1 Gendeletionen mit schweren Manifestationen verbunden sind (Wu et al. 1995 und Kayes et al. 1994). Diese Erkenntnisse aus der Literatur spiegeln sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit wider.

Bisher konnte vor allem die Genotyp-Phänotyp Korrelationen bei NF1-Patienten mit Mikrodeletionen gezeigt werden (Upadhyaya et al 2007). Patienten mit Mikrodeletionen zeigen spezifische dysmorphe Merkmale, die im Verdacht stehen, allein oder zusammen mit noch unbekanntem modifizierenden Genen das NF1-Gen potenzieren zu können. Upadhyaya und Kollegen legten 2007 dar, dass spezifische intragene Mutationen auch mit der Expression spezifischer klinischer Merkmale assoziiert sein können. Dabei liefert die Studie von Upadhyaya den ersten bestätigten molekularen Beweis, der die Rolle einer spezifischen 3-bp-Inframe-Deletion des NF1-Gens bei der Bestimmung eines bestimmten klinischen Phänotyps impliziert: das nahezu vollständige Fehlen der Entwicklung kutaner, subkutaner und oberflächlich plexiformer Neurofibrome (Upadhyaya et al. 2007).

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass es sich bei den häufigsten wiederkehrenden Mutationen der NF1 um große Deletionen handelt, die das NF1-Gen und seine flankierenden Regionen umfassen (NF1-Mikrodeletionen). Die Mehrzahl dieser Deletionen umfasst 1,4-Mb und ist mit dem Verlust von 14 proteinkodierenden Genen und vier microRNA-Genen verbunden (Bengesser 2015).

Die Gruppe der „Deletionen“ ist kleiner als die der intragene non-synonymous Mutationen, aber mit mehr vereinzelt Läsionen pro Patienten. Die Gruppe der Deletions Typ 1 Patienten hat insgesamt noch weniger Patienten in der Anzahl aber die meisten Einzelläsionen pro Patienten. Die Beobachtung, dass Deletions-Patienten eine schwerere Klinik und Phänotyp aufweisen als Patienten mit intragene non-synonymous Mutationen oder Nicht-Deletion-Patienten sind wie beschrieben in der Literatur auch wiederzufinden (Bengesser 2015, Cnossen et al. 1997). Somit kann auch diese Arbeit eine klare Assoziation einer schweren klinischen Ausprägung mit der zugrundeliegenden Mutation bestätigen.

Schlussendlich konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass ossäre Läsionen mit einer Prävalenz von 18,91% signifikant häufig bestehen und diese Läsionen nicht einer pathologischen Klinik zugeordnet werden konnten. Bezüglich der radiologischen Einordnung dieser Läsionen, den Erkenntnissen dieser Arbeit und dem derzeitigen Stand der Wissenschaft folgend, stellen sich die untersuchten knöchernen Läsionen am ehesten als „*leave me alone, NOF-like Läsionen*“ dar. Die zugrundeliegenden genetisch-biochemischen Ursachen dieser Läsionen sind allerdings noch nicht abschließend geklärt und Gegenstand derzeitiger Forschung. Außerdem konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass zwischen der phänotypisch bestehenden Schwere der klinischen Ausprägung, im Sinne der Anzahl und Größe der gefundenen lytischen Läsionen und der zugrundeliegenden Genetik eine Korrelation besteht.

Abschließend ist in Betracht zu ziehen, dass die ausgewerteten GK MRT Aufnahmen sporadisch im Rahmen der Standarddiagnostik und Überwachung der zugrundeliegenden NF1 und nicht primär zur Identifizierung von ossären Läsionen erfolgten. Außerdem war die ausgewertete Genetik nicht bei allen Patienten gegeben. Zudem gab es nur bei 47 von 63 NF1-Patienten Vergleichsbilder für die Verlaufsbeurteilung. Insofern muss diese Arbeit und die Auswertung der Ergebnisse in Bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens der ossären Läsionen kritisch betrachtet werden, da es sich um eine retrospektive Arbeit handelt. Diese Arbeit sollte einen ersten Ansatz einer systematischen Grundlagenforschung bezüglich der vorgestellten wissenschaftlichen Kernfragen darstellen und als Ausgangspunkt für weitere notwendige tiefgreifende Forschung in diesem Bereich dienen.

## 8. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 2.1 DEFINIERTEN KRITERIEN DES <i>NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH CONSENSUS STATEMENT</i> (FRANK UND SCHÖN 2017).	9
ABBILDUNG 2.2 <i>CAFÉ-AU-LAIT FLECKEN</i> (KHALIL ET AL. 2015),	10
ABBILDUNG 2.3 <i>SUBKUTANE NEUROFIBROME</i> (SALANDIN 2016).	10
ABBILDUNG 2.4 <i>MEETING DER AMERICAN ROETGEN SOCIETY</i> VON 2011, EINE ANTERIOR-POSTERIOR RÖNTGENAUFNAHME EINER PATIENTIN MIT NF1 UND MULTIPLN OSSÄREN LÄSIONEN (PATEL UND STACY 2012).	13
TABELLE 2.1 LOKALISATION DER EINZELNEN TUMORENTITÄTEN IN DEN SKELETTABSCHNITTEN NACH HÄUFIGKEIT GEORDNET (NACH MULDER) (REICHNINGER 2016).	14
ABBILDUNG 2.4 <i>MEETING DER AMERICAN ROETGEN SOCIETY</i> VON 2011, EINE ANTERIOR-POSTERIOR RÖNTGENAUFNAHME EINER PATIENTIN MIT NF1 UND MULTIPLN OSSÄREN LÄSIONEN (PATEL UND STACY 2012).	14
TABELLE 2.1 LOKALISATION DER EINZELNEN TUMORENTITÄTEN IN DEN SKELETTABSCHNITTEN NACH HÄUFIGKEIT GEORDNET (NACH MULDER) (REICHNINGER 2016).	15
ABBILDUNG 2.5 NF1, REZEPTOR-TYROSIN-KINASE (RTK) UND GEKOPPELTE G-PROTEIN-REZEPTOREN (AGARWAL ET AL. 2014).	18
ABBILDUNG 4.1 AO/OTA SYSTEM FÜR DIE NUMMERIERUNG DER ANATOMISCHEN LOKALISATION VON FRAKTUREN IN FOLGENDER EINTEILUNG (PROXIMAL = 1, DIAPHYSÄR = 2, DISTAL = 3)	24
ABBILDUNG 5.1 NF1-PATIENTEN MIT KNOCHENLÄSIONEN IN ABSOLUTEN WERTEN UND PROZENT DER GESAMTANZAHL (GESAMTANZAHL: N = 63); MEDIAN VON 5,5.	27
ABBILDUNG 5.2 ALTERSVERTEILUNG DER NF1-PATIENTEN (GESAMTANZAHL: N = 63) MIT SKELETTALEN LÄSIONEN, UNTERTEILT NACH GESCHLECHT (IM ALTERSINTERVALL VON 10 JAHREN)	28
ABBILDUNG 5.3 ÜBERSICHT: ANZAHL IN PROZENT DER LÄSIONEN PRO SKELETTREGION, NF1-PATIENTEN N=63, DAVON N=333 LÄSIONEN (KLEXIKON 2021).	29
ABBILDUNG 5.4 ÜBERSICHT ALLER PATIENTEN, MIT GEBURTSdatum, WEIBLICH/MÄNNLICH AUFSCHLÜSSLUNG, UND DAS datum DES LETZTEN GK MRTs (GESAMTANZAHL: N = 63). DIE EINZELNEN LÄSIONEN PRO PATIENTEN SIND AUFGESCHLÜSSELT, ANHAND IHRER ANZAHL, DER KÖRPERREGION UND FARBCODIERT NACH WACHSTUMSJAHREN (AUS LEGENDE ZU ENTNEHMEN).	31
ABBILDUNG 5.5 LAGE DER LÄSION IM KNOCHEN, AUSGEGLIEDERT NACH DER SPEZIFISCHEN LOKALISATION DER LÄSION PRO KNOCHENREGION UND LAGE. BLAU: HUMERUS, ORANGE: FEMUR, TÜRKIS: TIBIA, ROT: FIBULA, GRÜN: TALUS; (GESAMTANZAHL: N = 63).	33
ABBILDUNG 5.6 LAGE DER LÄSION IM KNOCHEN, AUSGEGLIEDERT NACH DER SPEZIFISCHEN LOKALISATION DER LÄSION. BLAU: HUMERUS, ORANGE: FEMUR, TÜRKIS: TIBIA, ROT: FIBULA, GRÜN: TALUS; (GESAMTANZAHL: N = 63).	34
ABBILDUNG 5.7 ÜBERSICHT FEMUR: LOKALISATION KNÖCHERNE LÄSIONEN	35
ABBILDUNG 5.8 ÜBERSICHT TIBIA: LOKALISATION KNÖCHERNE LÄSIONEN	35
ABBILDUNG 5.9 ÜBERSICHT HUMERUS: LOKALISATION KNÖCHERNE LÄSIONEN	36
ABBILDUNG 5.10 WEIBLICH 36 JAHRE, T1, MRT 2018, RECHTS PROXIMALER HUMERUS. T1 GEWICHTETES BILD; LÄSION STELLT SICH ISOINTENS BZW. HYPOINTENS ZUR MUSKULATUR UND KNOCHEN. DIE OVALULÄRE OSTEOLYSE STELLT SICH „WOLKIG“ UND LOBULIERT DAR. ZU BEOBACHTEN IST EIN FEINER SKLEROSESAUM, SKLEROTISCHER RANDSAUM. AUßERDEM EINE AUSGEDÜNNTE ABER EIGENTLICH NICHT ÜBERSCHRITTENE KOMPAKTA.	38
ABBILDUNG 5.11 WEIBLICH 14 JAHRE, T2 GK MRT, 2017, DISTALER FEMUR LINKS. HOMOGENE ISOINTENSE OVALÄRE OSTEOLYSE.	39
ABBILDUNG 5.12 PATIENT, MÄNNLICH NF1, 23 JAHRE, MRT GK, T1, ISO- UND HYPODENSE OSTEOLYSE, LINKER META- UND DIAPHYSÄRER DISTALES FEMUR LINKS, MIT RANDSTÄNDIGER (ORANGER PFEIL) UND MITTELSTÄNDIGER (BLAUER PFEIL) SKLEROSE/SKLEROSESAUM.	39
ABBILDUNG 5.13 PATIENTIN NF1, WEIBLICH 36 JAHRE, T1 MRT GK, 2018, PROXIMALER HUMERUS RECHTS; MRT T1 ZEIGT EINE EXZENTRISCHE GEOGRAPHISCHE ISO- BIS HYPOINTENSE OSTEOLYSE MIT RAND- UND MITTEL-STÄNDIGER SKLEROSE (LODWICK I-A).	40
ABBILDUNG 5.14 PATIENT NF1 MÄNNLICH, 51 JAHRE, MRT GK, T1, 2017, HYPODENSE OSTEOLYSE, LINKES PROXIMALES FEMUR, MITTEL- UND RANDSTÄNDIGE SKLEROSE.	40
ABBILDUNG 5.15 PATIENT, NF1, MÄNNLICH 23 JAHRE, GK MRT T1 2018, HYPO-ISODENSE OSTEOLYSE RECHTER UND LINKER DISTALE FEMORA MIT INTAKTER, ABER AUSGEDÜNNTER KORTIKALIS.	41
ABBILDUNG 5.16, BOXPLOT DER NF1-PATIENTEN NACH GENETISCHER CLUSTERVERTEILUNG, IN BEZUG AUF ALLE DOKUMENTIERTEN LÄSIONEN (GESAMTANZAHL: N = 127 LÄSIONEN), N = 63 PATIENTEN.	42
ABBILDUNG 5.17 GENETIK CLUSTER, PRO PATIENTEN AUFGESCHLÜSSELT NACH DER ANZAHL DER DOKUMENTIERTEN EINZELLÄSIONEN PRO PATIENT (GESAMTANZAHL: N = 63).	44

ABBILDUNG 5.18 VOLUMEN ALLER DOKUMENTIERTEN LÄSIONEN PRO PATIENTEN IN CM <sup>3</sup> ZUSAMMENGEFASST UND SORTIERT NACH KÖRPERREGION (GESAMTANZAHL: N = 63).	46
ABBILDUNG 5.19 VOLUMENDIFFERENZ DER LÄSIONEN 1-7 NACH PATIENTEN ID UND WACHSTUMSJAHREN (N = 63).	48
ABBILDUNG 5.21 PATIENT ID 44(A), 19 JAHRE, MRT GK T1, 2014, OSTEOLYSE (BLAUER PFEIL, HYPODENS) LINKS UND RECHTS FEMUR DISTAL, RECHTS ZU SEHENDE BILDUNG VON KNOCHENMATRIX (ORANGER PFEIL, ISODENS). ANZEICHEN FÜR BEGINNENDE VERKNÖCHERUNG DER OSSÄREN LÄSION.	50
ABBILDUNG 5.22 PATIENT ID 44(B), 21 JAHRE, MRT GK, T2, 2016, DEUTLICH VERKLEINERTE OSTEOLYSE (BLAUER PFEIL, HYPERDENS) LINKS UND RECHTE FEMUR DISTAL, RECHTS UND LINKS DEUTLICH VORANSCHREITENDE BILDUNG VON KNOCHENMATRIX (ORANGER PFEIL, EHER ISODENS). VORANSCHREITENDE VERKNÖCHERUNG DER OSSÄREN LÄSION.	51
ABBILDUNG 5.23 PATIENT ID 44(C), 23 JAHRE, MRT GK, T1, 2018, STARK VERSCHMÄLTERTE OSTEOLYSE (BLAUER PFEIL, HYPODENS), LINKES UND RECHTES FEMUR DISTAL, BEIDSEITIGE AUSBREITUNG VON VERKNÖCHERUNG UND RÜCKGANG DER OSTEOLYSE (ORANGER PFEIL, ISODENS).	51
ABBILDUNG 5.24 BOXPLOT MIT LÄSIONEN DER AKTUELLEN VOLUMEN CM <sup>3</sup> DER DOKUMENTIERTEN OSSÄREN LÄSIONEN, PRO KÖRPERREGION IN RELATION ZU DEN WACHSTUMSJAHREN, GEMESSEN ANHAND DES ERSTEN DOKUMENTIERTEN GK-MRT ZUM LETZTEN, AKTUELLEN GK MRT (GESAMTANZAHL: N = 47).	52
ABBILDUNG 5.25 BOXPLOT DIFFERENZ VOLUMEN PER KÖRPERREGION VON URSPRUNG ZU HEUTE, MIT DER DIFFERENZIERUNG DER WACHSTUMSJAHRE, DER EINZELNEN LÄSIONEN, BEZIEHUNGSWEISE DER ENTWICKLUNG DER DIFFERENZ DES VOLUMS IN CM <sup>3</sup> DER LÄSIONEN PRO KÖRPERREGION (GESAMTANZAHL: N = 47).	54
TABELLE 5.1 ÜBERSICHT ALLER LÄSIONEN (N = 127) HINSICHTLICH VOLUMENDYNAMIK PER KÖRPERREGION; DIE ANGEZEIGTEN WERTE ZEIGEN DIE VOLUMENPROGRESSION (ROT) ODER VOLUMENABNAHME (GRÜN) AN (GESAMTANZAHL: N = 63 PATIENTEN)...	57
ABBILDUNG 5.26 VOLUMENDIFFERENZ DER GEMESSENEN LÄSIONEN PRO JAHRE WACHSTUM, GEMESSEN UND DIFFERENZIERT AM ERSTEN GK MRT BILD (URSPRUNG) IN VOL. CM <sup>3</sup> ZUM AKTUELLEN GK MRT BILD IN VOL. CM <sup>3</sup> ; VORAUSGESETZT VERGLEICHSBILDER WAREN VORHANDEN (GESAMTANZAHL: N = 47).	58
TABELLE 5.2 ÜBERSICHT DER STATISTISCHEN WERTE VON ABBILDUNG 5.26.	59
TABELLE 5.3 TRENDLINIENMODELL UND MODELLFORMEL-BERECHNUNG	59
TABELLE 5.4 INDIVIDUELLE TRENDLINIE DER ABBILDUNG 5.26.	59
ABBILDUNG 5.27 VOLUMENDIFFERENZ TREND DER SUMME ALLER LÄSIONEN IN DER DIFFERENZ VOM URSPRUNG ZU HEUTE IN VOL. CM <sup>3</sup> , FÜR JEDEN INDIVIDUELLEN PATIENTEN. MEDIAN: 0,63. GRÖßTE OUTLIER: PATIENT 17 UND 44 (GESAMTANZAHL: N = 47).	60
ABBILDUNG 5.28 HÄUFIGKEIT VON SYMPTOMATISCHEN LÄSIONEN VON 63 PATIENTEN MIT KNÖCHERNEN LÄSIONEN, MIT SYMPTOMEN (ORANGE), OHNE SYMPTOME (BLAU) UND 270 PATIENTEN OHNE LÄSION (GESAMTANZAHL: N = 333).	61
ABBILDUNG 6.1 TYPISCHE LOKALISATIONPRÄFERENZEN VON KNÖCHERNEN TUMOREN, DES REIFEN UND DES UNREIFEN SKELETTS (BRUNNEMER ET AL. 2010).	67
ABBILDUNG 6.2 LINKS; RÖNTGEN PROXIMALE TIBIA MIT NOF, RECHTS MRT DESSELBEN NOF. (AMERICAN ACADEMY OF ORTHOPAEDIC SURGEONS 2021).	73
ABBILDUNG 6.3 FIBRÖSE DYSPLASIE PROXIMALES FEMUR, RÖNTGENBILD (REISER ET AL. 2007)	74
ABBILDUNG 6.4 SKZ, PROXIMALER HUMERUS, 12-JÄHRIGE PATIENTIN (REISER ET AL. 2007).	75
ABBILDUNG 6.5 BROWN TUMOR, TIBIA PROXIMAL, RECHTS (OLVI UND SANTINI-ARAUJO 2015).	76

## 9. Abkürzungsverzeichnis

AZK	Aneurysmatische Knochenzyste
CT	Computertomographie
FA	Facharzt
FD	Fibröse Dysplasie
GK MRT	Ganzkörper-Magnetresonanztomographie
GTPase	GTPase-aktivierende Proteine
IQR	Interquartile Range/ Interquartilsbereich
JCS	Jaffé-Campanacci Syndrom
MAS	McCune-Albright-Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
NAHR	Nicht-allelische homologe Rekombinationen
NF1	Neurofibromatose Typ 1
<i>NF1-Gen</i>	Neurofibromatose Typ 1 -Genmutation
NOF	Nicht-ossifizierendes Neurofibrom
PNF	Plexiformes Neurofibrom
RAS-MAPK	Ras/Raf/MAPK-Signalweg oder MAP-Kinase-Weg
RZT	Riesenzelltumor
SKZ	Solitäre oder juvenile Knochenzyste
T1	T1-GeGewichtung im MRT
T2	T2-GeGewichtung im MRT
25-OH-D3	25-Hydroxy-Vitamin-D3

## 10.Literaturverzeichnis

Abdel-Wanis, M. E., & Kawahara, N. (2002). The role of neurofibromin and melatonin in pathogenesis of pseudarthrosis after spinal fusion for neurofibromatous scoliosis. *Medical hypotheses*, 58(5), 395-398.

Abdel-Wanis, M. E., & Kawahara, N. (2003). Skeletal disorders associated with skin pigmentation: a role of melatonin? *Medical hypotheses*, 61(5-6), 640-642.

Abolmaali, N., Asmussen, M., & Buchner, M. (2014). *Praktische Röntgendiagnostik Orthopädie und Unfallchirurgie: Indikation, Einstelltechnik, Strahlenschutz*. Georg Thieme Verlag.

Adam, M. P., Ardinger, H. H., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Bean, L. J. H., Stephens, K., & Amemiya, A. Neurofibromatosis 1--GeneReviews®.

Agarwal, R., Liebe, S., Turski, M. L., Vidwans, S. J., Janku, F., Garrido-Laguna, I., ... & Subbiah, V. (2014). Targeted therapy for hereditary cancer syndromes: hereditary breast and ovarian cancer syndrome, Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and Li-Fraumeni syndrome. *Discovery medicine*, 18(101), 331-339.

Ahlawat, S., Fayad, L. M., Khan, M. S., Bredella, M. A., Harris, G. J., Evans, D. G., Farschtschi, S., Jacobs, M. A., Chhabra, A., Salamon, J. M., Wenzel, R., Mautner, V. F., Dombi, E., Cai, W., Plotkin, S. R., Blakeley, J. O., Whole Body MRI Committee for the REiNS International Collaboration, & REiNS International Collaboration Members 2016 (2016). Current whole-body MRI applications in the neurofibromatoses: NF1, NF2, and schwannomatosis. *Neurology*, 87(7 Suppl 1), S31–S39. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002929>.

Armstrong, L., Jett, K., Birch, P., Kendler, D. L., McKay, H., Tsang, E., ... & Friedman, J. M. (2013). The generalized bone phenotype in children with neurofibromatosis 1: a sibling matched case–control study. *American journal of medical genetics Part A*, 161(7), 1654-1661.

August, C. (2005). *Orthopädie und orthopädische Chirurgie: Tumoren, tumorähnliche Erkrankungen: 55 Tabellen/hrsg. von Winfried Winkelmann. Mit Beitr. von Chr. August.....* Georg Thieme Verlag.

Baumhoer, D., Kovac, M., Sperveslage, J., Ameline, B., Strobl, A. C., Krause, A., Trautmann, M., Wardelmann, E., Nathrath, M., Höller, S., Harges, J., Gosheger, G., Krieg, A. H., Vieth, V., Tirabosco,

R., Amary, F., Flanagan, A. M., & Hartmann, W. (2019a). Activating mutations in the MAP-kinase pathway define non-ossifying fibroma of bone. *The Journal of pathology*, 248(1), 116–122. <https://doi.org/10.1002/path.5216>

Baumhoer, D., Kovac, M., Sperveslage, J., Ameline, B., Strobl, A. C., Krause, A., ... & Harges, J. (2019b). Activating mutations in the MAP-kinase pathway define non-ossifying fibroma of bone. *The Journal of pathology*, 248(1), 116-122.

Bajenaru, M. L., Donahoe, J., Corral, T., Reilly, K. M., Brophy, S., Pellicer, A., & Gutmann, D. H. (2001). Neurofibromatosis 1 (NF1) heterozygosity results in a cell-autonomous growth advantage for astrocytes. *Glia*, 33(4), 314-323.

Bengesser, K. (2015). *Große Deletionen der NF1-Region: Analyse der Entstehungsmechanismen und der rekombinationsassoziierten Genkonversion* (Doctoral dissertation, Universität Ulm).

Brunetti-Pierri, N., Doty, S. B., Hicks, J., Phan, K., Mendoza-Londono, R., Blazo, M., ... & Phillips, W. A. (2008). Generalized metabolic bone disease in Neurofibromatosis type I. *Molecular genetics and metabolism*, 94(1), 105-111.

Brunnemer, U., Krettek, C., & Gösling, T. (2010). Behandlung gutartiger Knochentumoren. *OP-JOURNAL*, 26(03), 178-184.

Bohndorf, K., Imhof, H., Wörtler, K. (2017) Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke. Thieme Verlag, 4. Unveränderte Auflage.

Bonifazi, E. (2013). Non-ossifying fibroma of bone and ipsilateral hypermelanic nevus. An example of the relationship between skeletal and pigment abnormalities. *European Journal of Pediatric Dermatology*, 23(3).

Borzunov, D. Y., Chevardin, A. Y., & Mitrofanov, A. I. (2016). Management of congenital pseudarthrosis of the tibia with the Ilizarov method in a paediatric population: influence of aetiological factors. *International orthopaedics*, 40(2), 331-339.

Bovée, J. V., & Hogendoorn, P. C. (2019). Non-ossifying fibroma: A RAS-MAPK driven benign bone neoplasm. *The Journal of pathology*, 248(2), 127-130.

- Burnouf, D., Bichara, M., Dhalluin, C., Garcia, A., Janel-Bintz, R., Koffel-Schwartz, & Milhe, C. (1997). Induction of frameshift mutations at hotspot sequences by carcinogen adducts. In *Risk and Progression Factors in Carcinogenesis* (pp. 1-20). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Campanacci, M. (1999). Osteoid osteoma. In *Bone and soft tissue tumors* (pp. 391-414). Springer, Vienna.
- Carey, J. C., & Viskochil, D. H. (1999). Neurofibromatosis type 1: A model condition for the study of the molecular basis of variable expressivity in human disorders. *American journal of medical genetics*, *89*(1), 7-13.
- Castle, B., Baser, M. E., Huson, S. M., Cooper, D. N., & Upadhyaya, M. (2003). Evaluation of genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1. *Journal of medical genetics*, *40*(10), e109-e109.
- Cnossen, M. H., van der Est, M. N., Breuning, M. H., van Asperen, C. J., Breslau-Siderius, E. J., van der Ploeg, A. T., Niermeijer, M. F. (1997). Deletions spanning the neurofibromatosis type 1 gene: Implications for genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1?. *Human mutation*, *9*(5), 458-464.
- Crocombe, S., Mughal, M. Z., & Berry, J. L. (2004). Symptomatic vitamin D deficiency among non-Caucasian adolescents living in the United Kingdom. *Archives of disease in childhood*, *89*(2), 197-199.
- Crowe, F. W. (1964). Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofibromatosis. *Annals of internal medicine*, *61*(6), 1142-1143.
- Crawford Jr, A. H., & Bagamery, N. (1986). Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, *6*(1), 72-88.
- Crucis, A., Richer, W., Brugières, L., Bergeron, C., Marie-Cardine, A., Stephan, J. L., ... & Minard-Colin, V. (2015). Rhabdomyosarcomas in children with neurofibromatosis type I: a national historical cohort. *Pediatric blood & cancer*, *62*(10), 1733-1738.
- Cichowski, K., & Jacks, T. (2001). NF1 tumor suppressor gene function: narrowing the GAP. *Cell*, *104*(4), 593-604.

Colby, R. S., & Saul, R. A. (2003). Is Jaffé–Campanacci syndrome just a manifestation of neurofibromatosis type 1? *American Journal of Medical Genetics Part A*, 123(1), 60-63.

Cornelissen B, Kersemans V, Jans L, et al. Comparison between 1 T MRI and non-MRI based volumetry in inoculated tumours in mice. *Br J Radiol*. 2005;78(928):338-342. doi:10.1259/bjr/20260420.

Corsi, A., Remoli, C., Riminucci, M., Ippolito, E., & Dimitriou, J. (2017). A unique case of multiple non-ossifying fibromas with polyostotic monomelic distribution and aggressive clinical course. *Skeletal radiology*, 46(2), 233-236.

Cowley, G. S., Murthy, A. E., Parry, D. M., Schneider, G., Korf, B., Upadhyaya, M., ... & Gusella, J. F. (1998). Genetic variation in the 3' untranslated region of the neurofibromatosis 1 gene: application to unequal allelic expression. *Somatic cell and molecular genetics*, 24(2), 107-119.

DeClue, J. E., Papageorge, A. G., Fletcher, J. A., Diehl, S. R., Ratner, N., Vass, W. C., & Lowy, D. R. (1992). Abnormal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell*, 69(2), 265-273.

Dunning-Davies, B. M., & Parker, A. P. J. (2016). Annual review of children with neurofibromatosis type 1. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 101(2), 102-111.

Dienst, M., Schneider, G., Gruber, G., Konermann, W., Kirsch, C. M., & Duchow, J. (2005). Bildgebende Diagnostik. *Orthopädie und orthopädische Chirurgie: Knie: 67 Tabellen/hrsg. von Dieter Kohn. Mit Beitr. von F. Adam.....*, 83.

Diwakar, G., Zhang, D., Jiang, S., & Hornyak, T. J. (2008). Neurofibromin as a regulator of melanocyte development and differentiation. *Journal of cell science*, 121(2), 167-177.

Donovan, S., See, W., Bonifas, J., Stokoe, D., & Shannon, K. M. (2002). Hyperactivation of protein kinase B and ERK have discrete effects on survival, proliferation, and cytokine expression in Nf1-deficient myeloid cells. *Cancer cell*, 2(6), 507-514.

Easton, D. F., Ponder, M. A., Huson, S. M., & Ponder, B. A. (1993). An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *American journal of human genetics*, 53(2), 305.

Elefteriou, F., Kolanczyk, M., Schindeler, A., Viskochil, D. H., Hock, J. M., Schorry, E. K., ... & Carey, J. C. (2009). Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options. *American journal of medical genetics Part A*, 149(10), 2327-2338.

Elefteriou, F., Benson, M. D., Sowa, H., Starbuck, M., Liu, X., Ron, D., ... & Karsenty, G. (2006). ATF4 mediation of NF1 functions in osteoblast reveals a nutritional basis for congenital skeletal dysplasias. *Cell metabolism*, 4(6), 441-451.

Erlemann R. (2005) Tumorähnliche Läsionen. In: Stäbler A. (eds) Handbuch diagnostische Radiologie. Handbuch diagnostische Radiologie. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/3-540-26388-8\\_12](https://doi.org/10.1007/3-540-26388-8_12)

Erlemann, R., Fishedick, A. R., Edel, G., Peters, P. E., & Galanski, M. (1987). Neurofibromatose und multiple nicht-ossifizierende Knochenfibrome. In *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* (Vol. 147, No. 07, pp. 20-24). © Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York.

Erlemann, R., Jundt, G. (2016). Tumorähnliche Knochenläsionen. *Radiologe* 56, 507–519. <https://doi.org/10.1007/s00117-016-0113-y>

Erlemann, R., Reiser, M., Roessner, A., Wuismann, P., Peters, P. E., & Grundmann, E. (1987). Primäre Knochentumoren und tumorähnliche Läsionen der Wirbelsäule. In *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* (Vol. 147, No. 08, pp. 131-137). © Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York.

Evans, D. G., Bowers, N., Burkitt-Wright, E., Miles, E., Garg, S., Scott-Kitching, V., ... & Vassalo, G. (2016). Comprehensive RNA analysis of the NF1 gene in classically affected NF1 affected individuals meeting NIH criteria has high sensitivity and mutation negative testing is reassuring in isolated cases with pigmentary features only. *EBioMedicine*, 7, 212-220.

Farschtschi S, Mautner VF, McLean ACL, Schulz A, Friedrich RE, Rosahl SK. The Neurofibromatoses. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 May 15;117(20):354-360. doi: 10.3238/arztebl.2020.0354. PMID: 32657748; PMCID: PMC7373809.

Ferrell, R. E., Buetow, K. H., Darby, J. K., Eichner, J. E., Murray, J. C., Smith, R., Waziri, M., Huson, S., & Riccardi, V. M. (1987). Von Recklinghausen neurofibromatosis: a linkage study of candidate and

random marker genes. *Journal of medical genetics*, 24(9), 522–524.  
<https://doi.org/10.1136/jmg.24.9.522>

Ferner, R. E. (2011). Neurofibromatosis 1. In *Neurofibromatoses in clinical practice* (pp. 1-46). Springer, London.

Ferner, R. E., & Gutmann, D. H. (2013). Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 115, pp. 939-955). Elsevier.

Friedman, J. M. (1999). Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *American journal of medical genetics*, 89(1), 1-6.

Freyschmidt, J., Ostertag, H., & Jundt, G. K. (2003). Klinik, Radiologie, Pathologie. *Berlin, Heidelberg, New York, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio: Springer.*

Freyschmidt, J., Ostertag, H., & Jundt, G. (2010). Tumorähnliche Knochenläsionen („tumor-like lesions“). In *Knochtumoren mit Kiefertumoren* (pp. 739-944). Springer, Berlin, Heidelberg.

Freyschmidt, J., Ostertag, H., & Saure, D. (1981). Der fibröse metaphysäre Defekt (fibröser Kortikalisdefekt, nicht-ossifizierendes Knochenfibrom). In *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* (Vol. 134, No. 04, pp. 392-400). © Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York.

Freyschmidt, J., Ostertag, H., & Jundt, G. (2011). *Knochtumoren mit Kiefertumoren: Klinik-Radiologie-Pathologie*. Springer-Verlag.

Freyschmidt, J. (2016). Primäre und sekundäre Knochengeschwülste. In *Skeletterkrankungen* (pp. 525-673). Springer, Berlin, Heidelberg.

Fletcher, C. D. M., Bridge, J. A., Hogendoorn, P. C. W., & Mertens, F. (2013). Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone Classification of Tumours. World Health Organization: Geneva, Switzerland.

Fletcher, C. D., Bridge, J. A., Hogendoorn, P. C., & Mertens, F. (2003). WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. 2013. Lyon: IARC, 305-310.

Fletcher, C. D. M., Unni, K. K., & Mertens, F. (2002). Osteogenic tumours: WHO classification tumours of soft tissue and bone.

Fletcher, C. D., Unni, K. K., & Mertens, F. (Eds.). (2002). *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone* (Vol. 4). Iarc.

Garg, S., Green, J., Leadbitter, K., Emsley, R., Lehtonen, A., Evans, D. G., & Huson, S. M. (2013). Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder. *Pediatrics*, *132*(6), e1642-e1648.

Glerup, H., Mikkelsen, K., Poulsen, L., Hass, E., Overbeck, S., Andersen, H., ... & Eriksen, E. F. (2000). Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcified tissue international*, *66*(6), 419-424.

Gutmann, D. H., Aylsworth, A., Carey, J. C., Korf, B., Marks, J., Pyeritz, R. E., ... & Viskochil, D. (1997). The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *Jama*, *278*(1), 51-57.

Gutmann, D. H., Cole, J. L., Stone, W. J., Ponder, B. A., & Collins, F. S. (1994). Loss of neurofibromin in adrenal gland tumors from patients with neurofibromatosis type I. *Genes, Chromosomes and Cancer*, *10*(1), 55-58.

Gill, J. R., Nakhal, T. M. E., Park, S. M., & Chomicki, M. (2019). Pathological fracture of non-ossifying fibroma associated with neurofibromatosis type 1. *BMJ Case Reports CP*, *12*(7), e228170.

Gross, M. L., Soberman, N., & Dorfman, H. D. (1989). Multiple non-ossifying fibromas of long bones in a patient with neurofibromatosis (case report 556). *Skeletal Radiol*, *18*, 389.

Gomes, C. C., & Gomez, R. S. (2019). MAPK pathway-activating mutations drive giant cell lesions of the jaws and non-ossifying fibromas of bone. *The Journal of pathology*, *248*(1), 123-124.

Goltzman D. (2018). Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, *47*(4), 743–758. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.003>

Hagel, C., Zils, U., Peiper, M., Kluwe, L., Gotthard, S., Friedrich, R. E., ... & Mautner, V. F. (2007). Histopathology and clinical outcome of NF1-associated vs. sporadic malignant peripheral nerve sheath tumors. *Journal of neuro-oncology*, *82*(2), 187-192.

Hamers, S., & Freyschmidt, J. (2002). „Leave me alone lesions“ des Knochens-Teil 1. *Radiologie up2date*, 2(02), 189-218.

Hartley I, Zhadina M, Collins MT, Boyce AM. (2019). Fibrous Dysplasia of Bone and McCune-Albright Syndrome: A Bench to Bedside Review. *Calcif Tissue Int.*;104(5):517-529. doi: 10.1007/s00223-019-00550-z. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31037426; PMCID: PMC6541017.

Heervä, E., Peltonen, S., Svedström, E., Aro, H. T., Väänänen, K., & Peltonen, J. (2012). Osteoclasts derived from patients with neurofibromatosis 1 (NF1) display insensitivity to bisphosphonates in vitro. *Bone*, 50(3), 798-803.

Heervä, E., Leinonen, P., Kuorilehto, T., Peltonen, S., Pöyhönen, M., Väänänen, K., & Peltonen, J. (2013). Neurofibromatosis 1-related osteopenia often progresses to osteoporosis in 12 years. *Calcified tissue international*, 92(1), 23-27.

Hirbe, A. C., & Gutmann, D. H. (2014). Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *The Lancet Neurology*, 13(8), 834-843.

Hoffmeyer, S., Assum, G., Griesser, J., Kaufmann, D., Nurnberg, P., & Krone, W. (1995). On unequal allelic expression of the neurofibromin gene in neurofibromatosis type 1. *Human molecular genetics*, 4(8), 1267-1272.

Hoeffel, J. C., Metaizeau, J. P., Lascombes, P., Aymard, B., & Galloy, M. A. (1992). Cystic degeneration in non-ossifying fibroma. *European journal of pediatric surgery*, 2(06), 374-377.

Hörmann, D. E. (2017). *Inzidenz und Häufigkeitsverteilung von Knochentumoren: Statistische Auswertung epidemiologischer Daten des muskuloskelettalen Tumorzentrums des Klinikums rechts der Isar* (Doctoral dissertation, Technische Universität München).

Howlett, D. C., Farrugia, M. M., Ferner, R. E., & Rankin, S. C. (1998). Multiple lower limb non-ossifying fibromas in siblings with neurofibromatosis. *European journal of radiology*, 26(3), 280-283.

Hunt, J. C. Pugh DC. (1961). *Skeletal lesions in neurofibromatosis*. *Radio/ogy*, 76, 1-20.

Huson, S. M., & Hughes, R. A. C. (Eds.). (1994). *The neurofibromatoses: a pathogenetic and clinical overview*. Chapman & Hall Medical.

Huijbregts, S., & Jansen, A. (2017). Genetic disorders and neurobehavioural phenotypes. *Journal of Intellectual Disability Research*, 61(9), 819-822.

Hockett, C. W., Eelloo, J., Huson, S. M., Roberts, S. A., Berry, J. L., Chaloner, C., ... & Mughal, M. Z. (2013). Vitamin D status and muscle function in children with neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 13(1), 111-119.

Holt, J. F. (1978). 1977 Edward BD Neuhauser lecture: neurofibromatosis in children. *American Journal of Roentgenology*, 130(4), 615-639.

Hörmann, D. E. (2017). Inzidenz und Häufigkeitsverteilung von Knochentumoren: Statistische Auswertung epidemiologischer Daten des muskuloskelettalen Tumorzentrums des Klinikums rechts der Isar (Doctoral dissertation, Technische Universität München).

Jaffé, H. L. (1959). Tumors and tumorous conditions of the bones and joints. *Academic Medicine*, 34(1), 72.

Jeffreys, A. J., Kauppi, L., & Neumann, R. (2001). Intensely punctate meiotic recombination in the class II region of the major histocompatibility complex. *Nature genetics*, 29(2), 217-222.

Jentarra, G. M., Rice, S. G., Olfers, S., Rajan, C., Saffen, D. M., & Narayanan, V. (2012). Skewed allele-specific expression of the NF1 gene in normal subjects: a possible mechanism for phenotypic variability in neurofibromatosis type 1. *Journal of child neurology*, 27(6), 695-702.

Jundt G, Baumhoer D. (2014). Pathologische Begutachtung von Knochensarkomen [Pathological assessment of bone sarcomas]. *Unfallchirurg.;117(6):510-6*. German. doi: 10.1007/s00113-013-2472-4. PMID: 24903501.

Kaatsch, P., Spix, C., Schüz, J., Haas, O. A., Debatin, K. M., Fulda, S., ... & Poremba, C. (2005). Allgemeine pädiatrische Onkologie. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*, 420.

Kamand, A. A., Warzecha, J., Schneider, S., Daecke, W., & Meurer, A. (2011). Gutartige Knochentumoren. *Der Orthopäde*, 40(1), 99-113.

- Kayes, L. M., Burke, W., Riccardi, V. M., Bennett, R., Ehrlich, P., Rubenstein, A., & Stephens, K. (1994). Deletions spanning the neurofibromatosis 1 gene: identification and phenotype of five patients. *American journal of human genetics*, *54*(3), 424.
- Kehrer-Sawatzki, H., & Mautner, V. F. (2009). Klinik und Genetik der Neurofibromatose Typ 1. *medizinische genetik*, *21*(4), 519.
- Kehrer-Sawatzki, H., Mautner, V. F., & Cooper, D. N. (2017). Emerging genotype–phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. *Human genetics*, *136*(4), 349-376.
- Kurlemann, G. (2015). Neurokutane Syndrome bei Kindern und Jugendlichen. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*, 1-38.
- Kurth, A., & Lange, U. (Eds.). (2018). *Fachwissen Osteologie*. Elsevier Health Sciences.
- Kühnisch, J., Seto, J., Lange, C., Schrof, S., Stumpp, S., Kobus, K., ... & Emmerich, D. (2014). Multiscale, converging defects of macro-porosity, microstructure and matrix mineralization impact long bone fragility in NF1. *PloS one*, *9*(1), e86115.
- Kluwe, L., Friedrich, R. E., Korf, B., Fahsold, R., & Mautner, V. F. (2002). NF1 mutations in neurofibromatosis 1 patients with plexiform neurofibromas. *Human mutation*, *19*(3), 309-309.
- Kluwe, L., Nguyen, R., Vogt, J., Bengesser, K., Mussotter, T., Friedrich, R. E., Jett, K., Kehrer-Sawatzki, H., & Mautner, V. F. (2012). Internal tumor burden in neurofibromatosis Type I patients with large NF1 deletions. *Genes, chromosomes & cancer*, *51*(5), 447–451. <https://doi.org/10.1002/gcc.21931>
- Khalil, J., Afif, M., Elkacemi, H., Benoulaid, M., Kebdani, T., & Benjaafar, N. (2015). Breast cancer associated with neurofibromatosis type 1: a case series and review of the literature. *Journal of medical case reports*, *9*(1), 61.
- Koczkowska, M., Chen, Y., Callens, T., Gomes, A., Sharp, A., Johnson, S., ... & Becker, T. A. (2018). Genotype-phenotype correlation in NF1: evidence for a more severe phenotype associated with missense mutations affecting NF1 codons 844–848. *The American Journal of Human Genetics*, *102*(1), 69-87.

Krawczak, M., Ball, E. V., & Cooper, D. N. (1998). Neighboring-nucleotide effects on the rates of germline single-base-pair substitution in human genes. *The American Journal of Human Genetics*, 63(2), 474-488.

Ladhani, S., Srinivasan, L., Buchanan, C., & Allgrove, J. (2004). Presentation of vitamin D deficiency. *Archives of disease in childhood*, 89(8), 781-784.

Lammert, M., Friedman, J. M., Roth, H. J., Friedrich, R. E., Kluwe, L., Atkins, D., ... & Mautner, V. F. (2006). Vitamin D deficiency associated with number of neurofibromas in neurofibromatosis 1. *Journal of medical genetics*, 43(10), 810-813.

Le, L. Q., & Parada, L. F. (2007). Tumor microenvironment and neurofibromatosis type I: connecting the GAPs. *Oncogene*, 26(32), 4609.

Lehtonen, A., Howie, E., Trump, D., & Huson, S. M. (2013). Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 55(2), 111-125.

Lietman SA, Schwindinger WF, Levine MA. (2007). Genetic and molecular aspects of McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev. Suppl 4:380-5*. PMID: 17982384.

Ludwig, K., Heindel, W., Franzius, C., Sciuk, J., Schober, O., Lindner, N., & Bürger, H. (2005). Diagnostik bei Knochen-tumoren und tumorartigen Läsionen 1.2. 1 Radiologische Diagnostik von Knochentumoren und tumorähnlichen. *Orthopädie und orthopädische Chirurgie: Tumoren, tumorähnliche Erkrankungen: 55 Tabellen/hrsg. von Winfried Winkelmann*.

Madewell, J. E., Ragsdale, B. D., Sweet, D. E. (1981). Radiologic and pathologic analysis of solitary bone lesions. Part I: internal margins. *Radiologic Clinics of North America*, 19(4), 715-748.

Madanikia, S. A., Bergner, A., Ye, X., & Blakeley, J. O. N. (2012). Increased risk of breast cancer in women with NF1. *American journal of medical genetics Part A*, 158(12), 3056-3060.

Mandell, G. A., Dalinka, M. K., Coleman, B. G. (1979). Fibrous lesions in the lower extremities in neurofibromatosis. *American Journal of Roentgenology*, 133(6), 1135-1138.

Mancini, D., Singh, S., Ainsworth, P., & Rodenhiser, D. (1997). Constitutively Methylated Cp G Dinucleotides as Mutation Hot Spots in the Retinoblastoma Gene (RB1). *The American Journal of Human Genetics*, 61(1), 80-87.

Mankin, H. J., Trahan, C. A., Fondren, G., Mankin, C. J. (2009). Non-ossifying fibroma, fibrous cortical defect and Jaffé–Campanacci syndrome: a biologic and clinical review. *Musculoskeletal Surgery*, 93(1), 1-7.

Martin, G. A., Viskochil, D., Bollag, G., McCabe, P. C., Crosier, W. J., Haubruck, H., ... & Innis, M. A. (1990). The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell*, 63(4), 843-849.

Mautner, V. F., Kluwe, L., Friedrich, R. E., Roehl, A. C., Bammert, S., Högel, J., ... & Kehrer-Sawatzki, H. (2010). Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions. *Journal of medical genetics*, 47(9), 623-630.

McCaughan, J. A., Holloway, S. M., Davidson, R., & Lam, W. W. (2007). Further evidence of the increased risk for malignant peripheral nerve sheath tumour from a Scottish cohort of patients with neurofibromatosis type 1. *Journal of medical genetics*, 44(7), 463-466.

McCubrey, J. A., Steelman, L. S., Chappell, W. H., Abrams, S. L., Wong, E. W., Chang, F., ... & Stivala, F. (2007). Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1773(8), 1263-1284.

Meinberg, E. G., Agel, J., Roberts, C. S., Karam, M. D., & Kellam, J. F. (2018). Fracture and dislocation classification compendium—2018. *Journal of orthopaedic trauma*, 32, S1-S10.

Moser, R. P., Jr, Sweet, D. E., Haseman, D. B., & Madewell, J. E. (1987). Multiple skeletal fibroxanthomas: radiologic-pathologic correlation of 72 cases. *Skeletal radiology*, 16(5), 353–359. <https://doi.org/10.1007/BF00350960>.

Moschath, E. (2003). *Identifizierung und Analyse von Kandidatengenomen für den charakteristischen Phänotyp von Neurofibromatose Typ 1 Patienten mit großen Deletionen* (Doctoral dissertation, Universität Ulm).

Morris, S. M., Acosta, M. T., Garg, S., Green, J., Huson, S., Legius, E., ... & Weiss, L. A. (2016). Disease burden and symptom structure of autism in neurofibromatosis type 1: a study of the International NF1-ASD Consortium Team (INFACT). *JAMA psychiatry*, 73(12), 1276-1284.

Morris, S. M., Acosta, M. T., Garg, S., Green, J., Legius, E., Payne, J., ... & Constantino, J. N. (2017). Disease burden and symptom structure of autism in neurofibromatosis type 1: a study of the International NF1-ASD Consortium Team (INFACT). 20th SSBP International

Pride, N. A., & North, K. N. (2012). The cognitive profile of NF1 children: therapeutic implications. In *Neurofibromatosis Type 1* (pp. 55-69). Springer, Berlin, Heidelberg.

Mulder, JD., Schütte, HE., Kroon, HM., Taconis, WK. (1993) Radiological atlas of bone tumors. Amsterdam: Elsevier; 1993.

Natacci, F., Colapietro, P., Riva, P., Corrado, L., Rossi, L. N., Maninetti, M. M., ... & Larizza, L. (1999). Distribution and high frequency of novel alleles at NF1 polymorphic markers in the Italian population. *Molecular and cellular probes*, 13(6), 415-420.

Nguyen, R., Dombi, E., Widemann, B. C., Solomon, J., Fuensterer, C., Kluwe, L., ... & Mautner, V. F. (2012). Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet journal of rare diseases*, 7(1), 75.

Olvi L.G., Santini-Araujo E. (2015) "Brown Tumor" of Hyperparathyroidism. In: Santini-Araujo E., Kalil R., Bertoni F., Park YK. (eds) Tumors and Tumor-Like Lesions of Bone. Springer, London. [https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6578-1\\_59](https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6578-1_59).

Parsch, K., Haas, H. (2013). Die chirurgische Therapie des Osteosarkoms und Ewing-Sarkoms. *Fortschritte der Osteologie in Diagnostik und Therapie: Genetische Knochenerkrankungen Primäre Knochentumoren: Prothesenforschung Osteologia* 3, 146.

Pasmant, E., Sabbagh, A., Hanna, N., Masliah-Planchon, J., Jolly, E., Goussard, P., ... & Soufir, N. (2009). SPRED1 germline mutations caused a neurofibromatosis type 1 overlapping phenotype. *Journal of medical genetics*, 46(7), 425-430.

Pasmant, E., Sabbagh, A., Spurlock, G., Laurendeau, I., Grillo, E., Hamel, M. J., Martin, L., Barbarot, S., Leheup, B., Rodriguez, D., Lacombe, D., Dollfus, H., Pasquier, L., Isidor, B., Ferkal, S., Soulier, J., Sanson, M., Dieux-Coeslier, A., Bièche, I., Parfait, B., ... members of the NF France Network (2010).

NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Human mutation*, 31(6), E1506–E1518. <https://doi.org/10.1002/humu.21271>

Patel, N. B., & Stacy, G. S. (2012). Musculoskeletal manifestations of neurofibromatosis type 1. *American Journal of Roentgenology*, 199(1), W99-W106.

Pessis, R., Lantieri, L., Britto, J. A., Leguerinel, C., Wolkenstein, P., & Hivelin, M. (2015). Surgical care burden in orbito-temporal neurofibromatosis: Multiple procedures and surgical care duration analysis in 47 consecutive adult patients. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(8), 1684-1693.

Petramala, L., Giustini, S., Zinnamosca, L., Marinelli, C., Colangelo, L., Cilenti, G., ... & Letizia, C. (2012). Bone mineral metabolism in patients with neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen disease). *Archives of dermatological research*, 304(4), 325-331.

Rasmussen, S. A., & Friedman, J. M. (2000). NF1 gene and neurofibromatosis 1. *American journal of epidemiology*, 151(1), 33-40.

Reichinger, A. (2016). Radiologische Diagnostik von Knochentumoren. Humanmedizin; [Diplomarbeit, Graz Medical University.

Reiser M, Baur-Melnyk A, Glaser C. (2007). Juvenile Knochenzyste. In: Reiser M, Baur-Melnyk A, Glaser C, Hrsg. Pareto-Reihe Radiologie Bewegungsapparat. 1. Auflage. Stuttgart: Thieme; doi:10.1055/b-004-134435.

Reiser M, Baur-Melnyk A, Glaser C. (2007). Fibröse Dysplasie (Jaffé-Lichtenstein, Bewegungsapparat). In: Reiser M, Baur-Melnyk A, Glaser C, Hrsg. Pareto-Reihe Radiologie Bewegungsapparat. 1. Auflage. Stuttgart: Thieme; doi:10.1055/b-004-134435.

Rodenhiser, D. I., Andrews, J. D., Mancini, D. N., Jung, J. H., & Singh, S. M. (1997). Homonucleotide tracts, short repeats and CpG/CpNpG motifs are frequent sites for heterogeneous mutations in the neurofibromatosis type 1 (NF1) tumour-suppressor gene. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 373(2), 185-195.

Remotti, F., & Feldman, F. (2012). Nonneoplastic lesions that simulate primary tumors of bone. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 136(7), 772-788.

Riccardi V. M. (1981). Von Recklinghausen neurofibromatosis. *The New England journal of medicine*, 305(27), 1617–1627. <https://doi.org/10.1056/NEJM198112313052704>

Roehl, A. (2012). *Analysen zum Entstehungsmechanismus von Typ-2 NF1 Deletionen bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1* (Doctoral dissertation, Universität Ulm).

Roth, T. M., Petty, E. M., & Barald, K. F. (2008). The role of steroid hormones in the NF1 phenotype: focus on pregnancy. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146(12), 1624-1633.

Ruggieri, M., & Huson, S. M. (2001). The clinical and diagnostic implications mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology*, 56(11), 1433-1443.

Rubin, J. B., & Gutmann, D. H. (2005). Neurofibromatosis type 1—a model for nervous system tumour formation? *Nature Reviews Cancer*, 5(7), 557.

Schwartz, A. M., & Ramos, R. M. (1980). Neurofibromatosis and multiple nonossifying fibromas. *American Journal of Roentgenology*, 135(3), 617-619.

Seller, M. (2010). *Funktionelles MRT von Tumormausmodellen unter Therapie mit Cimetidin* (Doctoral dissertation).

Seidel, J., Mentzel, H. J., Eichhorn, A., Casten, A., Kauf, E., Herrmann, J., & Zintl, F. (2005). Neurofibromatose Typ 1 (NF1) im Kindes-und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 153(7), 664-671.

Seitz, S., Schnabel, C., Busse, B., Schmidt, H. U., Beil, F. T., Friedrich, R. E., ... & Amling, M. (2010). High bone turnover and accumulation of osteoid in patients with neurofibromatosis 1. *Osteoporosis international*, 21(1), 119-127.

Seminog, O. O., & Goldacre, M. J. (2015). Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1. *British journal of cancer*, 112(9), 1546.

Stäbler, A., & Freyschmidt, J. (Eds.). (2006). *Handbuch diagnostische Radiologie: Muskuloskelettales System 3*. Springer-Verlag.

Stevenson, D. A., Schwarz, E. L., Viskochil, D. H., Moyer-Mileur, L. J., Murray, M., Firth, S. D., ... & Pasquali, M. (2008). Evidence of increased bone resorption in neurofibromatosis type 1 using urinary pyridinium crosslink analysis. *Pediatric research*, 63(6), 697.

Stevenson, D. A., Viskochil, D. H., Carey, J. C., Sheng, X., Murray, M., Moyer-Mileur, L., ... & Bauer, S. (2011). Pediatric 25-hydroxyvitamin D concentrations in neurofibromatosis type 1. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 24(3-4), 169-174.

Stevenson, D. A., & Yang, F. C. (2011). The musculoskeletal phenotype of the RASopathies. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 157, No. 2, pp. 90-103). Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.

Steinmann, K. (2008). *Molekulare Charakterisierung von Typ-II-Deletionen bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1* (Doctoral dissertation, Universität Ulm).

Spyra, M. (2014). Tumorstammzellen aus malignen Nervenscheidentumoren bei Neurofibromatose Typ 1: Anreicherung und Charakterisierung.

Tabata, M. M., Li, S., Knight, P., Bakker, A., & Sarin, K. Y. (2020). Phenotypic heterogeneity of neurofibromatosis type 1 in a large international registry. *JCI insight*, 5(16), e136262. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.136262>.

Tang, Y., Marwaha, S., Rutkowski, J. L., Tennekoon, G. I., Phillips, P. C., & Field, J. (1998). A role for Pak protein kinases in Schwann cell transformation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(9), 5139-5144.

Teo, H. E., & Peh, W. C. (2004). Primary bone tumors of adulthood. *Cancer Imaging*, 4(2), 74.

Tonsgard, J. H., Yelavarthi, K. K., Cushner, S., Priscilla Short, M., & Lindgren, V. (1997). Do NF1 gene deletions result in a characteristic phenotype? *American journal of medical genetics*, 73(1), 80-86.

Tonsgard, J. H., Kwak, S. M., Short, M. P., & Dachman, A. H. (1998). CT imaging in adults with neurofibromatosis-1: frequent asymptomatic plexiform lesions. *Neurology*, 50(6), 1755-1760.

- Tucker, T., Friedman, J. M., Friedrich, R. E., Wenzel, R., Fünsterer, C., & Mautner, V. F. (2009). Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas. *Journal of medical genetics*, 46(2), 81-85.
- Tucker, T., Schnabel, C., Hartmann, M., Friedrich, R. E., Frieling, I., Kruse, H. P., ... & Friedman, J. M. (2009). Bone health and fracture rate in individuals with neurofibromatosis 1 (NF1). *Journal of medical genetics*, 46(4), 259-265.
- Tinschert, S., Naumann, I., Stegmann, E., Buske, A., Kaufmann, D., Thiel, G., & Jenne, D. E. (2000). Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *European Journal of Human Genetics*, 8(6), 455.
- Upadhyaya, M., Huson, S. M., Davies, M., Thomas, N., Chuzhanova, N., Giovannini, S., ... & Consoli, C. (2007). An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c. 2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *The American Journal of Human Genetics*, 80(1), 140-151.
- Upadhyaya, M., Ruggieri, M., Maynard, J., Osborn, M., Hartog, C., Mudd, S., ... & Krawczak, M. (1998). Gross deletions of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene are predominantly of maternal origin and commonly associated with a learning disability, dysmorphic features and developmental delay. *Human genetics*, 102(5), 591-597.
- von Eisenhart-Rothe, R., Toepfer, A., Salzmann, M., Schauwecker, J., Gollwitzer, H., & Rechl, H. (2011). Primär maligne Knochentumoren. *Der Orthopäde*, 40(12), 1121-1142.
- Waldt, S. (2011). Primäre und sekundäre Knochentumoren. In *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. Springer, Berlin, Heidelberg. pp. 1141-1169.
- Wang, X., Levin, A. M., Smolinski, S. E., Vigneau, F. D., Levin, N. K., & Tainsky, M. A. (2012). Breast cancer and other neoplasms in women with neurofibromatosis type 1: a retrospective review of cases in the Detroit metropolitan area. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 158(12), 3061-3064.
- Ward, K. A., Das, G., Berry, J. L., Roberts, S. A., Rawer, R., Adams, J. E., & Mughal, Z. (2009). Vitamin D status and muscle function in post-menarchal adolescent girls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(2), 559-563.

Well, L., Döbel, K., Farschtschi, S., Mautner, V., Adam, G., & Salamon, J. (2020, April). Genotyp-Phänotyp-Korrelation in Neurofibromatose Typ 1: Die vollständige Deletion des NF1-Gens (Typ 1) führt zu hoher Tumorlast und erhöhtem Tumorwachstum in Betroffenen. In *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* (Vol. 192, No. S 01, pp. WISS-5). © Georg Thieme Verlag KG.

Weiss, B., Bollag, G., & Shannon, K. (1999). Hyperactive Ras as a therapeutic target in neurofibromatosis type 1. *American journal of medical genetics*, 89(1), 14-22.

Wilding, A., Ingham, S. L., Lalloo, F., Clancy, T., Huson, S. M., Moran, A., & Evans, D. G. (2012). Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study. *Journal of medical genetics*, 49(4), 264-269.

Wörtler, K. (2007). Periostreaktionen: Ätiologie, radiologische Klassifikation und Differenzialdiagnose. *Radiologie up2date*, 7(04), 303-318.

Wu, B. L., Austin, M. A., Schneider, G. H., Boles, R. G., & Korf, B. R. (1995). Deletion of the entire NF1 gene detected by FISH: four deletion patients associated with severe manifestations. *American journal of medical genetics*, 59(4), 528-535.

Xu, G., Lin, B., Tanaka, K., Dunn, D., Wood, D., Gesteland, R., ... & Tamanoi, F. (1990). The catalytic domain of the neurofibromatosis type 1 gene product stimulates ras GTPase and complements ira mutants of *S. cerevisiae*. *Cell*, 63(4), 835-841.

Yang, F. C., Ingram, D. A., Chen, S., Zhu, Y., Yuan, J., Li, X., ... & Zhang, S. (2008). Nf1-dependent tumors require a microenvironment containing Nf1+/- and c-kit-dependent bone marrow. *Cell*, 135(3), 437-448.

#### **Internetquellen:**

Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 Oct 2 [Updated 2019 Jun 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>> (zuletzt eingesehen am 01.03.2021)

Frank, J., & Schön, M. P. (2017). Seltene Erkrankungen Teil 3: Seltene genetische Erkrankungen der Haut. <<https://www.aekn.de/fortbildung/aktuelle-themen/seltene-erkrankungen-teil-3-neurofibromatose-typ-1/>> (zuletzt eingesehen am 01.03.2021).

Klexikon, „Zeichnung eines menschlichen Skeletts“, <<https://klexikon.zum.de/wiki/Skelett>> (zuletzt eingesehen am 01.03.2021).

Sanket T. und Radswiki et al. (2020). Brown Tumor, Radiopaedia. <<https://radiopaedia.org/articles/brown-tumour>> (zuletzt eingesehen am 02.03.2021).

Salandin, M, (2016) *Neurofibromatose Typ 1 (NF1), Dienst für Kinder und Jugendneurologie und Neurorehabilitation Bozen*. <<https://neurofibromatose.bz.it/neurofibromatose-typ-1-nf1/>> (zuletzt eingesehen am 01.03.2021).

American Academy of Orthopaedic Surgeons (2021) OrthoInfo, *Diseases & Conditions Nonossifying Fibroma*. <<https://orthoinfo.aaos.org/en/diseases--conditions/nonossifying-fibroma>> (zuletzt eingesehen 2.03.2021).

### **Leitlinien:**

S1-Leitlinie 025/004: Nephroblastom (Wilms-Tumor) aktueller Stand: Juni 2016

<[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-0041\\_S1\\_Nephroblastom\\_Wilms-Tumor\\_2016-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0041_S1_Nephroblastom_Wilms-Tumor_2016-06.pdf)>

## 11.Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Außerdem möchte ich Prof. Dr. Niemeyer, Prof. Dr. Mautner und seinem Team meinen Dank aussprechen (insbesondere auch Frau Mautner, Frau Eick und Frau Fokken), für ihren tatkräftigen Beistand im Rahmen meiner Promotionsarbeit und Ihrer initialen Idee, Gedanken und Bemühungen für diese Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Johannes Salamon und Dr. Maciej Simon für die ausgezeichnete Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Sie haben mich auf meinem Weg mit Rat, Anregungen und produktiven Gesprächen stets aktiv begleitet und ohne Sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Auch möchte ich Frau Dr. Lan Kluwe meinen Dank aussprechen, die mich auf meinem Weg mit Anregungen und produktiven Gesprächen begleitet hat.

Für den Zugang zu diesem einzigartigen Hamburger Nf1 Kollektiv möchte ich Prof. Dr. Mautner und der Ambulanz für Neurofibromatose meinen Dank ausdrücken.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich zudem Dr. Marcus Meyer meinen Dank äußern, der meine Arbeit durch seine hervorragende Unterstützung und Bemühungen maßgeblich mitgeprägt hat.

Meinen Eltern und Freunden, insbesondere Nora, Mona, Marta und Franziska danke ich für ihre Geduld, Ermutigungen, Korrekturen, und guten Zuspruch während des Studiums und beim anfertigen dieser Dissertation.

## **12.Lebenslauf**

**Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.**

### **13.Eidesstattliche Erklärung**

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

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

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

Unterschrift:

A handwritten signature in dark ink, consisting of a large, stylized initial 'R' followed by a long horizontal stroke.