

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2021 · 14:20–28  
<https://doi.org/10.1007/s41969-021-00128-x>  
 Angenommen: 22. Januar 2021  
 Online publiziert: 4. März 2021  
 © Der/die Autor(en) 2021



Alicia-Christina Baumgartner · Amedeo A. Azizi

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

# Neurofibromatose Typ 1 – State of the art

## Betreuung und Unterstützung für Betroffene aller Altersgruppen

### Einführung

Bei allen drei NF-Typen handelt es sich um sehr seltene, angeborene Erkrankungen, die autosomal dominant vererbt werden und Tumorprädispositionssyndrome darstellen. Neurofibromatose Typ 1 (NF1; Morbus Recklinghausen) ist die häufigste Form der NF, während NF2 und Schwannomatose seltener zu beobachten sind. Während die NF1 mit der seltenen NF2 v. a. den Namen teilt, gibt es klare Überlappungen zwischen NF2 und Schwannomatose [1, 3]. So ist in der klinischen Praxis die Differenzialdiagnose der Neurofibromatose häufig eine große Herausforderung. Der vorliegende Artikel soll als Hilfestellung dienen, die NF1 als häufigste Form der NF frühzeitig zu erkennen und Betroffene bestmöglich zu begleiten (■ **Infobox 1**).

### Genetische Grundlagen

Die Häufigkeit von NF1 wird auf 1:2500–1:3000 geschätzt, während NF2 mit einer Häufigkeit von 1:30.000 und Schwannomatose [7] mit einer Häufigkeit von (1:60.000) noch seltenere Erkrankungen darstellen [2].

NF1, vormalig als Morbus Recklinghausen bezeichnet, benannt nach dem deutschen Pathologen Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833–1910), der diese Erkrankung erstmals 1881 beschrieben hat, ist eine erbliche Erkrankung der Haut und des Nervensystems. Hervorgerufen wird NF1 durch pathogene Varianten (Mutationen oder Deletionen) im *NF1*-Gen, das Neu-

rofibromin kodiert [2]. Bei Letzterem handelt es sich um ein Protein, das in vielen Geweben exprimiert wird und als Tumorsuppressor fungiert, in dem es aktiviertes RAS dephosphoryliert und so inaktiviert [4].

Krankhaftes Neurofibromin kann seine Funktion nicht mehr ausüben, sodass es bei einem Verlust des gesunden *NF1*-Allels durch ein uneingeschränktes Wachstum zur Tumorbildung in den entsprechenden Geweben kommen kann. So entstehen bei den Betroffenen im Laufe ihres Lebens zumeist gutartige Tumoren auf oder unter der Haut, ebenso im peripheren und zentralen Nervensystem. NF1 kann aber, wie in Folge angeführt, ebenso eine Reihe anderer Gewebe und Körperfunktionen betreffen [2, 4].

■ Ca. 50 % der Betroffenen haben die pathogene *NF1*-Variante aufgrund einer „de novo“- (Spontan-) Mutation in der Ei- oder Samenzelle eines gesunden Elternteils [5].

- Ca. 50 % der Betroffenen haben die fehlerhafte *NF1*-Variante von einem Elternteil geerbt.
- Für Kinder von TrägerInnen pathogener *NF1*-Varianten besteht eine 50 %ige Wahrscheinlichkeit, diese pathogene *NF1*-Variante zu erben.

Bislang sind mehr als 1000 pathogene *NF1*-Varianten bekannt, wobei Einzelnukleotidsubstitutionen, Mikrodeletionen ebenso wie Splice-Varianten oder auch Mosaiken in der Fachliteratur beschrieben wurden ([4]; ■ **Infobox 2**).

Die für die pathogenen Varianten notwendigen verschiedenen Nachweisverfahren (Sequenzierung von Exons und Introns, Verfahren zur Detektion von Deletionen und Duplikationen oder zytogenetische Methoden), die Existenz von Pseudogenen und der Umstand, dass die pathogenen Varianten über das ganze Gen verteilt sind, machen die Genoty-

#### Infobox 1 NF – grundlegende Informationen

- NF1, NF2 und Schwannomatose sind angeboren und liegen damit von Geburt an vor.
- Während NF1 meist bereit ab dem Kindesalter symptomatisch wird, können erste Symptome bei NF2 und Schwannomatose erst Jahre bis Jahrzehnte später auftreten.
- NF1, NF2 und Schwannomatose sind seltene Erkrankungen, die zur Gruppe der Tumorprädispositionssyndrome zählen.
- Die Erkrankungen werden autosomal dominant vererbt, können jedoch auch spontan auftreten.

#### Infobox 2

- Bei Verdacht auf NF1 sollte eine *NF1*-Genotypisierung in Betracht gezogen werden [3]. Weiters bei
- PatientInnen mit unvollständiger Penetranz der Symptomatik,
  - Kindern mit einem schwerwiegenden Tumor (z. B. Optikus-Gliom),
  - positiver Familienanamnese in Kombination mit unklarer Symptomatik,
  - Verdacht auf NF1-Sonderformen wie NF1-Mosaik [6]
  - Differenzialdiagnose zu anderen genetischen Syndromen mit überlappender Symptomatik.

Erkrankung	Gen	Chr	Genprodukt	Mutation	ORPHA	OMIM
NF1	<i>Neurofibromin 1 NF1</i>	17q11.2	Neurofibromin	Keimbahn [5]	636	162.200
NF2	<i>Neurofibromin 2 NF2</i>	22q12.2	Merlin, Schwannomin, Neurofibromin 2	Keimbahn	637	101.000
Schwannomatose	<i>SMARCB1<sup>a</sup></i> <i>LZTR1<sup>a</sup></i> <i>NF2</i>	22q11 22q12.2	SMARCB1 LZTR1 Merlin	Abfolge von Keimbahn- + somatischen Mutationen	9.3921	162.260

Chr Chromosom-Genlokus

<sup>a</sup>Nicht selten im Mosaik; nicht alle Fälle von Schwannomatose sind durch diese beiden Gene erklärbar; für die Schwannomentstehung ist zusätzlich eine somatische NF2-Mutation nötig

pisierung daher durchaus aufwändig (Tab. 1; [5]).

## Klinische Merkmale von NF1

### Hautmanifestationen

Neben den namensgebenden Neurofibromen sind es die *Café-au-lait-Flecken* (*Café-au-lait Maculae*, CALMs), die zu den häufigsten Manifestationen der NF1 zählen [3, 7]. Café-au-lait-Flecken sind gewöhnlich bereits von Geburt an oder in den ersten Lebensmonaten zu beobachten und helfen daher, NF1 frühzeitig zu diagnostizieren. Es handelt sich um flache, pigmentierte Flecken auf der Haut, die dunkler sind als die gewöhnliche Hautfarbe der entsprechenden Person. Bei Vorhandensein von sechs oder mehr großen (> 0,5 cm) Café-au-lait-Flecken liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine NF1 vor (siehe unten, Diagnosekriterien) [7].

Café-au-lait-Flecken (CALMs) sind medizinisch völlig harmlos, wenngleich manchmal psychisch belastend. Es besteht kein Zusammenhang zwischen deren Anzahl und dem Schweregrad der NF1. Die Anzahl der Café-au-lait-Flecken, die eine Person mit NF1 hat, kann sich in der Kindheit und gelegentlich auch noch im Laufe des Lebens erhöhen.

Sommersprossenartige Hyperpigmentierungen in Hautfalten, sogenanntes „Freckling“, findet sich insbesondere axillär und inguinal. Freckling wird meist im Vorschul- bis Schulalter wahrgenommen [7] und gilt als ein weiteres

Diagnosemerkmal für NF1. Wie die CALMs ist auch Freckling harmlos.

Fast alle Menschen mit NF1 entwickeln im Laufe ihres Lebens benigne periphere Nerventumoren, welche als *Neurofibrome* bezeichnet werden [7]. *Kutane Neurofibrome* beginnen meist im Pubertätsalter zu wachsen und nehmen im Alter weiter an Größe und Anzahl zu. Kutane Neurofibrome sind mit keinem erhöhten Entartungsrisiko vergesellschaftet, können jedoch zu Pruritus (vor allem im Bereich mechanischer Reizung, z. B. Fußsohle, Gürtelschnalle, etc.) und kosmetischen Beschwerden führen. Die Anzahl an Neurofibromen variiert individuell sehr stark, und der Krankheitsverlauf lässt sich daraus nicht vorhersagen. Stellen viele und große Neurofibrome ein ästhetisches Problem dar, können sie mittels (laser-)chirurgischer Verfahren entfernt werden. Rezente Studien haben gezeigt, dass ein Großteil von Neurofibromen Progesteronrezeptoren exprimiert [7]. Es gibt jedoch keine Anhaltspunkte dafür, dass Kontrazeptiva zur Formation von Neurofibromen beitragen.

*Plexiforme Neurofibrome* sind Tumoren, die sich entlang größerer Nervencheiden bilden und unter der Hautoberfläche oder in tieferen Körperregionen zu einem größeren Volumen anwachsen [7]. Sie können sich bereits ab Geburt überall im Körper manifestieren und wachsen in gesundes Körpergewebe ein. Durch ihr expansives Wachstum können sie andere Organe bedrohen, z. B. die Atemwege oder einen Ureter einengen oder verlegen. Neben körperlichen Symptomen können plexiforme Neuro-

fibrome aufgrund einer möglichen nach außen sichtbaren körperlichen Entstellung nicht selten auch eine große psychische Belastung darstellen. Da plexiforme Neurofibrome ein Entartungsrisiko von etwa 10% aufweisen [3], müssen deren plötzliches schnelles Wachstum (auch einzelner Knoten innerhalb des plexiformen Neurofibroms), anhaltende Schmerzen oder eine neu aufgetretene neurologische Symptomatik im Versorgungsgebiet der betroffenen Nerven umgehend abgeklärt werden, da dies Hinweise für Malignität sein können.

Zu weiteren möglichen Hautmanifestationen von NF1 zählen *Hypopigmentierungen* und *Naevus anemicus*. Benigne, gelb-orange Papeln, sog. *juvenile Xantho-granulome*, treten bei ca. 1% von Kindern mit NF1 auf. Weiters ist eine Assoziation von NF1 mit *Glomustumoren* [7] bekannt. Hierbei handelt es sich um kleine dermale, von einer Kapsel umgebene arteriovenöse Anastomosen, welche am häufigsten unter den Fingernägeln auftreten und zu starken lokalen Schmerzen und Berührungsempfindlichkeit führen können ([7]; Infobox 3).

### Neurologische Dysfunktion (motorisch oder sensorisch)

NF1-Betroffene besitzen ein erhöhtes Risiko für motorische oder sensorische Dysfunktionen, Neuropathien und Pruritus. Regelmäßige neurologische Untersuchungen, zumindest einmal jährlich, sind daher indiziert.

### ZNS-Tumoren

NF1 ist mit einem erhöhten Risiko für Gliome, vor allem Tumoren der Sehbahn („optic pathway glioma“, OPGs), insbesondere *Optikusgliome*, aber auch höhergradige Hirntumoren (Glioblastome), vergesellschaftet [3, 7].

Bei 10–20% der NF1-PatientInnen kommt es zum Auftreten von *niedriggradigen Gliomen*, die aber in den meisten Fällen asymptomatisch bleiben. Manchmal kann es jedoch aufgrund von Raumforderung oder ungünstiger Lage zu neurologischen Symptomen, Visusverschlechterung oder hormonellen Veränderungen kommen. Kontrollen

mittels MRT sind in diesen Fällen daher indiziert. Morgendliche Kopfschmerzen sowie Übelkeit und Nüchternerebrechen stellen wichtige Warnhinweise von Hirntumoren sowie Hydrozephalus dar und müssen umgehend weiter abgeklärt werden.

15–20% der von NF1 Betroffenen entwickeln *Sehbahn gliome*, von denen jedoch nur ca. 30–50% symptomatisch werden und lediglich ein Drittel Therapie benötigt [10]. Der Häufigkeitsgipfel liegt im Alter von 2–8 Jahren. Abhängig von der genauen Lokalisation des Tumors entlang der Sehbahn (z. B. isoliert an einem oder bilateral an den Sehnerven, im Chiasma und/oder in den postchiasmatischen Trakten) kommt es zu unterschiedlicher Ausprägung der Symptomatik. Möglich sind Visusverlust, Protrusio bulbi, Gesichtsfelddefekte, Schielen und Papillenödeme bis hin zu Atrophien. In einzelnen Fällen kann es zur Erblindung eines oder beider Augen kommen [10].

Da der Verlauf von Optikusgliomen unvorhersehbar ist, sind regelmäßige augenärztliche Kontrollen inklusive Visus, optische Kohärenztomografie (OCT) und Perimetrie unerlässlich. Diese sollten bei spezialisierten AugenärztInnen erfolgen, die mit NF1 und speziell mit der Untersuchung von Kindern vertraut sind [10].

Eine weitere Möglichkeit zum Screening ist die MRT-Untersuchung [13], welche am **NF-Expertisezentrum der Medizinischen Universität Wien** routinemäßig durchgeführt wird. Ziel ist die frühzeitige Diagnose von OPGs, um die Sehleistung bestmöglich zu erhalten. Glücklicherweise beeinträchtigt die Mehrheit der Optikusgliome nie die Sehfähigkeit, und eine Behandlung ist nicht erforderlich. Bei Anhaltspunkten für ein Fortschreiten eines OPGs, z. B. Größenzunahme im MRT oder Beeinträchtigung der Sehfähigkeit, ist eine Chemotherapie mit Carboplatin und Vincristin gegenwärtig der Goldstandard der Behandlung (■ **Infobox 4**).

### Lisch-Knötchen

Pigmentklümpchen in der Iris, sogenannte *Lisch-Knötchen*, treten gewöhn-

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2021 · 14:20–28 <https://doi.org/10.1007/s41969-021-00128-x>  
© Der/die Autor(en) 2021

A.-C. Baumgartner · A. A. Azizi

## Neurofibromatose Typ 1 – State of the art. Betreuung und Unterstützung für Betroffene aller Altersgruppen

### Zusammenfassung

Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist ein autosomal dominantes Tumorprädispositionssyndrom, dessen Verlauf nicht vorhersagbar ist und das in Abhängigkeit der Schwere der Symptome vom Kindesalter an eine lebenslange Betreuung durch SpezialistInnen erfordert. Neben harmlosen Hautmanifestationen (u. a. Café-au-lait-Flecken) kann es auch zu Tumoren (Neurofibrome, Optikusgliome, plexiforme Neurofibrome), zu Störungen der Knochenentwicklung, kardiovaskulären sowie endokrinologischen Problemen, aber auch zu Lern- und Entwicklungsstörungen kommen. Aufgrund des heterogenen Verlaufs und der

Vielfältigkeit möglicher Symptome kann das Diagnose- und Therapiemanagement herausfordernd sein, wobei ein 2017 gegründetes NF1-Expertisezentrum (in Kooperation zwischen der Patientenorganisation NF-Kinder und der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde an der Medizinischen Universität Wien, AKH Wien) Hilfestellung für Betroffene aller Altersstufen im medizinischen wie auch psychosozialen Bereich anbietet.

### Schlüsselwörter

Pädiatrie · Tumorprädispositionssyndrom · Seltene Erkrankungen · Neurofibrome · Café-au-lait-Flecken

## Neurofibromatosis type 1—state of the art. Care and support for affected people of all ages

### Abstract

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant tumor predisposition syndrome, the course of which is unpredictable and which, depending on the severity of the symptoms, requires lifelong care by specialists. In addition to harmless skin manifestations (e.g., café-au-lait spots), tumors (neurofibromas, optic gliomas, plexiform neurofibromas), bone abnormalities, cardiovascular as well as endocrinological problems, and learning and developmental disorders can occur. Due to the heterogeneous course and the variety of possible symptoms, diagnosis and

therapy management can be challenging, whereby an NF1 center of expertise founded in 2017 (in cooperation between the patient organization NF-Kinder and the University Clinic for Pediatrics at the Medical University of Vienna, Vienna General Hospital) offers help for affected of all ages in the medical and psychosocial field.

### Keywords

Pediatrics · Tumor predisposition syndrome · Rare diseases · Neurofibromas · Café-au-lait macules (CALMs)

lich ab der Pubertät auf und stellen ein weiteres Diagnosekriterium für NF1 dar [3, 7]. Sie verursachen keine medizinischen Probleme und beeinträchtigen das Sehvermögen nicht. Mit der Spaltlampenuntersuchung können Lisch-Knötchen von Irissommersprossen (häufig bei Menschen ohne NF1 zu beobachten) unterschieden werden.

### Knochenanomalien

Neben onkologischen Manifestationen ist die NF1 auch mit einem erhöhten Risiko für Knochenanomalien wie einer *Skoliose*, *Tibiadysplasie* oder seltener

einer *Keilbeindysplasie* vergesellschaftet – so ist etwa ein Drittel der NF1-PatientInnen von orthopädischen Manifestationen betroffen [3, 7].

Bei 10% der PatientInnen mit NF1 tritt eine *Skoliose* auf, die sich mit unterschiedlichen Schweregraden manifestieren kann. In den meisten Fällen handelt es sich jedoch um eine milde Form, welche bereits in früher Kindheit vorhanden ist. In 5% der Fälle kommt es zu einer stark ausgeprägten Form der Skoliose, die eine chirurgische Intervention erfordert [7].

Die *Tibiadysplasie* stellt eine potenziell schwerwiegende Komplikation von NF1 dar, welche bei 5% der Betroffenen

im Laufe des ersten Lebensjahres auftritt. Durch eine angeborene Störung der Knochenbildung kommt es zu einer kortikalen Verdickung des Tibiaknochens, in deren Folge die Tibia ein sogenanntes *anterolaterales Bowing* zeigt. In diesem Bereich kann es leichter zu Frakturen und zur Ausbildung von *Pseudarthrosen* kommen. Goldstandard zur Diagnose ist die Röntgenuntersuchung der Tibia bei klinischem Verdacht. Die Heilung gestaltet sich oft schwierig, nicht selten ist eine Stabilisation mittels Fixateur externe erforderlich. Die Behandlung einer Pseudarthrose ist äußerst schwierig und sollte in die Hände orthopädischer ChirurgInnen gelegt werden, die mit NF1 vertraut sind. Deutlich seltener können auch andere Röhrenknochen betroffen sein.

In seltenen Fällen kann bei Neugeborenen ein komplettes oder teilweises Fehlen des Keilbeins, als *Keilbeindysplasie* bezeichnet, beobachtet werden [7]. Dies kann in manchen Fällen ein Hervortreten oder nach unten gerichtetes Verschieben des Auges zur Folge haben. In den meisten Fällen resultieren aus einer Keilbeindysplasie keine medizinischen Komplikationen, ästhetische Beeinträchtigungen können durch komplexe chirurgische Interventionen gemildert werden.

Weiters ist bekannt, dass NF1-Betroffene häufiger unter *Osteopenie* leiden, so-

dass dann speziell im Alter ein erhöhtes Risiko für Osteoporose besteht. Um das frühzeitige Erkennen von entsprechenden Problemen zu gewährleisten, sind bei NF1-PatientInnen regelmäßige, jährliche orthopädische Kontrollen zu empfehlen (■ **Infobox 5**).

## Maligne Tumoren

Bei 10 % der von NF1 Betroffenen findet sich eine maligne Entartung bestehender Nerventumoren zu *malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST)* [3, 7]. Häufig entwickeln sie sich aus bestehenden plexiformen Neurofibromen, metastasieren rasch und haben eine infauste Prognose. Schnelles Wachstum und neu auftretende oder anhaltende Schmerzen sowie neue neurologische Ausfälle sind wichtige Warnhinweise für Malignität und bedürfen umgehend einer Abklärung mittels bildgebender Verfahren (MRT, FDG-PET-Scan) [8]. Die chirurgische Resektion ist zurzeit die bestmögliche Therapieoption.

Das Brustkrebsrisiko bei jungen Frauen mit NF1 ist ab 35 Jahren deutlich erhöht, weshalb ein *frühzeitiges Brustkrebs-screening* anzuraten ist. Weitere im Zusammenhang mit NF1 gehäuft auftretende Tumoren sind u. a. Phäochromozytome und gastrointestinale Stromatumoren (GIST) des Darms ([7]; ■ **Infobox 6**).

## Endokrinologische Störungen

Eine Störung der Pubertätsentwicklung in Form einer *Pubertas praecox* bzw. einer akzelerierten Pubertätsentwicklung wird immer wieder beobachtet [7]. Häufig liegen bei diesen PatientInnen Hirntumoren (z. B. Hypothalamus- bzw. Chiasmagliom) vor. Aber auch über eine verzögerte Pubertät mit primärer Amenorrhö wurde im Zusammenhang mit NF1 berichtet.

Kinder und Jugendliche mit NF1 weisen nicht selten eine kleinere Statur auf, wobei gehäuft auch ein therapiebedürftiger Minderwuchs vorliegt, der mit humanem Wachstumshormon (HGH) behandelt werden muss.

Weiters können Detektion und Management von Phäochromozytomen bei Bluthochdruck und im Rahmen einer Differenzialdiagnose Multiple endokrine Neoplasie Typ 2B (MEN2B) durchaus eine Herausforderung darstellen (■ **Infobox 7**).

## Kardiovaskuläres System

PatientInnen mit NF1 sind häufig, teilweise bereits ab dem Kindesalter, von *Bluthochdruck* betroffen, wobei zu den häufigsten Ursachen die *essenzielle Hypertonie* [3], *Phäochromozytome* (ca 2 %) [14] und eine Nierenarterienstenose

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

### Infobox 3

- CALMs und Freckling zählen zu den häufigsten Merkmalen von NF1 und sind völlig harmlos.
- Kutane Neurofibrome nehmen im Alter an Anzahl zu, haben aber kein malignes Entartungsrisiko.
- Plexiforme Neurofibrome weisen ein Entartungsrisiko von 10 % auf.
- Plötzliches schnelles Wachstum, neue neurologische Ausfälle und Schmerzen sind Hinweise für Malignität und müssen umgehend weiter abgeklärt werden.

### Infobox 4

- 15 % der NF1-Betroffenen entwickeln Gliome der Sehbahn (OPG).
- Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen 2 und 8 Jahren, in diesem Alter sind augenärztliche Untersuchungen halbjährlich empfohlen [3].
- Regelmäßige augenärztliche Untersuchungen inklusive Visus (und wenn möglich OCT und Perimetrie) sind unerlässlich für die frühzeitige Detektion eines OPG.
- Screening-Untersuchungen mittels MRT können bei der frühzeitigen Detektion von OPGs sehr hilfreich sein.

### Infobox 5

- Bei 10 % der NF1-Betroffenen ist eine Skoliose vorhanden, in 5 % von Fällen ist eine chirurgische Intervention erforderlich.
- 5 % der NF1-Betroffenen leiden unter Tibiadysplasien, welche im Verlauf zu Pseudarthrosen führen können.
- Die Keilbeindysplasie ist eine seltene Komplikation von NF1, welche in < 1 % der Betroffenen auftritt.
- Regelmäßige orthopädische Untersuchungen sind bei NF1-PatientInnen in jährlichen Abständen empfohlen.

### Infobox 6

- Bei 10 % der NF1-Betroffenen kommt es zu einer malignen Entartung bestehender Nerventumoren zu MPNST, welche eine infauste Prognose haben.
- Das Brustkrebsrisiko ist bei jungen Frauen mit NF1 erhöht, daher wird ein frühes Brustkrebsscreening angeraten.
- Phäochromozytome und GIST des Darms treten bei PatientInnen mit NF1 häufiger auf.

### Infobox 7

- NF1 ist mit Pubertas praecox assoziiert, häufig bedingt durch die Lokalisation niedriggradiger Gliome.
- Kinder- und Jugendliche weisen gehäuft Minderwuchs auf.

### Infobox 8

- Arterielle Hypertonie ist eine bekannte Komplikation von NF1, häufig bedingt durch essenzielle Hypertonie, Nierenarterienstenose oder Phäochromozytome.
- Regelmäßige Blutdruck-Kontrollen sind daher ab dem Kindesalter nötig.

### Infobox 9

- PädagogInnen von NF1-betroffenen Kindern sollten über Entwicklungs- oder Lernstörungen informiert werden. Damit können bereits im Kindergarten und/oder an der Schule geeignete Maßnahmen getroffen werden.
- Eine neuropsychologische Entwicklungsdiagnostik vor Schulbeginn sowie vor Eintritt in die Mittelschule ist ratsam.

onsstörung sein, welche eine weitere Abklärung mittels MRT (in Notfällen auch CT) notwendig macht und in Folge eine Intervention erfordert. Regelmäßige Messungen des Kopfumfanges sind bei Kindern mit NF1 in allen Fällen indiziert.

### (Neuro-)psychologische Manifestationen

Diese treten bei etwa 50 % der NF1-Betroffenen auf. Am häufigsten handelt es sich dabei um Lernstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS) sowie sprachliche und motorische Auffälligkeiten. In manchen Fällen können Entwicklungsverzögerungen bereits im frühen Kindesalter beobachtet werden, wenn z. B. Meilensteine der Entwicklung im Vergleich zu gesunden Kindern langsamer erreicht werden [12]. Nicht selten sind grafo-, fein- und grobmotorische Ungeschicklichkeit. Bei ca. 5–8 % der NF1-Betroffenen ist eine geistige Behinderung vorhanden, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, bei welcher ca. 3–5 % betroffen sind.

Etwa 50 % der Kinder mit NF1 sind von Lernstörungen betroffen, am häufigsten handelt es sich dabei um Konzentrationschwierigkeiten. Das frühzei-

tige Erkennen von Defiziten ist essenziell für eine mögliche zielgerichtete pädagogische und neuro-psychologische Förderung betroffener Kinder (■ Infobox 9).

### Seltene Komplikationen von NF1

- Epilepsie [7].
- Kongenitaler Herzdefekt (bspw. Pulmonalstenose).
- ZNS-Tumoren (andere als OPG) wie niedrig- oder hochgradige Astrozytome oder niedriggradige Hirnstammgliome [3].
- Leukämie: Kinder mit NF1 haben ein mehr als 200-faches Risiko, eine unreife myelomonozytische Leukämie (JMML) zu entwickeln, wobei die absolute Inzidenz mit weniger als 1:1000 NF1-PatientInnen gering ist [3].
- Karzinoide des Darms [7].
- Überwuchs von Extremitäten.

(■ Tab. 2)

### Diagnosekriterien NF1

Viele Merkmale der NF1 treten altersabhängig auf, sodass eine endgültige Diagnosestellung gerade bei sehr jungen Kindern oft schwierig ist [3]. Die meisten

(ebenfalls ca 2 %) zählen. Die Behandlung der Hypertonie erfolgt wie auch in der Allgemeinbevölkerung üblich.

In ca. 2 % der Fälle leiden Kinder mit NF1 an einem Moya-Moya-Syndrom, das mit zerebralen Gefäßstenosen und dem Risiko von Insulten einhergeht (■ Infobox 8).

### Makrozephalie

Kinder und Erwachsene mit NF1 haben häufig einen *großen Kopfumfang*. In den meisten Fällen ist dies harmlos. In seltenen Fällen kann ein großer Kopfumfang jedoch auch Folge einer *Liquorzirkulati-*

Klinische Manifestation	Häufigkeit (%)	Alter bei Auftreten
Café-au-lait-Flecken	> 99	Geburt–12 Jahre
Freckling	85	3 Jahre–Jugendalter
Lisch-Knötchen	90–95	> 3 Jahre
Kutane Neurofibrome	> 99	> 7 Jahre
Plexiforme Neurofibrome	30 (sichtbar)–50 (Bildgebung)	Geburt–18 Jahre
Maligner peripherer Nervenscheidentumor	10	5–> 75 Jahre
Skoliose	10	Geburt–18 Jahre
Skoliose, die eine chirurgische Intervention erfordert	5	Geburt–18 Jahre
Tibiadysplasie	5	Geburt–3 Jahre
Pseudoarthrose der Tibia	2	Geburt–3 Jahre
Nierenarterienstenose	2	Lebenslang
Phäochromozytom	2	> 10 Jahre
Intelligenzminderung (IQ < 70)	4–8	Geburt
Lernstörungen	30–60	Geburt
Epilepsie	2	Lebenslang
Optikusgliom	15	2–8 Jahre
Gliom	2–3	Lebenslang
Keilbeindysplasie	< 1	Geburt

<i>Andere RASopathien</i>
Segmentale NF1, NF1-Mosaik [6]
Legius-Syndrom (SPRED1-Mutation: CALM, Lernschwierigkeiten)
Noonan-Syndrom (u. a. kardiale Anomalien, Minderwuchs, kraniofaziale Dysmorphien, Entwicklungsverzögerung)
LEOPARD-Syndrom (dermale und kardiale Fehlbildungen)
<i>Andere Krankheitsformen mit Café-au-lait-Flecken</i>
McCune-Albright-Syndrom (u. a. Pubertas praecox)
Konstitutionelle Mismatch-Repair-Defizienz-Syndrome (CMMRD: u. a. Kolon-Ca., Leukämien, Hirntumoren – oft pos. Familienanamnese!)
<i>Syndrome mit anderen Flecken, die mit NF1 verwechselt werden können</i>
Neurokutane Melanose
Peutz-Jeghers-Syndrom (Pigmentstörung der Haut u. Polyposis des Gastrointestinaltrakts)
Piebaldismus (erbliche Pigmentstörung der Haut)
<i>Lokalisierte Überwuchssyndrome</i>
Klippel-Trenaunay-Weber-Syndrom (Angioosteohypertrophisches Syndrom)
Proteus-Syndrom (Riesenwuchs, multiple Tumoren)
<i>Tumoren, die mit NF1 verwechselt werden können</i>
Lipomatose
Banayan-Riley-Ruvaculba-Syndrom (erbliche Erkrankung mit hamartomatösen Dünndarmpolypen, Lipomen, Makrozephalie und Lentiginose der Genitalien)
Fibromatose
Multiple endokrine Neoplasie 2B

von NF1 betroffenen Kinder weisen bis zu ihrem 7. Lebensjahr jedoch zwei der unten angeführten klinischen Zeichen auf, sodass es als NF1-Diagnosekriterium gilt, wenn mindestens zwei 2 der folgenden klinischen Merkmale vorliegen ([7]; **Infobox 10**).

Die Diagnosekriterien werden zurzeit überarbeitet und werden aller Voraussicht nach erweitert, um auch eine pathogene *NF1*-Variante/Deletion als Diagnosekriterium aufzunehmen.

Neurofibromatose ist eine genetische Veranlagung, die zu diversen Erkrankungen führen kann, deren Verlauf aber sehr schwer einzuschätzen ist. Die Schwere der Erkrankung und die einzelnen Symptome sind nicht nur von Person zu Person sehr unterschiedlich, sondern oft sogar bei den Betroffenen innerhalb einer Familie. Momentan besteht nur selten die Möglichkeit, den Schweregrad von NF1 für den einzelnen Betroffenen vorherzusagen, auch wenn die familiäre pathogene Variante bekannt ist. Vor allem Mikrodeletionen des *NF1*-Gens weisen einen schwereren Verlauf auf, u. a. mit einem höheren Risiko für maligne Nervenscheidentumoren und neuropsychologische Defizite.

Manchmal wird erst im Rahmen einer Genanalyse bei Familienmitgliedern entdeckt, dass auch ein Elternteil eines von NF1 betroffenen Kindes oder Jugendlichen selbst die pathogene *NF1*-Variante trägt, die klinische Symptomatik aber so mild ist, dass sie bis zu diesem Zeitpunkt nicht zu einer NF1-Diagnose geführt hat.

Es gibt sehr milde Verlaufsformen, in denen auch im Erwachsenenalter lediglich mehrfache Milchkaufflecken und einige Hautneurofibrome zu bemerken sind und die Betroffenen keiner medizinischen Behandlungen bedürfen. In einigen Fällen kann es aber auch zu weiteren Tumorarten oder anderen, schwerwiegenden Komplikationen (s. oben) kommen.

Durch die Fortschritte, die bei der Klärung der molekulargenetischen Ursachen verschiedenster erblicher Erkrankungen erzielt wurden, kann eine humangenetische Analyse maßgeblich zur Differenzialdiagnose beitragen. So sind beispielsweise die pathogenen Genvarianten (Keimbahnmutationen), die

**Infobox 10**

- Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken von einer Größe von mindestens 5 mm im Kindesalter bzw. 15 mm nach der Pubertät
- Zwei oder mehr Neurofibrome oder ein plexiformes Neurofibrom
- Sommersprossenartige Flecken (Freckling) in der Leisten- oder Achselgegend
- Sehnervtumoren (Optikusgliom)
- Zwei oder mehr Lisch-Knötchen
- Charakteristische Knochenläsionen (Tibiadysplasie, Tibiapseudarthrose, Keilbeindysplasie)
- Vorhandensein eines Verwandten ersten Grades (Geschwister, Eltern) mit NF1

**Infobox 11** Therapeutische Möglichkeiten

- Funktionelle Therapien (Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie)
- Neuropsychologische Förderung (bei Entwicklungsverzögerung, Lern- und Konzentrationsstörungen)
- Operationen (bei Tumoren, Knochenanomalien, kosmetische Beeinträchtigungen)
- Chemotherapie (z. B. bei Optikusgliomen)
- Medikamentöse zielgerichtete Therapie (bei plexiformen Neurofibromen)

**Infobox 12** NF Kinder-Expertisezentrum

- *Leitung:* Assoc. Prof. Dr. med. univ. Amedeo Azizi
- *Gebäude:* Kliniken am Südgarten – Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien
- *Telefon:* 01/40400 – 31780
- *E-Mail:* KINNeuroOnko@akhwien.at
- *Website:* [www.nf-zentrum.at](http://www.nf-zentrum.at)
- *Ambulanzzeiten:* Do 8:00 Uhr bis 16:00 Uhr – nur mit Termin!
- *Terminvereinbarung:* Mo–Fr 13:00 Uhr bis 15:00 Uhr, telefonische Terminvereinbarung notwendig.

**Infobox 13**

NF Kinder (für Betroffene JEDEN Alters!) kann bei der Suche nach medizinischen Ansprechpartnern behilflich sein (Weblink siehe unten), bietet ein vielfältiges Unterstützungs- und Informationsangebot an und ermöglicht weiters den Austausch mit anderen Betroffenen.

- Email: [kontakt@nfkinder.at](mailto:kontakt@nfkinder.at)
- Website: [www.nfkinder.at](http://www.nfkinder.at)

zu NF1 und zu NF2 führen [11], bekannt und stellen ein wichtiges Diagnosekriterium für diese Erkrankungen dar. Dennoch kann bei 10–15% der Fälle von suspizierter NF1 trotz Erfüllen der Diagnosekriterien (s. oben) der Mutationsnachweis nicht gelingen. Bei der Schwannomatose hingegen ist nach derzeitigem Wissensstand nicht die pathogene Variante eines einzelnen Gens für die Erkrankung verantwortlich, sondern eine Abfolge von Keimbahn- (nicht selten im Mosaik) und somatischen Mutationen in verschiedenen Genen (■ **Tab. 1**).

Wie bereits erwähnt, kann die Differenzialdiagnose durchaus herausfordernd sein, und eine Reihe ähnlicher Symptome bzw. Syndrome müssen abgegrenzt werden (■ **Tab. 3**), wobei nicht nur Einzelgenanalysen (wie bei NF1 oder NF2), sondern auch noch aufwändigere Methoden wie Exome- oder Clinical Exome Sequencing hilfreich sein können.

**Prognose und Therapiemanagement bei NF1**

Wie bereits mehrfach erwähnt, ist es derzeit unmöglich, den Verlauf einer NF1-Erkrankung vorherzusagen, da die Ausprägung der Symptome und damit der Schweregrad von NF1 individuell sehr stark variieren kann [7].

Generell gilt für die Mehrzahl der von Neurofibromatose Typ 1 Betroffenen, dass die Prognose gut ist und sie von einer annähernd normalen Lebenserwartung ausgehen können [15]. Bei Verläufen mit sehr milden Symptomen (z. B. lediglich mit Café-au-lait-Flecken und einzelnen Neurofibromen) und kaum merkbar Beeinträchtigungen sind therapeutische Interventionen oft nicht notwendig, und die Betroffenen führen ein Leben ohne oder mit nur geringen Einschränkungen.

Bei schwereren Verläufen jedoch sind engmaschige Kontrollen und Therapien, die sich nach den entsprechenden Symptomen und Beschwerden richten, unumgänglich. Zu möglichen interventionsbedürftigen Komplikationen zählen Symptome durch verschiedene Tumoren, Knochenanomalien, Gefäßerkrankungen und Bluthochdruck.

Maligne Tumoren sowie Veränderungen der Blutgefäße stellen lebensbedrohliche Manifestationen der NF1 dar. Wichtig ist, dass neu auftretende Schmerzen bzw. neurologische Funktionsausfälle und schnelles Wachstum von Geschwülsten Zeichen von Malignität sein können und sofortiger Handlungsbedarf besteht.

Plexiforme Neurofibrome können neben körperlichen Symptomen auch eine große psychische Belastung durch ästhetische Beschwerden darstellen. Bis vor Kurzem war die chirurgische Resektion die einzig effektive Therapie. Unlängst zeigte jedoch eine orale medikamentöse Therapie mit MEK-Inhibitoren, welche die RAS/MAPK-Signalkaskade hemmen, Effektivität in der Größenreduktion von plexiformen Neurofibromen. Basierend auf diesen Studien wurde kürzlich in den USA der MEK-Inhibitor Selumetinib als medikamentöse Therapie für plexiforme Neurofibrome zugelassen.

Bei Entwicklungsverzögerungen oder Lernstörungen sind neuropsychologische, ergo- und physiotherapeutische Unterstützung, Frühförderung und Einbindung von Betreuungspersonen (z. B. LehrerInnen) sinnvoll und tragen wesentlich zur Verbesserung der Lebensqualität bei den Betroffenen und in ihrem Umfeld bei (■ **Infobox 11**).

Eine Heilung der Neurofibromatose Typ 1 ist zwar derzeit nicht möglich, eine frühe Diagnosestellung aber wichtig, damit regelmäßig Vorsorgeuntersuchungen geplant und durchgeführt werden bzw. notwendige Behandlungen sobald als möglich wahrgenommen werden können. Die verschiedenen Symptome und Manifestationen in unterschiedlichen Organsystemen erfordern ein interdisziplinäres Management und müssen von SpezialistInnen der jeweiligen medizinischen Fachbereiche (Pädiatrie, Dermatologie, Ophthalmologie, Radiologie, Onkologie, Neurologie, Neurochir-

**Tab. 4** Diagnose/Therapiemanagement bei Kindern mit NF1*Eine jährliche Kontrolle soll beinhalten*

Klinische Untersuchungen inklusive Messung von Größe, Gewicht und Kopfumfang, Meilensteine der Entwicklung  
 Neurologischer Status  
 Hautstatus (Café-au lait-Flecken, Freckling, kutane, subkutane und plexiforme Neurofibrome)  
 Pubertätsstatus  
 Blutdruck  
 Augenärztliche Untersuchung inklusive Visus (sobald möglich auch OCT und Perimetrie)  
 Orthopädische Untersuchung

*Weiters*

Neuropsychologische Diagnostik vor Schuleintritt und Schulwechsel  
 MRT-Screening Schädel bzgl. OPG, falls Augenkontrollen nicht sinnvoll möglich (Alter! Kooperation!) bzw. auffällig  
 Augenärztliche Untersuchungen alle 6 Monate bis zum Alter von 8 Jahren bzw. alle 3 Monate bei Diagnose eines OPG

*OCT* optische Kohärenztomografie; *OPG* Optikusgliom

urgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie) behandelt werden (■ Tab. 4).

## Betreuung und Beratung für NF1-Betroffene und deren Umfeld

Bei Verdacht auf NF1 sollen SpezialistInnen aufgesucht werden, die mit NF1 vertraut sind, damit NF1-spezifische Symptome gezielt gesucht und dann nach dem neuesten Wissenstand bestmöglich behandelt werden.

An der *Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Wien (im AKH Wien)* wurde in enger Kooperation mit der Patientenorganisation **NF Kinder** ein **NF-Expertisenzentrum mit einer Spezialambulanz für Neurofibromatose** geschaffen. Ein multiprofessionelles Team, zusammengesetzt aus ÄrztInnen, Pflegepersonen, TherapeutInnen (Ergo-, Physio- und Logopädie) und einem psychosozialen Team (aus NeuropsychologInnen, SozialarbeiterInnen, PädagogInnen), steht für die umfassende Betreuung von Betroffenen und deren Familien (z. B. regelmäßige medizinische Kontrollen, die Früherkennung möglicher Krankheitsfolgen, Unterstützung im Alltag) zur Verfügung. Es besteht nicht nur eine enge Vernetzung mit unterschiedlichen medizinischen Fachrichtungen (z. B. Ophthalmologie, Radiologie, Neurochirurgie, HNO, plastische Chirurgie, Orthopädie, Endokrinologie, etc.), sondern es werden auch die entsprechenden funktionellen Therapien (z. B. Physio-

und Ergotherapie, Logopädie) angeboten. Durch das psychosoziale Team (mit PsychologInnen, PsychotherapeutInnen, SozialarbeiterInnen) wird eine ganzheitliche Betreuung von Betroffenen gewährleistet. Die enge und fallbezogene Zusammenarbeit von ExpertInnen aus unterschiedlichen medizinischen und psychosozialen Bereichen ermöglicht die Erarbeitung von individuell abgestimmten Behandlungsoptionen. Dieses Konzept garantiert die bestmögliche ganzheitliche Betreuung (für Diagnosestellung, Verlaufskontrolle und eventuell notwendige Therapien; ■ Infobox 12).

Die österreichische Patientenorganisation **NF Kinder** sieht sich als Ansprechpartner für **NF1-Betroffene jeden Alters** – in Österreich leben ca. 3000 Menschen, die die Diagnose Neurofibromatose Typ 1 erhalten haben (■ Infobox 13).

## Ausblick

Rezente Studien haben zu einem erheblichen Fortschritt in der Therapie von NF1-Komplikationen geführt. So konnten u. a. MEK-Inhibitoren als effektive Therapie von plexiformen Neurofibromen und niedriggradigen Gliomen identifiziert werden, demnächst soll die Zulassung dieser Therapien in Europa folgen. Dennoch sind weitere wissenschaftliche Untersuchungen notwendig, um die bestmögliche Therapie von NF-PatientInnen zu gewährleisten. Eine intensive Kooperation zwischen NF-Expertisenzentren und die Definition einheitlicher Leitlinien sind nötig, um einen unifor-

men Ansatz für die Diagnose und das Management von NF1-PatientInnen zu ermöglichen. Weitere Ziele sind u. a. der Aufbau eines nationalen Patientenregisters, um eine umfassende Erhebung von Patientendaten zu dieser komplexen Erkrankung zu erleichtern. Die enge Zusammenarbeit zwischen Klinikern und psychosozialen Team mit der Patientenorganisation **NF Kinder** ist essenziell, um nicht nur eine Therapie nach dem letztem Wissenstand anbieten zu können, sondern die ganzheitliche Betreuung für Betroffene und Angehörige sicherzustellen.

## Korrespondenzadresse

**Dr. med. univ. Alicia-Christina Baumgartner**  
 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien  
 Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich  
 alicia-christina.baumgartner@meduniwien.ac.at

**Funding.** Open access funding provided by Medical University of Vienna.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A.-C. Baumgartner und A. A. Azizi geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Plotkin SR, Wick A (2018) Neurofibromatosis and Schwannomatosis. *Semin Neurol* 38(1):73–85
- Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL (2009) Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 123:124–133
- Evans DGR, Salvador H, Chang VY et al (2017) Cancer and central nervous system tumor surveillance in pediatric neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res* 23:e46–e53
- Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M (1996) Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet* 33:2–17
- Messiaen LM, Callens T, Mortier G et al (2000) Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95 % of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat* 15(6):541–555
- Bottillo I, Torrente I, Lanari V et al (2010) Germline mosaicism in neurofibromatosis type 1 due to a paternally derived multi-exon deletion. *Am J Med Genet A* 152A:1467
- Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, Upadhyaya M, Towers R, Gleeson M, Steiger C, Kirby A (2007) Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 44(2):81–88
- Azizi AA, Slavic I, Theisen BE, Rausch I, Weber M, Happak W, Aszmann O, Hojreh A, Peyrl A, Amann G, Benkoe TM, Wadsak W, Kasprian G, Staudenherz A, Hacker M, Traub-Weidinger T (2018) Monitoring of plexiform neurofibroma in children and adolescents with neurofibromatosis type 1 by [(18)F]FDG-PET imaging. Is it of value in asymptomatic patients? *Pediatr Blood Cancer*. <https://doi.org/10.1002/pbc.26733>
- DeBella K, Szudek J, Friedman JM (2000) Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 105:608–614
- Azizi AA, Walker DA, Liu JF, Sehested A, Jaspán T, Pemp B, Simmons I, Ferner R, Grill J, Hargrave D, Driever PH, Evans DG, Opocher E (2020) NF1 optic pathway glioma. Analysing risk factors for visual outcome and indications to treat. *Neuro-Oncology*. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa153> (SIOPE NF1 OPG Nottingham, UK, Workshop 2014)
- Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC et al (1997) The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 278:51
- Soucy EA, Gao F, Gutmann DH, Dunn CM (2012) Developmental delays in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol* 27:641
- Beres SJ, Avery RA (2017) Optic pathway gliomas secondary to neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol* 24(2):92–99
- Boulkina LS, Newton CA, Drake AJ 3rd, Tannenbergl RJ (2007) Acute myocardial infarction attributable to adrenergic crises in a patient with pheochromocytoma and neurofibromatosis 1. *Endocr Pract* 13(3):269–273
- Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, Pöyhönen M, Peltonen S, Peltonen J (2018) Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med* 20(9):1082–1086. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.215>

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.



© lassedesignen / stock.adobe.com

**Erhöhtes Risiko für Knochenbrüche bei Diabetes mellitus: Regelmäßige Bewegung beugt Knochenabbau und Sturzgefahr vor**

**Menschen mit Diabetes Typ 1 und Typ 2 haben ein erhöhtes Risiko für Osteoporose und dadurch wiederum auch für Knochenbrüche. Das Risiko steigt mit zunehmendem Alter. Häufig erleiden Senior\*innen einen Knochenbruch infolge eines Sturzes. Ein Oberschenkelhalsbruch zum Beispiel kann zu Immobilität, Lungenentzündung oder Langzeitbehinderung führen. Mögliche Ursachen für Osteoporose können neben zu wenig Bewegung ein instabil eingestellter Stoffwechsel mit über längerer Zeit erhöhten Glukosespiegeln sowie Vitamin-D-Mangel sein. diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe empfiehlt Menschen mit Diabetes mellitus, sich trotz des Lockdowns regelmäßig zu bewegen und die steigenden Temperaturen für körperliche Aktivität im Freien zu nutzen.**

Nachdem Deutschland von einer Kältewelle mit viel Schnee und Eis geprägt war, steigen die Temperaturen nun frühlinghaft an und laden zu Spaziergängen, Joggen, Radfahren und anderen Aktivitäten an der frischen Luft ein. Für Menschen mit Diabetes Typ 1 oder Typ 2 ist regelmäßige Bewegung sehr wichtig. Denn Diabetes mellitus kann den Knochenabbau beschleunigen und infolgedessen Knochenbrüche begünstigen. „Das ist zum Beispiel der Fall, wenn Menschen mit Diabetes sich nur wenig bewegen und zudem einen instabil eingestellten Stoffwechsel mit hohen Glukosespiegeln aufweisen“, sagt Professor Dr. med. Thomas Haak, Vorstandsmitglied von diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe und Chefarzt am Diabetes Zentrum Mergentheim. Auch ein Vitamin-D-Mangel kann Ursache einer Osteoporose sein. Vitamin D sorgt dafür, dass Kalzium aus der Nahrung leichter über den Darm aufgenommen und in die Knochen eingelagert wird. „Einen Vitamin-D-Mangel findet man häufig bei Senior\*innen, aber auch unabhängig vom Alter bei Menschen mit Diabetes“, erklärt Professor Haak. Ärzt\*innen können über einen Bluttest feststellen, ob ein Vitamin-D-Mangel vorliegt und zudem auch die Stoffwechseleinstellung überprüfen.

Der Körper stellt einen großen Teil von Vitamin D in Verbindung mit Sonnenlicht über die Haut selbst her. „Deshalb empfehlen wir besonders auch älteren Menschen mit Diabetes, jetzt mit zunehmendem Tageslicht und steigenden Temperaturen wieder regelmäßig draußen aktiv zu sein. Das fördert sowohl die Vitamin-D-Bildung als auch die Knochenstabilität“, so Professor Haak. Außerdem könne Bewegung einer Demenz vorbeugen oder die Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen zumindest zeitlich verzögern. Wichtig sei darüber hinaus, auf eine Vitamin-D- und kalziumreiche Ernährung zu achten. Als reich an Vitamin D gelten Seefisch wie Hering oder Lachs. Auch in Eiern, Pilzen und Leber ist es enthalten. Kalziumreich sind unter anderem Milch- und Sojaprodukte, Obst, Gemüse und Nüsse.

**Originalpublikation:** Frailty and Risk of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes; Guowei Li et al.; *Diabetes Care* 2019 Jan; dc181965. <https://doi.org/10.2337/dc18-1965>

**Quelle:** [www.diabetesde.org](http://www.diabetesde.org)