

Patientenorientierte Krankheitsbeschreibung aus dem ACHSE Netzwerk

Mitgliedsorganisation: Bundesverband Neurofibromatose e.V.

Autor/Experte: Prof. Dr. Victor-Felix Mautner
Dr. Said Farschtschi
Neurofibromatose-Ambulanz der Klinik für Neurologie am Uni
versitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Bearbeitungsstand: 2016

Schwannomatose

Einführung

Für NF1 und NF2 galt es bis 1987 als schwierig, verschiedene Symptome der Erkrankungen auseinanderzuhalten bzw. voneinander abzugrenzen. Es wurde seinerzeit von zentraler Neurofibromatose (NF2) und peripherer Neurofibromatose (NF1) gesprochen. Die Überschneidungen beider Krankheitsbilder bezüglich der Tumorbildung im Bereich der Wirbelsäule, sowie das Auftreten von Tumoren im allgemeinen Nervensystem, verwirren viele Kliniker noch heute. Erst mit der eindeutigen Abgrenzung der Krankheitsbilder durch die Definition der Generkrankungen ist die Zuordnung der Krankheitsbilder relativ klar. Für die Schwannomatose gelten heute ähnliche Voraussetzungen wie damals für die NF1 und NF2. Die klinischen Symptome werden mit der NF2 vermischt und die Erkrankung wird in vielen Fällen überhaupt nicht diagnostiziert, da deren Symptome nicht in den Zusammenhang mit einer eigenständigen Erkrankung gebracht werden.

Prävalenz

Die Angaben zur Häufigkeit schwanken erheblich. In renommierten Fachzeitschriften wird eine Häufigkeit von 1: 25.000 bis 1: 30.000 angegeben und somit in der Größenordnung der NF2.

Der genetische Code

Die Genetik ist der Schlüssel zum Verständnis von Erkrankungen wie der Schwannomatose. Bei dieser neu entdeckten Form der Neurofibromatosen ist der genetische Hintergrund noch sehr wenig verstanden, wohingegen die verwandten Krankheitsbilder NF1 und NF2 sehr präzise entschlüsselt sind. Bei beiden letzteren kennt man die verantwortlichen Gene, die die Krankheit verursachen und wie diese vererbt werden. Seit den 90er Jahren ist mit der Schwannomatose die dritte große Form der Neurofibromatosen in den Fokus der Medizin

und Wissenschaft gerückt. Da viele Symptome ähnlich der NF2 auftreten können, wurden bis dahin berichtete Fälle als untypische NF2 diagnostiziert.

Grundlage der Genetik und universeller Bauplan unseres Körpers ist die Erbsubstanz, die DNA (Desoxyribonukleinsäure). Das ist ein zwei Meter langer hauchfeiner Faden, der in allen unseren Körperzellen in zweifacher Ausfertigung vorkommt. Zweifach deshalb, da einer vom Vater und der andere von der Mutter stammt. Bildlich kann man sich das wie einen Gebäudeplan vorstellen. Alle Informationen über unseren Körper sind in diesem Bauplan enthalten, der zur Hälfte väterlich und zur anderen Hälfte mütterlich ist; unsere Eltern sind quasi die Architekten. Dieser Bauplan ist so groß, dass er in einzelnen Teilen, den sog. Chromosomen aufbewahrt wird; davon gibt es insgesamt 46, je 23 von einer Kopie. Einige Teile der beiden Pläne müssen inaktiviert werden, der Rest wird neu zusammengefügt, schließlich soll ja nur ein Gebäude (ein Mensch) errichtet werden. Somit entsteht eine ganz individuelle, niemals wiederholbare Mischung aus zwei Bauplänen.

Diese Baupläne liegen fein säuberlich aufgeräumt in einem Tresor (dem Zellkern). Da nun jedoch von Zeit zu Zeit Teile dieses Bauplans benötigt werden, wird in Auszügen der Bauplan kopiert und in sog. Arbeitskopien umgeschrieben (RNA), die nicht sehr lange halten; lange genug jedoch, um die notwendigen Bausteine (Proteine) und Werkzeuge (Enzyme) herzustellen. Der Bauplan ist dabei in einer einzigartigen verschlüsselten Schrift geschrieben, dem genetischen Code: Eine Abfolge von vier verschiedenen Molekülen, den sog. Basen, stellt den Buchstabencode dar, immer 3 aufeinanderfolgende Basen ergeben einen Buchstaben. Über eine Länge von 3 Milliarden Basen erstreckt sich unser genetischer Code, mit zahlreichen Wiederholungen, unwichtigen Abschnitten und Abschnitten, die letztlich für die einzelnen Bausteine codieren, den Genen. In einem so komplexen Bauplan sind Fehler, insbesondere beim Kopieren (also bei der Zellteilung) keine Seltenheit. Die meisten Fehler werden glücklicherweise repariert und verursachen keine Veränderungen. Wird ein Fehler mal nicht repariert, kann das weitreichende Folgen haben, man spricht dann von einer Mutation.

Tumor-Supressor-Gene

Tumor-Supressor-Gene sind Gene, die für Eiweißmoleküle codieren, die die Entstehung und das Wachstum von Tumoren verhindern können.

Werden solche Gene beschädigt, können Tumoren entstehen. Bei den sog. Tumorprädispositionserkrankungen handelt es sich um Erkrankungen, bei denen je eine Kopie bestimmter Tumor-Supressor-Gene konstitutionell, d. h. in allen Körperzellen, mutiert ist. Kommt es zum Verlust der zweiten Kopie, z. B. durch eine spontane Mutation nach der Geburt, entsteht an dieser Stelle ein Tumor. Neurofibromatose Typ 1 und 2 und die Schwannomatose sind solche Tumorprädispositionserkrankungen.

Die erste konstitutionelle Mutation kann entweder sporadisch auftreten (bei der Vereinigung von Ei und Samenzelle), d. h., die Eltern der betroffenen Person sind gesund oder sie wird von einem betroffenen Elternteil vererbt. Natürlich kann es auch mal vorkommen, dass bei einem sonst gesunden Menschen im Laufe des Lebens in der gleichen Zelle zufällig beide Kopien ein und desselben Tumor-Supressor-Genes mutieren, was dann ebenfalls zu einem Tumor führt. Es kann sozusagen jeder Mensch im Laufe seines Lebens „zufällig“ ein Schwannom entwickeln, die Wahrscheinlichkeit ist jedoch relativ gering. Dies erklärt, warum Schwannome auch in der Allgemeinbevölkerung ohne zugrundeliegende Erkrankung auftreten.

ten. Bei der Schwannomatose liegt dagegen schon eine Veranlagung vor, eine sog. Prädisposition zur Tumorbildung, nämlich die Mutation aller Zellen. Dass dann in manchen Zellen eine zufällige zweite Mutation (*second hit*) auftritt, ist sehr viel wahrscheinlicher als bei einem Menschen mit zwei gesunden Kopien.

Genetische Mosaik

Nach Vereinigung von Ei- und Samenzelle entwickelt sich ein neuer Mensch. Aus der vereinigten einzelnen Zelle entstehen durch Teilung immer neue Zellen: erst zwei, dann 4, dann 8, usw., bis ein vollständiger Mensch mit Millionen von Zellen entstanden ist.

Im Laufe dieser Zellteilungen können ebenfalls Mutationen in einer Zelle auftreten, die dann im Zuge der Zellteilungen an alle nachfolgenden Zellen weitergegeben werden. Das bedeutet dann für diesen Menschen, dass nicht alle seine Zellen betroffen sind, sondern nur ein gewisser Prozentsatz, je nachdem, wann diese Mutation auftritt.

Wie zwei verschiedenfarbige Fliesen ein Mosaik ergeben, spricht man hier- beim Vorliegen von zwei genetisch verschiedenen Zelltypen in ein- und demselben Organismus - von einem genetischen Mosaik. Meist sind diese Menschen ebenfalls krank, zeigen jedoch viel leichtere Symptome, z. B. nur sehr wenige Tumoren. Ein Problem kann dabei sein, dass eine genetische Testung negativ ausfällt, weil die Blutzellen nicht betroffen sind, die Mutation jedoch trotzdem an Nachkommen weitergegeben werden kann.

Hintergrund der Schwannomatose

Im Zeitalter der molekulargenetischen Diagnostik eröffnen Fortschritte in der Entschlüsselung der Gene die Möglichkeit, Krankheiten und ihre Ursachen besser zu verstehen. Unter anderem ist es gelungen, die Schwannomatose als eigene Erkrankung zu identifizieren. Dennoch ist es selbst bei erblichen Erkrankungen auch heute noch schwierig, die krankheitsverursachenden Gene zu finden. Hinzu kommt, dass bisweilen nicht ein einziges Gen für eine Erkrankung verantwortlich ist, sondern dass Gene auch zusammenwirken können und so, je nach begleitendem genetischem Hintergrund, ein und derselbe Gendefekt verschiedene Krankheitsbilder verursachen kann. Bisher ist es nicht gelungen, ein einzelnes Gen für die Schwannomatose zu finden.

Aufwändige genetische Untersuchungen in den letzten Jahren an zahlreichen Patienten haben das NF2-Gen als Ursache der Schwannomatose jedoch bereits ausgeschlossen. Bei einem Teil (40 – 50 %) der familiären Schwannomatosefälle findet man jedoch eine Mutation in einem benachbarten Gen, dem SMARCB1-Gen, das auf demselben Chromosom wie das NF2-Gen liegt. Die Funktion dieses Gens ist bisher nicht vollkommen geklärt, es scheint jedoch eine wichtige Rolle in der Regulation des gesamten Erbguts zu haben.

Mutationen im SMARCB1 Gen wurden auch bei Patienten mit einer völlig anderen Erkrankung, nämlich bei Patienten mit rhabdoiden Tumoren, gefunden (bösartige Tumoren v.a. des Gehirns). Was nun beim Vorliegen einer Mutation in diesem Gen letztlich zur Schwannomatose oder zu rhabdoiden Tumoren führt, lässt sich aktuell nur vermuten. Hinzu kommt, dass man in Tumoren, nicht jedoch im Blut von zahlreichen Schwannomatose-Patienten NF2-Mutationen findet. Wie es scheint gibt es also ein Zusammenspiel zwischen NF2- und SMARCB1-Gen, was auch die vielen Ähnlichkeiten der beiden Erkrankungen zum Teil erklären könnte. Offen bleibt jedoch, warum bei so vielen Schwannomatose-Betroffenen, insbesondere bei sporadischen Fällen (nur 10 % haben diese Mutation), keine Mutation gefunden wird. Außerdem gibt es zu allem Überfluss auch noch Erkrankungen, die der Schwannomato-

se sehr ähneln und bei denen selten ebenfalls eine Beteiligung des SMARCB1 Gens gefunden wird, wie z. B. das Krankheitsbild der multiplen Meningeome, bei dem, außer zahlreichen Meningeomen, andere Krankheitszeichen der NF2 nicht erfüllt werden. Die Suche nach den Ursachen der Schwannomatose gleicht trotz der enormen Fortschritte auf dem Gebiet der genetischen Diagnostik nach wie vor einem Detektivspiel. In einer internationalen Schwannomatose-Konferenz im Juni 2011 in Los Angeles (USA), wurden die Fortschritte auf diesem Gebiet zusammengetragen. Damals wurde ein hypothetisches Modell der Krankheitsentstehung wie folgt postuliert:

Bis zur Entwicklung der Schwannomatose sind 3 Schritte notwendig. Zunächst tritt in einem der zwei SMARCB1-Gene eine Mutation auf (Schritt 1); diese Mutation findet schon in der Keimbahn, also vor Verschmelzung von Ei- und Samenzelle statt und veranlagt zu der Erkrankung Schwannomatose, da diese Mutation dann in allen Körperzellen zu finden ist. Nachdem sich nun aus dieser ursprünglichen, mutierten Zelle ein Mensch entwickelt hat, tritt in einer einzelnen Zelle (somatische Mutation) ein Verlust von einem Teil des noch gesunden Chromosoms 22 auf, das sowohl das SMARCB1- als auch das NF2-Gen trägt (Schritt 2). Zuletzt tritt in dieser Zelle noch eine Mutation in dem verbleibendem NF2-Gen auf (Schritt 3), sodass in dieser einen Zelle kein gesundes SMARCB1- oder NF2-Gen mehr vorliegt, was als Auslöser für die Schwannombildung in Schwannomatose-Patienten vermutet wird. Eine Mutation (Schritt 1) betrifft folglich alle Körperzellen, wohingegen alle anderen Veränderungen (Schritt 2 und 3) nur in einzelnen Körperzellen „spontan“ auftreten und schließlich zur lokalen Tumorbildung führen.

Wie genau und warum diese Mutationen in dieser Reihenfolge ablaufen, ist nicht geklärt. Dies bedeutet für die Schwannomatose-Forscher, dass noch ein weiter Weg vor ihnen liegt. Es gilt zu klären, ob es tatsächlich einen gemeinsamen Nenner zwischen Schwannomatose und Neurofibromatose Typ 2 gibt, ob es vielleicht, außer dem NF2-Gen, noch andere Gene (Modifier) gibt, die Einfluss auf die Entwicklung der Schwannomatose haben. Wichtig wird außerdem sein, eine Unterscheidung zwischen Mosaik-NF2 und Schwannomatose vornehmen zu können; oder gibt es gar eine Mosaik-Schwannomatose? Nicht zuletzt erhoffen sich die beteiligten Forscher, mithilfe der Genetik auch Antworten auf die zahlreichen offenen klinischen Fragen geben zu können: Warum kommt es zu Schmerzen? Welche therapeutischen Möglichkeiten stehen uns zur Verfügung? Welche Komplikationen sind zu erwarten?

Vererbung

Die Mehrzahl der Patienten mit Schwannomatose beruht auf einer Spontanmutation. Dagegen liegt die Häufigkeit der familiären Schwannomatose aufgrund veröffentlichter Fallstudien bei nur etwa 15 - 20 %. Der Nachweis einer sogenannten SMARCB1-Mutation bestätigt aus genetischer Sicht, dass eine familiäre Verlaufsform einer Schwannomatose vorliegt. Hier liegt dann ein entsprechendes Vererbungsrisiko von 50 % vor. Einzuschränken ist allerdings, dass sich nur bei 10 % der sporadischen und nur bei 40 - 60 % Mutationen nachweisen lassen.

Grundsätzlich gilt, dass bei klinisch bekanntem familiären Verlauf einer Schwannomatose ein 50%iges Risiko einer Weitergabe der genetischen Fehlinformation besteht. Dagegen ist die Risikoeinschätzung für Patienten mit einer sporadischen Verlaufsform einer Schwannomatose weniger gut kalkulierbar. Selbst beim Ausschluss der SMARCB1-Mutation besteht noch ein geringfügiges Risiko der Weitergabe der genetischen Änderung.

Ein zusätzliches Problem ergibt sich dadurch, dass Patienten mit Schwannomatose eine Überschneidung der klinischen Symptome mit NF2-Mosaikpatienten zeigen können (Bei-

spiel: Schwannome im Bereich eines Armes und ein Trigemini-Neurinom). Mosaikbildung kann darüber hinaus auch bei Schwannomatose auftreten. Diese ist bisher in ihrer Häufigkeit nicht untersucht und könnte möglicherweise Symptomen entsprechen, die auch als lokalisierte/segmentale Schwannomatose beschrieben werden und außerdem eine Erklärung für die Tatsache sein, dass so selten die genetische Veränderung nachgewiesen werden kann.

Idealerweise sollten für eine genetische Diagnostik zwei Tumore eines Patienten (ideal ist frisches Tumormaterial) auf eine NF2-Mutation bzw. auf das SMARCB1-Gen untersucht werden, um die Diagnose zu bestätigen.

Diagnostische Kriterien

Die diagnostischen Kriterien wurden im Jahre 2005 aufgestellt, wobei die Möglichkeit der molekularen Testung noch nicht berücksichtigt wurde. Auch wurde seinerzeit die Symptomatik von multiplen Meningeomen als eine Spielart der Schwannomatose noch nicht eingeschlossen.

Aufgrund der Consensus-Konferenz aus dem Jahre 2011 wurden jetzt folgende neue diagnostische Kriterien vorgeschlagen:

Molekulare diagnostische Kriterien

- Zwei oder mehr feingeweblich bestätigte Schwannome oder Meningeome und Genetik von mindestens zwei Tumoren, die einen
- Verlust der Heterozygotie (Verlust beider Allele) für das Chromosom 22 aufweisen und zwei unterschiedliche NF2-Mutationen im Tumormaterial haben. Wenn eine SMARCB1-Mutation vorliegt, definiert dies eine SMARCB1-assoziierte Schwannomatose.
- Ein neuropathologisch bestätigtes Schwannom oder Meningeom und eine in der Blutbahn nachgewiesene SMARCB1-Mutation.

Klinische diagnostische Kriterien

- Zwei oder mehr nicht in der Haut gelegene Schwannome, wovon eines feingeweblich pathologisch bestätigt werden sollte. Daneben kein Akustikusneurinom (vestibuläres Schwannom – ausgeschlossen mittels MRT-Untersuchung des internen Hörkanals mit einer Schichtdicke von nicht mehr als 5 mm). Dabei ist zu berücksichtigen, dass in dieser Klassifikation einige NF2-Mosaikpatienten in jungem Lebensalter eingeschlossen sein dürften. Außerdem gibt es Berichte, dass einige Schwannomatose-Patienten unilaterale Akustikusneurinome oder multiple Meningeome aufweisen.
- Ein pathologisch/feingeweblich bestätigtes Schwannom oder intrakranielles Meningeom und ein Verwandter ersten Grades mit einer bestätigten Schwannomatose.
- Die Verdachtsdiagnose einer Schwannomatose sollte in Betracht gezogen werden, wenn zwei oder mehr nicht in der Haut gelegene Schwannome feingeweblich bestätigt worden sind und daneben chronischer Schmerz in Begleitung dieser Tumoren besteht.

Patienten mit folgenden Charakteristika haben keine Schwannomatose

Diejenigen, die eine NF2-Mutation in der Blut-DNA aufweisen, Patienten, die die NF2-Diagnosekriterien erfüllen, ein Verwandter ersten Grades mit NF2, ein Schwannom, das in einem Gebiet auftritt, welches durch Strahlentherapie behandelt wurde.

Pathologische Diagnose der Schwannomatose und assoziierte Schwannome

Verschiedene Studien haben das Auftreten von sogenannten Hybridtumoren (gutartige Nerven-scheidentumore mit charakteristischem Bild von Schwannomen und Neurofibromen) bei NF1, NF2 und Schwannomatose beschrieben. Das Auftreten von stark ausgeprägtem myxoidem (schleimhaltigem) Gewebe in Schwannomen sollte den Pathologen aufrütteln, an jede Form der Neurofibromatose zu denken. Dies steht im Gegensatz zu Patienten mit sporadischen Schwannomen ohne ein assoziiertes Syndrom, die keine myxoiden Formationen aufweisen.

Neben dem histologischen Bild eines Hybridtumors bzw. myxoiden Schwannoms ist eine Immunhistochemie, die gleichzeitig eine SMARCB1-Anfärbung sowie eine NF2-Anfärbung aufweist, typisch. In einer großen immunhistologischen Studie an Schwannomen wurde dieses Erscheinungsbild (Mosaik- Muster) einer SMARCB1-Expression in Tumoren, die von NF2-Betroffenen und Patienten mit familiärer Schwannomatose stammten, bei mehr als 90 % der Betroffenen nachgewiesen. Im Gegensatz dazu ist ein Mosaik-Muster einer SMARCB1-Expression ungewöhnlich bei Patienten mit sporadischen Tumoren bzw. bei Patienten ohne eine syndromale Erkrankung. Daher ist das Auftreten einer Mosaik-SMARCB1-Expression in einem Schwannom bei Immunhistochemie oder eine Hybridhistologie verdächtig auf eine Form der Neurofibromatose.

Charakterisierung der Tumorbelastung bei Patienten mit Schwannomatose

Bei 51 Patienten wurde in einer internationalen Zusammenarbeit eine Ganzkörperkernspintomographie bei Schwannomatose-Patienten durchgeführt.

Interne Tumoren wurden bei 71 % der Patienten nachgewiesen. Diese wurden als umschrieben/diskret oder plexiform (invasiv mit Affektion multipler Nervenstränge) bewertet. 81 % der Patienten hatten diskrete/umschriebene Tumoren. 8 % hatten plexiforme Tumoren, 4 % zeigten beide Tumortypen.

Die Tumorverteilung im Körper war nicht gleichmäßig. Dies wurde als Hinweis interpretiert, dass es eine hohe Anzahl von lokal beschränkten Schwannomatose-Typen geben könnte. Die Beziehung zwischen Tumorbelastung und Schmerzen war für Patienten mit familiärer Schwannomatose überraschenderweise geringer als für Patienten mit sporadischer Schwannomatose.

Gegenwärtige Behandlungsoptionen

Chronische Schmerzen sind das am häufigsten auftretende Symptom bei Schwannomatose-Betroffenen. Die Ursache des Schmerzes ist bisher ungeklärt. Es gibt keine klare Beziehung zwischen Schmerzintensität und Tumoranzahl, -größe oder -lokalisierung. Der Schmerz hat neuropathischen Charakter (dumpfer brennender Schmerz ohne klare Ortsbegrenzung durch

Schädigung oder Fehlfunktion des Nervensystems – mechanisch, thermisch, chemisch) und nozizeptiven Charakter (klar lokalisierbarer heller/stechender Schmerz entsteht durch Aktivierung normaler neuronaler Systeme als Ergebnis schmerzzeugender Reize). Das Nebeneinander von zwei Schmerztypen könnte die Ursache sein, dass bisher kein generelles Schmerzkonzept festgelegt werden konnte.

Medikation

Schmerzen bei Schwannomatose sollten möglichst mittels einer Medikation behandelt werden, die auf die Neuropathie zielt, z. B. mit Medikamenten wie Gabapentin und Pregabalin. Zusätzlich können verschiedene Antidepressiva wie Amitriptylin, Nortriptylin oder Duloxetin angewandt werden, die den neuropathischen Schmerz ebenfalls unterdrücken können. Medikamente, die zur Stimmungsstabilisierung beitragen, wie Lamotrigen oder Valproinsäure, können außerdem effektiv sein. Dabei ist unklar, ob die genannten Medikamente den Schmerzmechanismus direkt beeinflussen oder die Angst und Depressivität vermindern, die bei Schwannomatose-Betroffenen mit chronischen Schmerzen beobachtet wird.

Chirurgie

Die operative Behandlung ist die Methode der Wahl bei symptomatischen Schwannomen, die bei vielen Patienten zu einer Behebung der Schmerzen führt, die durch die Kompression eines Nerven entsteht. Die Hauptgefahr dabei besteht in der Nervenverletzung im Rahmen der Operation, so dass eine entsprechende Erfahrung des Chirurgen wertvoll ist. Es wurde immer wieder berichtet, dass der chirurgische Eingriff zu einer scheinbaren Verstärkung der Schmerzsymptomatik führen kann. Darauf basiert die Annahme, dass im Blut und Gewebe zirkulierende entzündliche Faktoren (wie beispielsweise Cytokine) freigesetzt werden, die Schmerzen potenzieren können.

Bestrahlung und Chemotherapie

Es gibt keine systematischen Untersuchungen bezüglich der Schwannomatose und einer Strahlentherapie. Grundsätzlich gilt, dass bei Patienten mit Schwannomen (ohne genetische Veranlagung zur Tumorbildung im Rahmen eines Tumorsuppressorgendefektes) die Strahlentherapie als sicher und effektiv angesehen werden kann. Da bei der Schwannomatose durch die bei dieser Erkrankung bestehende Veranlagung zur Tumorbildung das theoretische Risiko einer Entartung bei der Bestrahlung gegeben ist, wie es analog für die NF1 und NF2 praktisch nachgewiesen wurde, ist man sehr zurückhaltend mit dem Einsatz dieser Therapie, selbst bei Patienten, die nicht chirurgisch behandelt werden können.

Ausblick

Zusammenfassend lassen sich die therapeutischen Optionen zur Behandlung der charakteristischen Schmerzen, aber auch der Tumoren bei der Schwannomatose als noch unzureichend bewerten. Es gibt derzeit kein zugelassenes Medikament speziell für die Schwannomatose. In Mausmodellen werden neue therapeutische Ansätze (Flavopiridol) geprüft. In zwei Fallberichten wurde auch ein positiver Effekt von Bevacizumab auf den Schmerz und die Gliedmaßenfunktion bei Schwannomatose berichtet. Die aktuell durchgeführten präklinischen Studien und frühe klinische Studien dürften zur Testung von Medikamenten führen, die für

Schwannomatose Patienten einsetzbar bzw. überprüfbar werden. Um das Wissen über Schwannomatose zu verbessern hat der Bundesverband Neurofibromatose eine Studie unterstützt, die zur Charakterisierung der Schmerzen bei Schwannomatose und deren verbesserter Behandlung beitragen soll.

Fragen zur Schwannomatose

1. Wann sollte ein Schwannom operiert werden?

Grundsätzlich handelt es sich um einen gutartigen Tumor; eine Operation ist aber in bestimmten Fällen sinnvoll. Bei Schmerzen, neurologischen Beschwerden (Taubheit, Lähmung) oder ungewöhnlichen Veränderungen (Farbe, Form, Größe) sollte das Schwannom in einem entsprechenden Zentrum chirurgisch entfernt werden. Die sorgfältige feingewebliche Untersuchung und die Aufbewahrung von Tumor-Frischmaterial sind für die molekulare Untersuchung wesentlich. Da Schwannome von Nerven ausgehen, ist in einigen Fällen mit Nervenschäden bzw. einer überschießenden Narbenbildung zu rechnen. Selten kommt es nach der Operation auch zu einer Zunahme der Schmerzen.

2. Gibt es Schwannomatose bereits im Kindesalter?

Da es sich in den meisten Fällen um eine genetische Erkrankung handelt, sind Betroffene schon als Kind erkrankt. Schwannome wachsen jedoch so langsam und ohne Symptome, dass die Erkrankung meist erst im Alter zwischen 25 und 40 Jahren manifest wird. Die genetischen Hintergründe der Schwannomatose sind noch nicht gänzlich verstanden, sodass zur Vererblichkeit nur bedingt Aussagen getroffen werden können.

3. Treten bei Schwannomatose-Patienten immer bzw. zwangsläufig Schmerzsymptome auf?

Nein. Insgesamt treten bei der Schwannomatose meist nur wenige und sehr milde Symptome auf. Schmerzen sind aber das häufigste Symptom der Schwannomatose und meist auch das erste; diese treten dann meist spät im Krankheitsverlauf auf.

4. Warum wird Schwannomatose von Ärzten häufig nicht adäquat als Krankheit festgestellt?

Schwannome zählen zu den häufigsten Tumortypen überhaupt. Somit stellt ein einzelnes Schwannom zunächst keinen Sonderfall dar. Häufig werden sie aus kosmetischen Gründen entfernt. Bei Schwannomatose-Patienten stehen weitere Symptome lange im Hintergrund bzw. weitere Schwannome werden nicht entdeckt. Zudem ist Schwannomatose eine noch vergleichbar junge Krankheitsentität und wird von vielen Ärzten noch nicht als solche wahrgenommen.

5. Welche Empfehlungen werden zur Verlaufsuntersuchung von Schwannomatose abgegeben?

Wir empfehlen initial eine Ganzkörper-Kernspintomographie (gk-MRT), um alle Tumoren am und im Körper zu erfassen und diese entsprechend überwachen zu können. Eine Ganzkörper-kernspintomographie gehört allerdings nicht zur Routinediagnostik. Bei Beschwerden sind weitere neurologische Untersuchungen sinnvoll.

6. Welche Hirnbeteiligungen können bei Schwannomatose-Betroffenen auftreten?

In seltenen Fällen treten Schwannome auch an den zentralen Kopfnerven, den sog. Hirnnerven auf (häufig Gesichtsnerv und Trigeminusnerv). Diese können aufgrund gewisser anatomischer Engstellen im Kopfbereich zu Ausfällen führen (z.B. Gesichtslähmung, Hörverlust). Dann sollte eine spezielle neurologisch-neurochirurgische Vorstellung in einem Zentrum erfolgen. Außerdem kommen Meningeome vor, das sind gutartige Tumoren der Hirnhäute, die in einigen Fällen aufgrund ihres Wachstums zu neurologischen Ausfällen bzw. epileptischen Anfällen führen können. Auch hier sollten therapeutische Entscheidungen in einem erfahrenen Zentrum getroffen werden.

7. Wie sollte man vorgehen, um die Verdachtsdiagnose einer Schwannomatose zu beweisen?

Zunächst erhebt der Arzt die Familiengeschichte und persönliche Krankengeschichte. Häufen sich Hinweise auf eine genetische Erkrankung wird mittels apparativer Untersuchungen (MRT, genetische Testung, Elektrophysiologie) versucht eine Diagnose zu stellen. Die feingewebliche Untersuchung von Tumoren ist für die diagnostische Zuordnung des Krankheitsbildes entscheidend. In einigen Fällen gibt erst der zeitliche Verlauf Auskunft über das Vorliegen einer Erkrankung.

8. Unterscheiden sich Schwannome bei Patienten mit Schwannomatose im Vergleich mit Schwannomen bei NF2? Gibt es Erklärungsmodelle die verstehen lassen können, warum der gleiche Tumortyp unterschiedliche Beschwerden auslöst?

Ja. Während bei der NF2 relativ früh im Verlauf schwere neurologische Ausfallerscheinungen beobachtet werden, ist dies bei der Schwannomatose eher eine Ausnahme. Bei der NF2 hingegen treten nur sehr selten Schmerzen auf. Die Schwannome sehen sich hingegen bei beiden Erkrankungen relativ ähnlich, auch feingeweblich. Dies lässt vermuten, dass Schwannome nur ein einzelner Aspekt dieser sehr komplexen genetischen Erkrankungen sind und neben der Tumorbildung andere Funktionen des Körpers verändert sind.

9. Gibt es Untersuchungskonzepte oder Strategien zur Überwachung von Schwannomatose-Betroffenen?

Auch weil bisweilen eine Diagnosestellung zu Beginn nicht immer sicher möglich ist, empfehlen wir eine regelmäßige Vorstellung (einmal pro Jahr). Zudem arbeiten wir an neuen elektrophysiologischen und bildgebenden Methoden, die uns erlauben, sehr genaue Aussagen über die Funktion und Struktur der betroffenen Nerven zu machen. Beispielsweise kann mittels hochauflöser MRT-Technik eine Mikrotumorbildung der Nerven Aufschluss über die Diagnose geben, auch wenn nur ein einzelnes Schwannom vorliegt.

10. Wie häufig ist Schwannomatose eigentlich aufgrund eigener Erfahrungen?

Die Angaben zur Häufigkeit schwanken erheblich. In renommierten Fachzeitschriften wird eine Häufigkeit von 1: 25.000 bis 1: 30.000 angegeben und somit in der Größenordnung der NF2. Da die Erkrankung aber meist erst spät entdeckt wird und zudem bei sehr vielen Betroffenen nur sehr milde oder zum Teil gar keine Symptome verursacht, liegt die Dunkelziffer wahrscheinlich erheblich höher.

Glossar

- **Akustikusneurinom**

Ein Akustikusneurinom wird auch als Vestibularis-Schwannom bezeichnet. Es ist ein gutartiger Tumor, der von den Schwann'schen Zellen des vestibulären Anteils des VIII. Hirnnerven, des Hör- und Gleichgewichtsnerven (Nervus vestibulocochlearis) ausgeht und im inneren Gehörgang liegt.

- **Chemotherapie**

Tumorbehandlung mit chemischen Medikamenten, die das Wachstum bösartiger Tumorzellen stoppen oder einschränken sollen.

- **Chromosomen**

Teilchen im Zellkern jeder Zelle, auf denen die Gene liegen. Der Zellkern jeder Körperzelle enthält 23 Chromosomenpaare.

- **Genetische Mosaik**

Beim Vorliegen von zwei genetisch verschiedenen Zelltypen in ein- und demselben Organismus, spricht man von einem genetischen Mosaik. Meist sind diese Menschen ebenfalls krank, zeigen jedoch viel leichtere Symptome, z. B. nur sehr wenige Tumoren.

- **Hybridtumoren**

Gutartige Nervenscheidentumore mit charakteristischem Bild von Schwannomen und Neurofibromen.

- **Meningeome**

Gutartiger Tumor der Hirnhaut oder der Rückenmarkshaut, der aus einer Zellentartung entsteht und sehr langsam wächst. Bösartige Entartungen sind selten.

- **Neurofibrom**

Ein gutartiger Tumor, verursacht durch das übermäßige Wachstum von bestimmten Zelltypen (überwiegend sog. Schwannschen Zellen und Fibroblasten).

- **Rhabdoide Tumoren**

Rhabdoide Tumoren (RTs) sind aggressive Tumoren und können in verschiedenen Organen auftreten, hauptsächlich in Niere und Gehirn, aber auch in Weichteilen.

- **Schwannom**

Ein Schwannom besteht aus einer Geschwulst von Schwann-Zellen. Schwannome sind meistens gutartige Tumoren des peripheren Nervensystems. Sie können aber auch an den Spinalwurzeln, den Nervengeflechten und den eigentlichen Nerven auftreten.

- **Schwannomatose**

Bei dem Krankheitsbild der Schwannomatose kommt es zum Auftreten von Neurinomen/Schwannomen im Bereich des peripheren Nervensystem und der neuralen Strukturen im Bereich der Wirbelsäule.

- **Schwannsche Zelle**

Spezieller Typ einer Nervenzelle.

- **Trigeminusneurinom**

Als Trigeminusneurinom bezeichnet man einen gutartigen Tumor, der aus den Schwann'schen Zellen des sensiblen Gesichtsnerven entspringt.

- **Tumor-Supressor-Gene**

Tumor-Supressor-Gene sind Gene, die für Eiweißmoleküle codieren, die die Entstehung und das Wachstum von Tumoren verhindern können.

- **Tumorprädispositionserkrankung**

Es handelt es sich dabei um eine Erkrankung, bei der je eine Kopie bestimmter Tumor-Supressor-Gene konstitutionell, d. h. in allen Körperzellen, mutiert ist. Neurofibromatose Typ 1 und 2 und die Schwannomatose sind solche Tumorprädispositionserkrankungen.

Selbsthilfe:

Für Neurofibromatose Typ 1 und 2 sowie Schwannomatose ist in Deutschland der **Bundesverband Neurofibromatose e. V.** zuständig. Dieser betreibt mit dem [„Therapeutischen Gästehaus“](#) ein innovatives Projekt in der Betroffenen-Selbsthilfe. Des Weiteren stellt er eine Mitgliederzeitschrift, Broschüren, Veröffentlichungen, Buchempfehlungen etc. zur Verfügung.

Wir tragen dafür Sorge, dass Betroffene

- rechtzeitig die richtige medizinische Hilfe erfahren,
- trotz Entstellung ihr Selbstwertgefühl erhalten lernen,
- lernen, ihre Behinderung anzunehmen,
- einen Schulabschluss erreichen,
- eine Ausbildung abschließen,
- beruflich integriert werden,
- eigenständig und selbstverantwortlich leben können,
- eine Partnerschaft aufbauen können,
- eine beruflich-soziale Integration finden,
- ihren Lebensmut nicht verlieren.

Wir brauchen dazu

- umfassende Forschung, mit dem Ziel, Neurofibromatose zu heilen,
- effiziente Strukturen, die den Betroffenen anforderungsgerechte Hilfe zukommen lassen. Konzepte, wie z.B. das von uns entwickelte und betriebene „Therapeutische Gästehaus“, könnten als Modell wegweisend sein,
- Förderer und Sponsoren, die unsere Aufgaben und Ziele dauerhaft unterstützen, um Strukturen aufzubauen, die eine wirkliche Problemlösung darstellen,
- funktionierende Netzwerke, die für die Betroffenen die richtigen Weichen stellen.

***Der Bundesverband Neurofibromatose sieht es als eine seiner wichtigsten Aufgaben an,
diese Netzwerke aufzubauen – im Interesse aller Betroffenen!***

Geschäftsstelle

Martinistr. 52 / Haus 0 54

20246 Hamburg

Tel. 040-46 09 24 14

Fax 040-5277462

www.bv-nf.de

info@bv-nf.de