

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Ludwig Gortner

**Multizentrische Studie zur Diagnostik und Therapie klinischer Symptome
der Tuberöse-Sklerose-Complex-Erkrankung von Kindern und Jugendlichen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2016

vorgelegt von: Marina Flotats Bastardas
geb. am: 21/05/1980 in Barcelona, Spanien

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|----------------------------------|----|
| 0.- ABKÜRZUNGEN..... | 3 |
| 1.-ZUSAMMENFASSUNG..... | 4 |
| 2.-EINLEITUNG..... | 8 |
| 3.-MATERIAL UND METHODIK..... | 10 |
| 4.-ERGEBNISSE..... | 14 |
| 5.-DISKUSSION..... | 35 |
| 6.- LITERATURVERZEICHNIS..... | 43 |
| 7.-PUBLIKATIONEN/DANKSAGUNG..... | 48 |

0.- ABKÜRZUNGEN

ASS: Autismus-Spektrum-Störung

AED: Antiepileptika (antiepileptic drug)

BNS-Epilepsie: Blitz-Nick-Salaam-Epilepsie

CT: Computertomographie

HVH: Universitätsklinikum Vall d'Hebrón Barcelona, Spanien (Hospital universitari Vall Hebron)

MRT: Magnetresonanztomographie

mTOR: Ziel des Rapamycins im Säugetier (mammalian target of Rapamycin)

SEGA: subependymales Riesenzellastrozytom (subependymal giant cell astrocytoma)

TSC: Tuberöse-Sklerose-Complex (Tuberous Sclerosis Complex)

UKS: Universitätsklinikum des Saarlandes

ZNS: Zentrales Nervensystem

1.- ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Die tuberöse Sklerose (TSC) ist eine Erbkrankheit, die sich meist im frühen Kindesalter manifestiert und bedingt durch das Wachstum gutartiger Tumore mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist.

Fragestellung: Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es herauszufinden, ob bei Patienten mit TSC-Erkrankung sämtliche möglichen Organmanifestationen einer adäquaten Diagnostik unterzogen wurden. Des Weiteren war es Ziel dieser Arbeit, folgende Fragestellungen zu beantworten:

- a) Klinisches Leitsymptom, das zur Diagnosestellung führte.
- b) Prävalenz klinischer Symptome
- c) Behandlungsansätze und -Strategien bei Patienten mit TSC-Erkrankung
- d) Unterschiede zwischen zwei großen Unikliniken (Deutschland/Spanien) in Bezug auf Diagnostik und Behandlung von TSC-Patienten

Material und Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive Studie aller Patienten mit diagnostizierter TSC, die im Zeitraum vom 1/1/1982 bis zum 30/05/2015 in der Kinderneurologie des Uniklinikums von Vall d'Hebrón (HVH) in Barcelona (Spanien) sowie im Zeitraum vom 1/5/1998 bis zum 30/5/2015 in der Kinderklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) (Deutschland) behandelt wurden. Bei den eingeschlossenen Patienten wurde geprüft, ob die möglichen TSC-spezifischen Symptome systematisch entsprechend publizierter Empfehlungen untersucht wurden. Sollte bei mehr als 15% dieser Patienten ein für das Krankheitsbild typischer Befund nicht erhoben worden oder ein entsprechender Nachweis nicht vorhanden sein, dann gilt das Symptom/ die Organmanifestation als unzureichend untersucht.

Ergebnisse: Das Medianalter der 54 eingeschlossenen Patienten (34 HVH, 20 UKS) lag bei 6 Monaten (Interquartilenbereich 0-38 Monaten) zum Zeitpunkt der Erstbehandlung und das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Nachbehandlung bei 8 Jahren (Median 6 Jahre, Interquartilabstand 2-13 Jahre). Die Untersuchung der renalen (Angiomyolipome), okulären (Hamartome) sowie kutanen

(insbesondere in UKS) Organmanifestationen war in > 15% der Fälle nicht adäquat erfolgt. Die wichtigsten Leitsymptome, die zur Diagnosestellung einer TSC-Erkrankung führten, waren: bei 22/54 (41%) der Fälle kardiale Rhabdomyome, bei 16/22 (73%) bereits pränatal, und bei 20/54 (37%) der Patienten ein epileptischer Anfall. Im Laufe des Behandlungszeitraums traten folgende weitere wichtige Krankheitscharakteristika auf: ZNZ-Pathologien im Rahmen der zerebralen Bildgebung bei 47/54 (87%) der Patienten (subependymalen Riesenzellastrozytom (SEGA) bei 18/54 (33%)), bei 38/54 (70%) der Patienten kardiale Affektion mit Rhabdomyomen, Epilepsie bei 38/54 (70%) Patienten (bei 14/38 (37%) Blick-Nick-Salaam-Epilepsie), renale Angiomyolipome bei 30/54 (56%) Patienten und geistige Behinderung bzw. Entwicklungsverzögerung bei 28/54 (52%) Patienten.

Eine molekulargenetische Untersuchung wurde bei 31/54 (57%) der Patienten durchgeführt. Mit dem mTOR-Inhibitor wurden 12/54 (22%) Patienten behandelt; bei 10 dieser Patienten wegen Vorliegens eines SEGA. Im Vergleich der beiden Krankenhäuser ergaben sich keine Unterschiede im Hinblick auf klinische Präsentation und Verlauf. Allerdings zeigten sich Unterschiede beim neurochirurgischen Vorgehen bei Patienten mit SEGA sowie der Verwendung und Verschreibung von Sultiam im Rahmen der antiepileptischen Therapie (Verwendung lediglich am UKS).

Schlussfolgerung: Aus dieser Untersuchung ergibt sich, dass bei Patienten mit schon diagnostizierter TSC-Erkrankung bestimmte potenzielle Organmanifestationen (renal, okular und kutan) nur unzureichend untersucht und diagnostiziert werden. Die Berücksichtigung dieser Mängel und die Einhaltung der aktuellen klinischen Leitlinien zur Diagnostik und Überwachung von TSC-Patienten können künftig zur Verbesserung dieser Ergebnisse führen.

ABSTRACT

Title: A multicenter study about diagnosis and therapy of tuberous sclerosis complex clinical manifestations in Children.

Introduction: Tuberous sclerosis complex (TSC) is a genetic disease that begins in utero and because of benign tumors grows, it becomes an important cause of disease and death in the adulthood.

Objective: The main objective of this study is to assess in a cohort of patients diagnosed with TSC, if they have an appropriate diagnosis of TSC-related clinical manifestations. The second objectives are:

- a) To know the first symptom which the diagnosis of TSC brings
- b) Prevalence of clinical manifestations
- c) Treatment of clinical manifestations
- d) To know if there are differences in the diagnosis and management of TSC-patients between two large University Hospitals (Germany/Spain)

Material and Methods: A retrospective, multicentre study of all patients diagnosed with TSC who attended the Pediatric Neurology Service at Vall Hebron University Hospital (HVH) in Barcelona, Spain, from 1/1/1982 to 30/5/2015, and all patients with a TSC-diagnosis who attended the Pediatric Hospital of the University Clinic of Saarland (UKS), Germany, from 1/5/1998 to 30/5/2015. All patient charts were reviewed to assess if all potential TSC-related clinical manifestations were appropriately explored according to international guidelines. A TSC-clinical manifestation was considered insufficiently assessed if the percentage of patients with unknown information/not performed examination were above 15%.

Results: The median age of the 54 enrolled patients (34 HVH, 20 UKS) at time of first visit were 6 months (interquartile range 0-38 months) and the follow-up average age was 8 years (median 6 years, interquartile range 2-13 years). The study of renal organ manifestations (angiomyolipoma), ocular (hamartomas) and cutaneous manifestations (especially in UKS) was not done adequately in $\geq 15\%$ of cases. The leading clinical symptom, which led to the diagnosis of TSC, was the

detection of cardiac rhabdomyomas in 22/54 (41%) patients, in 16/22 (73%) of them detected prenatally, followed by epileptic seizures in 20/54 (37%) patients. In follow-up visits, the main clinical manifestations were: pathologic brain-imaging studies in 47/54 (87%) patients (subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) in 18/54 (33%)), cardiac rhabdomyomas in 38/54 (70%) patients, epilepsy in 38/54 (70%) patients (14/38 (37%) of them with infantile spasms), renal angiomyolipoma in 30/54 (56%) patients and cognitive impairment/global motor delay in 28/54 (52%) patients. Molecular testing was performed in 31/54 (57%) of patients. Pharmacological treatment with mTOR inhibitors was given to 12/54 (22%) patients, 10 of them because of SEGA. No differences in the prevalence of clinical manifestations were found between the two hospitals. However, differences were found with regard to neurosurgical treatment of SEGA; also Sultiam treatment for epilepsy was only performed in UKS.

Conclusion: This study demonstrates that in patients diagnosed with TSC the diagnostic evaluation of possible manifestations (ophthalmologic, renal and dermatologic) is insufficient and not according to current guidelines. An appropriate knowledge and follow-up of clinical guidelines has the potential to improve these results.

2.- EINLEITUNG

Die Tuberöse Sklerose Complex-Erkrankung (TSC) ist eine seltene Erbkrankheit (1:6.000 Neugeborene), die sich häufig schon pränatal manifestiert, im weiteren Verlauf zu schwerwiegenden Komplikationen führen kann und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist (1). Merkmale dieser Erkrankung, die durch eine Dysfunktion der zellulären Wachstums- und Reifungsprozesse charakterisiert ist, sind das Entstehen gutartiger Tumore im Bereich multipler Organe, wie z. B. des Herzens, des zentralen Nervensystems (ZNS) sowie von Haut, Lunge und Nieren.

Erstmals erwähnt wurde die Erkrankung im Jahre 1835, aber erst 1880 gelang dem Arzt Dr. Bourneville bei der Autopsie einer Epilepsiepatientin mit geistiger Behinderung der Nachweis einer Verbindung von fazialen Angiofibromen, Hirngeschwulsten und renalen Angiomyolipomen (2,3). Im Laufe der Jahre sind zum Zweck der Früherkennung der Krankheit und der adäquaten Behandlung der damit verbundenen Beschwerden klinische Leitfäden zur Diagnose und zum Umgang mit dieser Krankheit entwickelt und immer wieder überarbeitet worden (1,4,5).

Fortschritte in der Forschung ermöglichten in den 1990-er Jahren die Entdeckung der genetischen Ursache für die TSC-Erkrankung; 1993 lässt sich in dem Chromosom 19p13.3 das Gen TSC2 lokalisieren, wodurch das Protein Tuberin verschlüsselt wird, und 1997 wird auf dem Chromosom 9q34 auch das Gen TSC1 entdeckt, das das Protein Hamartin kodiert (6,7). Damit erschließen sich die molekulargenetischen und pathophysiologischen Grundlagen der Erkrankung, bei welcher Hamartin und Tuberin einen Eiweißkomplex bilden, der die Wirkung des Enzyms „mammalian target of Rapamycin“ (mTOR) hemmt. Das Enzym mTOR basiert auf der Wechselwirkung verschiedener Proteine, die hauptsächlich für Zellteilung und –Reifung verantwortlich sind (8).

In den letzten Jahren sind als Derivate des Rapamycins Arzneimittel wie Sirolimus und Everolimus entwickelt worden, deren Wirksamkeit bei der Behandlung von TSC-Symptomen nachgewiesen werden konnten (9). Zur Zeit ist Everolimus in Europa als Medikament zugelassen, zur Behandlung von TSC-Patienten mit einem

subependymalen Riesenzellastrozytom (SEGA) sowie bei bei Patienten ab 18 Jahren zur Behandlung von Nieren-Angiomyolipomen (Durchmesser $\geq 3\text{cm}$) (10). Die Anwendung zur Behandlung von Epilepsie, geistiger Behinderung und Autismus ist augenblicklich noch Gegenstand der Forschung (10,11).

Hauptzweck der hier vorgelegten retrospektiven Studie ist es, anhand einer Stichprobe von bereits diagnostizierten und in 2 Unikliniken behandelten Patienten zu ermitteln, ob die gewählten diagnostischen Verfahren sowie das therapeutische Vorgehen zur kompletten Erhebung aller potenziellen Organmanifestationen, die im Rahmen einer TSC-Erkrankung auftreten können, den publizierten Leitlinien entsprechen. Des Weiteren untersuchten wir die klinischen Leitsymptome, die zur Diagnosestellung führten, Prävalenz, Eintrittsalter und Behandlungsstrategien bei TSC-Patienten, Häufigkeit der Verwendung eines m-TOR-Inhibitors sowie Behandlungsergebnisse. Schließlich sollten die möglichen Unterschiede zwischen den beiden Universitätskrankenhäusern (Deutschland/Spanien) bzgl. Diagnostik und Behandlung systematisch erfasst werden.

3.- MATERIAL UND METHODIK

Es handelt sich um eine retrospektive, deskriptive Datenanalyse und schließt alle von TSC betroffenen Patienten ein, die im Zeitraum vom 1/1/1982 bis zum 30/05/2015 in der Kinderneurologie des Uniklinikums von Vall d’Hebrón (HVH) in Barcelona (Spanien) sowie im Zeitraum vom 1/5/1998 bis zum 30/5/2015 in der Kinderklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) (Deutschland) behandelt wurden.

Als Einschlusskriterium wurde die Diagnose einer TSC entsprechend der zuletzt erfolgten Revision aus dem Jahr 2013 verwendet (siehe im Anhang Tabelle Nr. 1)(1). Als Ausschlusskriterien gelten Nichterfüllung der genannten Diagnosekriterien oder Verlust bzw. unzureichende Dokumentation der Krankengeschichte.

| Genetisches Kriterium | | Mutationen an TSC1 oder TSC2 |
|-----------------------|--------------------|--|
| Klinische Kriterien | Haupteigenschaften | Hypomelanotische Flecken ("White Spots") Angiofibrome oder fibröse Plaque an der Stirn Nagelfalz-Fibrome ("Ungual fibromas" oder "Koenen-Tumor") Pflasterstein-Muttermale ("Shagreen-Patch") Multiple retinale Hamartome Kortikale Tubera und radiale Migrationslinien Subependymale Knötchen Subependymales Riesenzellastrozytom Lymphangioliomyomatose Angiomyolipome |
| | Nebeneigenschaften | Konfetti-Läsionen Zahnschmelzdefekte ("Dental enamel pits") Intraorale Fibrome Achromatische Flecken der Netzhaut ("Retinal achromic patch") Multiple Nierenzysten Nicht-renale Hamartome |

1.- Tabelle: Diagnosekriterien der TSC-Erkrankung nach Northrup et al. (1): Sichere TSC-Diagnose: 2 Haupteigenschaften oder 1 Haupteigenschaften + \geq 2 Nebeneigenschaften; Mögliche TSC-Diagnose: 1 Haupteigenschaften oder \geq 2 Nebeneigenschaften.

Zur Diagnosestellung der auf TSC hindeutenden Krankheitssymptome wurden die Empfehlungen herangezogen, die im Jahr 1999 von Roach et al. veröffentlicht wurden (siehe Tabelle Nr. 2) (12). Zur Erfassung der weiteren Fragestellungen wurde darüber hinaus auf weitere Variablen zurückgegriffen, die im Folgenden zusammengefasst dargestellt werden.

- Entwicklungsstand
- Ophthalmologische Untersuchung
- Kardiologische Untersuchung
- Ultraschall der Nieren
- Kranielle Bildgebung
- Haut-Untersuchung

Tabelle 2.- Untersuchungen zur Diagnose von TSC-typischen Krankheitssymptomen. Adaptierte Empfehlungen nach Roach et al. von 1999 (12).

Auf psychiatrischer Ebene wurde geprüft, ob durch Messung des Intelligenzquotienten oder durch Heranziehen einer Entwicklungsskala oder, falls nicht verfügbar, durch Berücksichtigung des besuchten Schultyps, das geistige Entwicklungsniveau festgestellt wurde, um so die Patienten in folgende Kategorien einzuteilen: Entwicklungsverzögerung (Rückstand in 2/4 Entwicklungsbereichen); geistige Behinderung ($IQ \leq 85$) oder normale Entwicklung/normaler Intelligenzquotient. Des Weiteren wurde geprüft, ob Patienten mit psychiatrischer Erkrankung/Diagnose entsprechend medikamentös behandelt wurden; außerdem wurde auf Vorliegen einer Autismus-Spektrum-Störung (ASS) untersucht.

Auf ophthalmologischer Ebene wurde untersucht, ob eine Untersuchung des Augenhintergrunds durchgeführt wurde (Vorliegen eines retinalen Hamartoms). Des Weiteren wurde der Zeitpunkt der Diagnosestellung erfasst.

Auf neurologischer Ebene wurden das Auftreten und der Beginn von epileptischen Anfällen untersucht, das Vorliegen von BNS-Anfällen, die Art der antikonvulsiven Behandlung und deren Erfolg. Unter wirksamer Kontrolle der Anfälle ist dabei zu

verstehen, wenn seit dem letzten Arztbesuch der Patient mehr als ein Jahr anfallsfrei blieb (13). Unter refraktärer Epilepsie oder Therapieresistenz wird verstanden, wenn der Patient im Prüfzeitraum drei oder mehr Arzneimittel erhalten hat.

Auf kardiologischer Ebene wurde geprüft, ob eine EKG-Untersuchung und Echokardiographie durchgeführt wurden, ob ein Rhabdomyom vorliegt (prä-/postnatales Vorliegen), und es wurden der Zeitpunkt und der Verlauf der Rückbildung desselben erfasst.

Für den Bereich von Nieren und Leber wurde geprüft, ob je eine Sonographie des Abdomens durchgeführt wurde, und wenn ja, ob dabei Angiomyolipome oder Zysten im Bereich der Nieren bzw. der Leber festgestellt wurden, sowie das Diagnosedatum derselben.

Da die Nachsorge der meisten Patienten in Ambulanzen von Kinderkliniken erfolgte, wurde nicht speziell auf die Prävalenz von Lymphangioliomyomatose untersucht (Auftreten in der Regel erstmalig im frühen Erwachsenenalter).

Auf neuroradiologischer Ebene wurde geprüft, ob das Gehirn mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht wurde und ob Nachweise von TSC-typischen Veränderungen vorlagen: Kortikale Tubera, subependymale Knötchen, subependymales Riesenzellastrozytom (SEGA), radiale Migrationslinien sowie kortikale Zysten.

Für den Bereich der Haut wurde auf Vorhandensein von hypomelanotischen Flecken ("White spots"), auf als "Shagreen-Patches" bezeichneten Muttermalen, facialen Angiofibromen, Zahnfleischhyperplasie, Koenen-Tumoren und Zahnschmelzdefekten („dental pits“) untersucht, und falls verfügbar, wurden jeweils das Diagnosedatum und das Alter des Patienten zum Diagnosezeitpunkt erfasst.

Ebenso wurde geprüft, ob eine genetische Untersuchung durchgeführt worden war, und falls ja, das Ergebnis derselben. In den meisten Patientenakten von HVH war die genaue Mutationslokalisierung in TSC1 oder TSC2 nicht verfügbar, weil sie nur zusammengefasst präsentiert wurde. Deshalb wurden für alle Patienten die Ergebnisse der genetischen Untersuchung wie folgt erfasst: Mutation in TSC1 oder TSC2 oder keine Mutation in TSC1/TSC2 nachgewiesen.

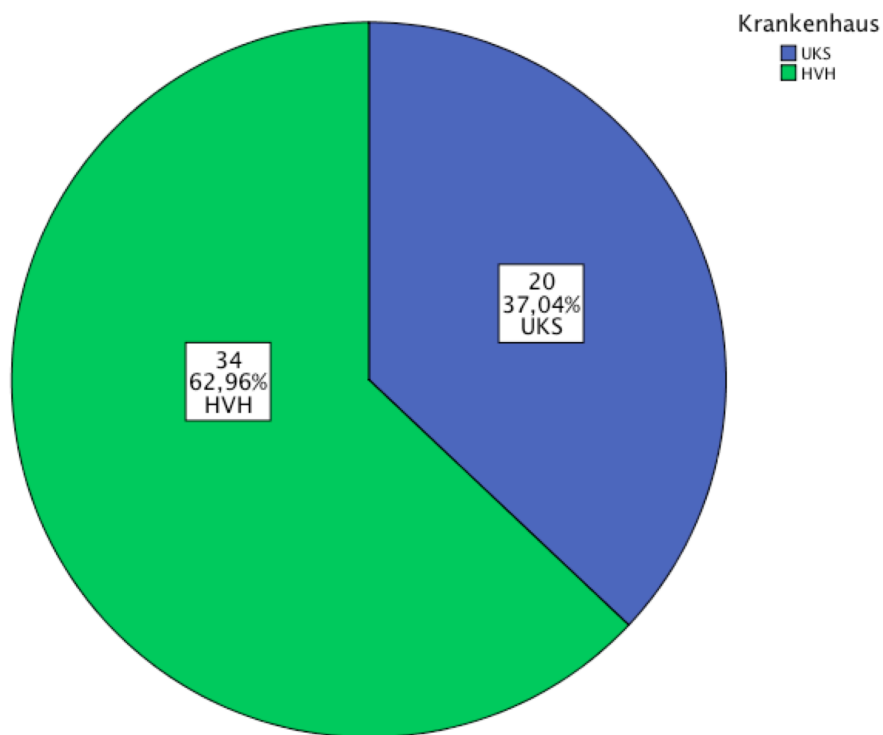
Im Fall einer Behandlung mit mTOR-Inhibitoren wurden das Alter zu Behandlungsbeginn sowie die Art des Behandlungserfolgs festgehalten.

Für alle diese Variablen galt, dass, falls dazu keine Information vorlag, der Patient in die Rubrik Befund nicht erhoben/nicht vorhanden eingestuft wurde. Dem prozentualen Anteil dieser Patientengruppe entsprechend, wurde für jede der genannten Variablen die Diagnose wie folgt bewertet: Adäquat, falls der Prozentsatz der fehlenden Untersuchungen/Dokumentationen <15%, und inadäquat, falls der Prozentsatz bei $\geq 15\%$ lag.

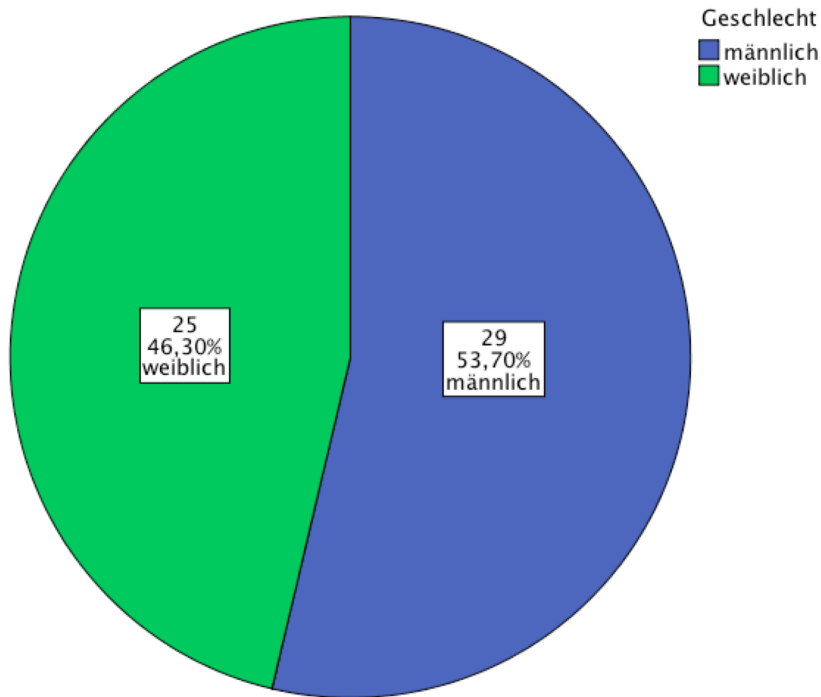
Statistik: Die erhobenen Daten wurden mit dem Statistikprogramm IBM-SPSS Version 22 (SPSS 22.0, Il, USA) aufbereitet. Es wurden der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median sowie die Spanne und der Interquartilsbereich berechnet. Die Variablen wurden mittels nicht-parametrischer Tests untereinander verglichen, wobei für qualitative Variablen der Chi-Quadrat-Test, und zum Vergleich qualitativ-quantitativer Variablen der Mann-Whitney-U-Test angewandt wurde. Als statistisch signifikanter Zusammenhang galt es, wenn der p-Wert gleich oder kleiner als 0,05 ausfiel.

4.- ERGEBNISSE

Es wurden insgesamt 58 Krankengeschichten geprüft, wovon 4 aufgrund der Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt wurden: 1 wegen Verlusts der Krankenakte, 3 bei nicht gesicherter TSC-Diagnose. Von den verbliebenen 54 Patienten erfüllten 2 die Kriterien einer möglichen und die übrigen die einer sicheren TSC-Diagnose (1). In den Graphiken 1 und 2 ist die Verteilung der Patienten nach Krankenhäusern bzw. nach Geschlechtern dargestellt.

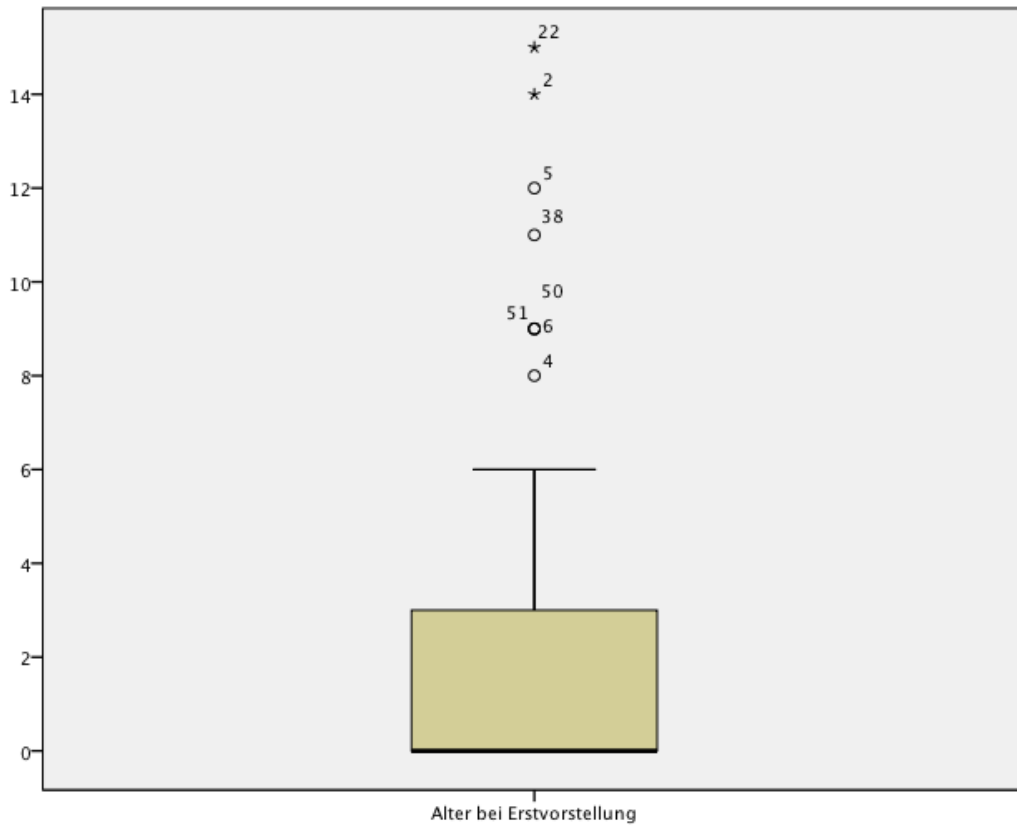


Graphik 1.- Verteilung der Patienten nach behandelndem Krankenhaus. (HVH: Universitätsklinikum Vall d'Hebrón, UKS: Universitätsklinikum des Saarlandes)

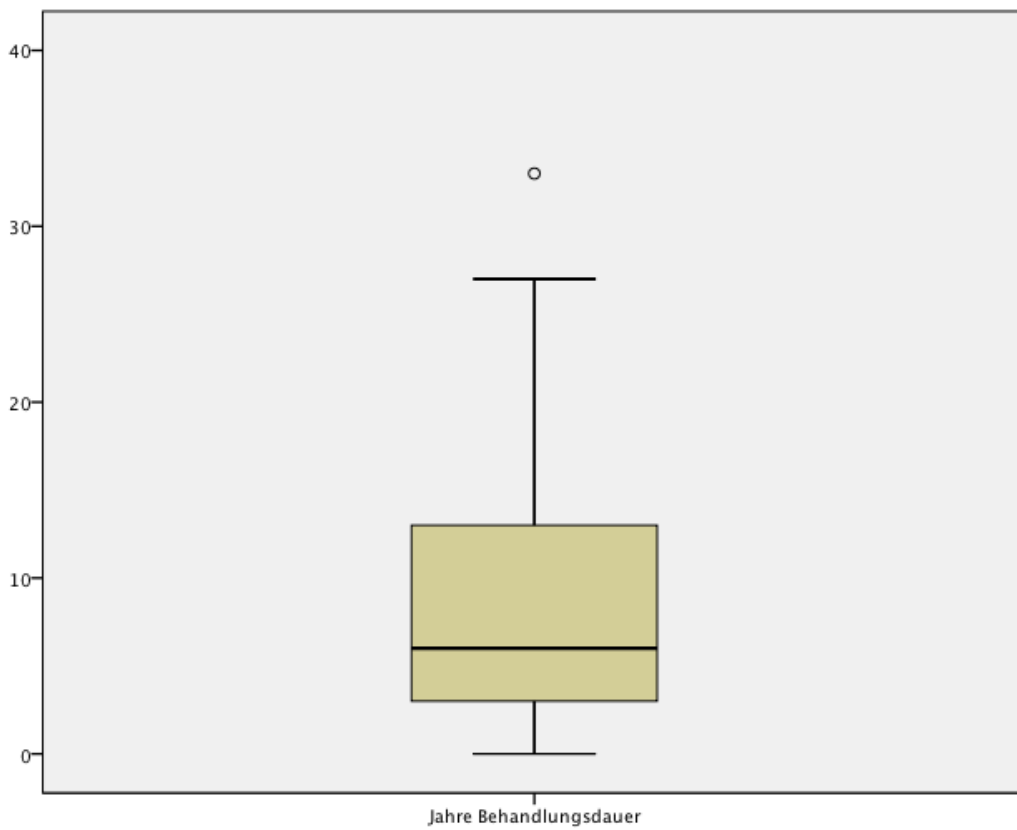


Graphik 2.- Verteilung der Patienten nach Geschlechtern.

Das Medianalter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Klinik lag bei 6 Monaten (Interquartilenbereich 0-38 Monaten) (siehe Graphik Nr. 3). Das Durchschnittsalter während des Gesamtverlaufs der Behandlung lag bei 8 Jahren (Median 6 Jahre, Interquartilsabstand 2 - 13 Jahre), wobei 92% der Studienpatienten in neuropädiatrischen Arztpraxen nachversorgt wurden (siehe Graphik Nr. 4). Mehrere Vorstellungstermine wurden bei 50/54 Patienten durchgeführt und bei 39/54 Patienten erfolgte die letzte Verlaufskontrolle im Jahr 2014 bzw. 2015. Bezüglich der Patientenverteilung und der Daten der Verlaufskontrollen ergaben sich zwischen den beiden Kliniken keinerlei Unterschiede.

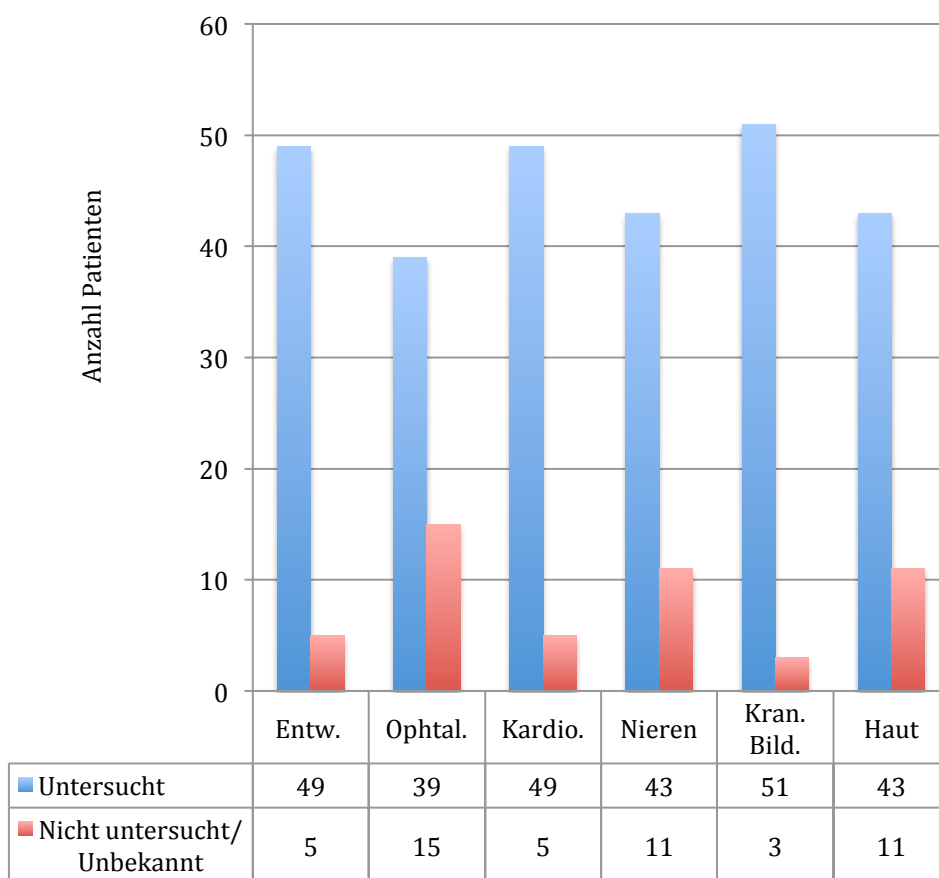


Graphik 3.- Boxplot der Patienten nach Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Klinik.

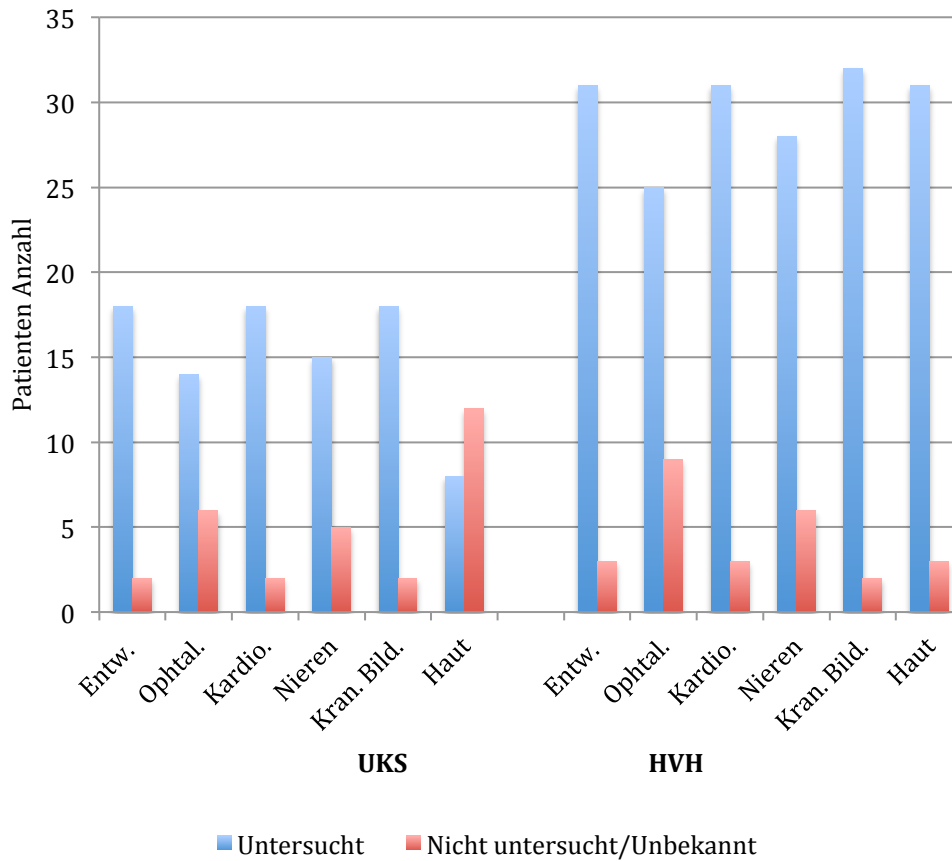


Graphik 4.- Boxplot zur Nachversorgung in den spezialisierten Ambulanzen.

In den Graphiken 5 und 6 sind die im Zuge der Nachversorgung erfolgten klinisch-radiologischen Untersuchungen zusammengefasst. Für die Variablen Sonographie der Nieren, Hautuntersuchung und ophthalmologische Untersuchung übertraf der Prozentsatz an nicht-erhobenen/nicht-vorhandenen dokumentierten Befunden $\geq 15\%$, wobei, was die Untersuchung der Haut angeht, dieser Prozentsatz in den UKS mit 8/20 deutlich höher lag als im HVH mit 3/34 (p-Wert 0,006).

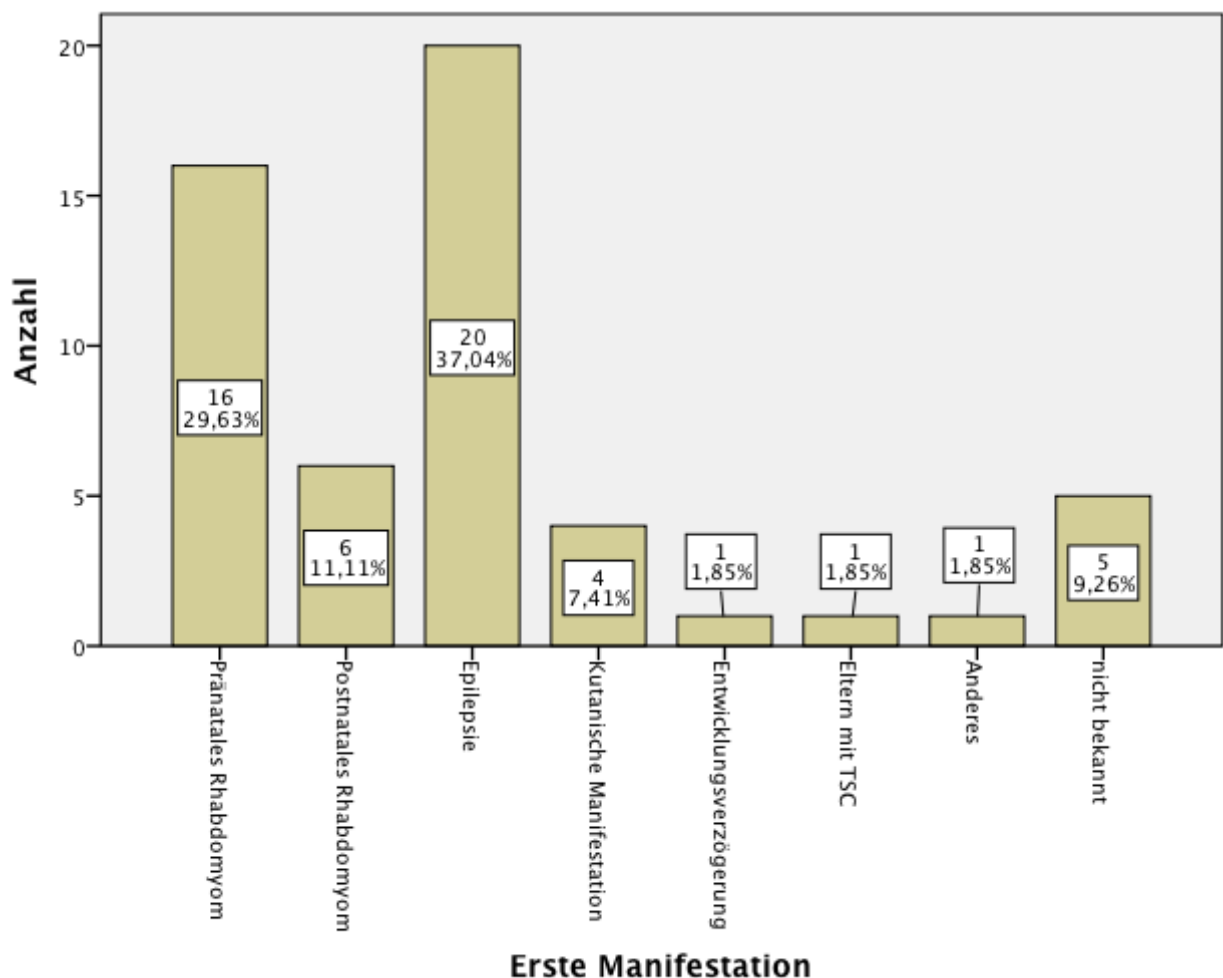


Graphik 5.- Untersuchungen zur Diagnose von TSC-typischen Krankheitssymptomen gemäß den Empfehlungen von 1999 (12). (Entw.: Entwicklungsstand; Ophtal.: Ophthalmologische Untersuchung; Kardio.: Kardiologische Untersuchung; Nieren: Sonographie der Nieren/Abdomen; Kran. Bild.: Kranielle Bildgebung; Haut: Dermatologische Untersuchung)



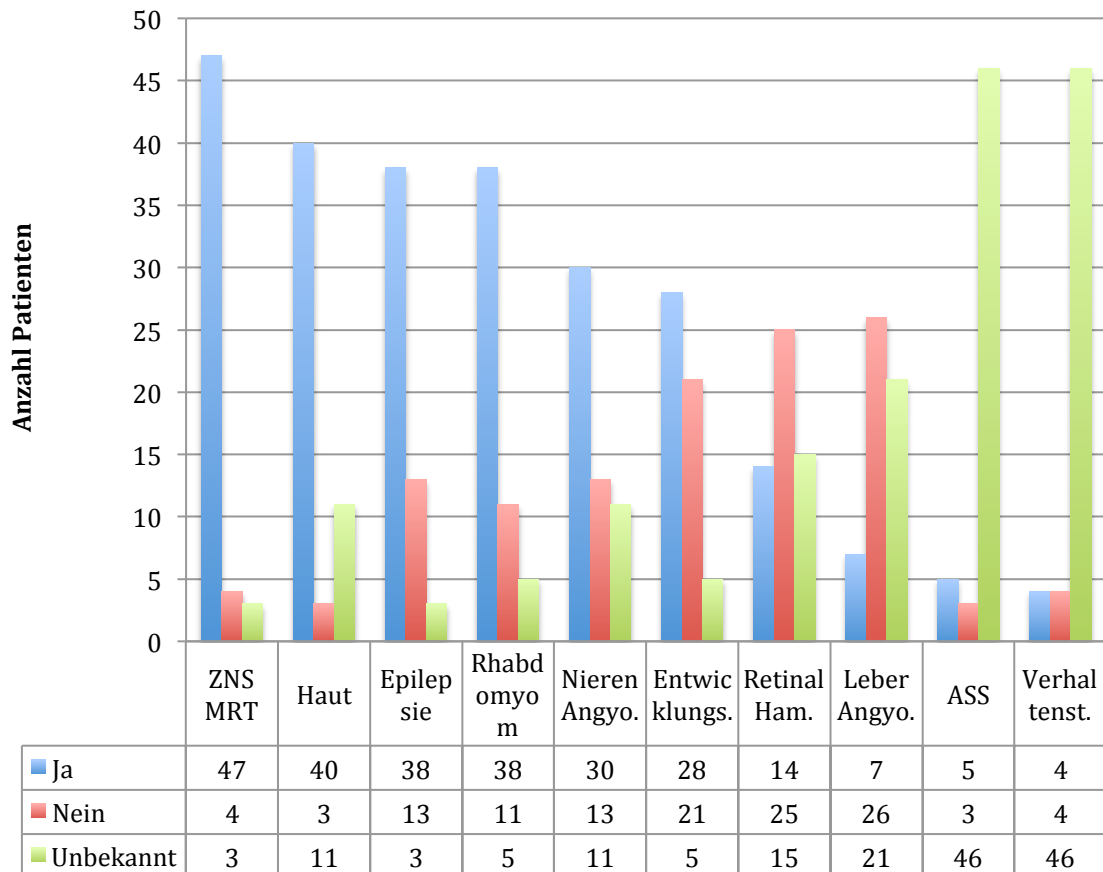
Graphik 6.- Untersuchungen zur Diagnose von TSC-typischen Krankheitssymptomen gemäß den Empfehlungen von 1999 und unter Berücksichtigung der behandelnden Klinik: UKS: Universitätsklinikum des Saarlandes, HVH: Uniklinik Vall d’Hebrón (12). (Entw: Entwicklungsstand; Ophtal.: Ophthalmologische Untersuchung; Kardio.: Kardiologische Untersuchung; Nieren: Sonographie der Nieren/Abdomen; Kran. Bild.: Kranielle Bildgebung; Haut: Dermatologische Untersuchung)

55% der Patienten waren jünger als ein Jahr, als sie erstmals in der Klinik diagnostiziert/behandelt wurden (siehe Graphik Nr. 3). Häufigstes Leitsymptom für die Diagnose einer TSC war, wenn man die Gesamtzahl der Patienten betrachtet, das Auftreten kardialer Rhabdomyome (41%) – meist bereits *in utero*; gefolgt von einem epileptischen Anfall als zweithäufigstem Symptom (siehe Graphik Nr. 7). Diesbezüglich ergaben sich zwischen beiden Krankenhäusern keinerlei Unterschiede.

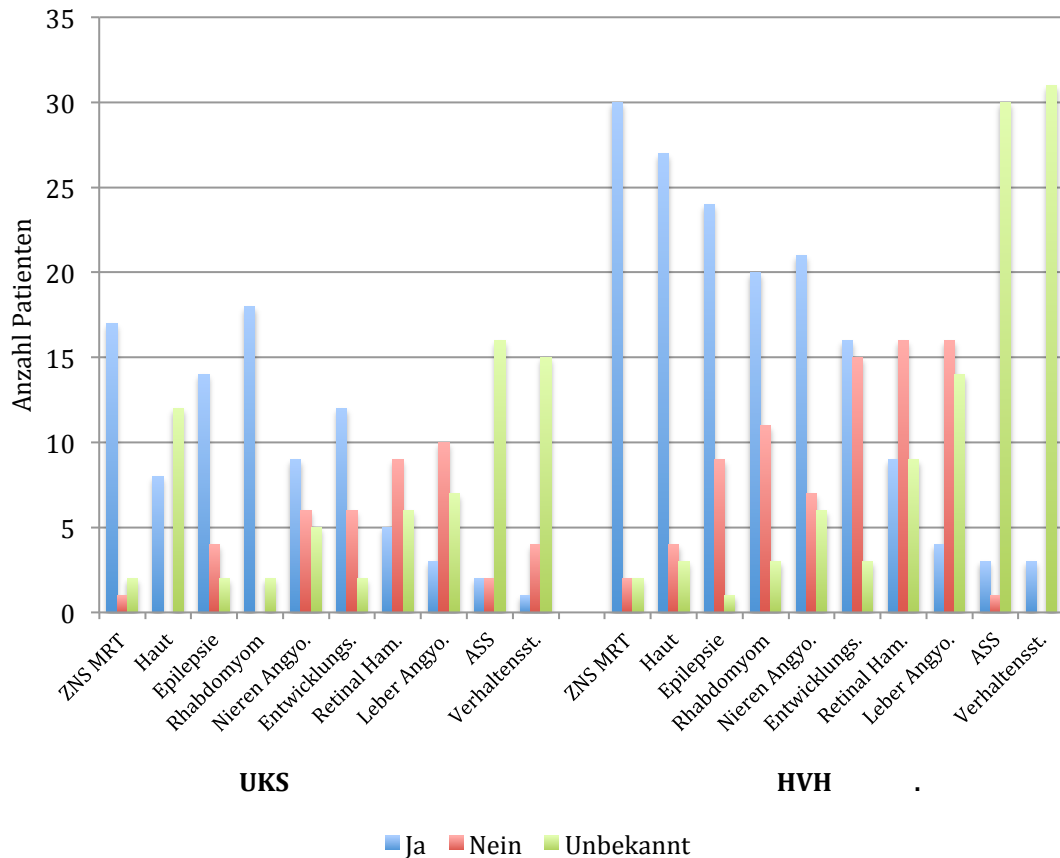


Graphik 7.- Verteilung der Population nach Art der Krankheitssymptome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose TSC : Anzahl an Patienten und Prozentsatz bezogen auf die Gesamtzahl (Anderes: Perzentilenschneidende Makrozephalie).

In den Graphiken 8 und 9 ist für die Gesamtdauer der Nachbehandlung die Prävalenz der verschiedenen klinisch-radiologischen Befunde erfasst. Es ließen sich bezüglich der Prävalenz zwischen beiden Krankenhäusern keine signifikanten Unterschiede feststellen.



Graphik 8.- Prävalenz klinisch-radiologischer Befunde für die Gesamtdauer der Nachbehandlung. (ZNS MRT: Befunde am Zentralnervensystem, erhoben mittels Magnetresonanztomographie; Haut: Hautmanifestationen; Nieren Angyo.: Angiomyolipome an den Nieren; Entwicklungs.: Entwicklungsverzögerung; Retinal Ham: retinale Hamartome; Leber Angyo: Angiomyolipome der Leber; ASS: Autismus-Spektrum-Störung; Verhaltenst.: Verhaltensstörungen)

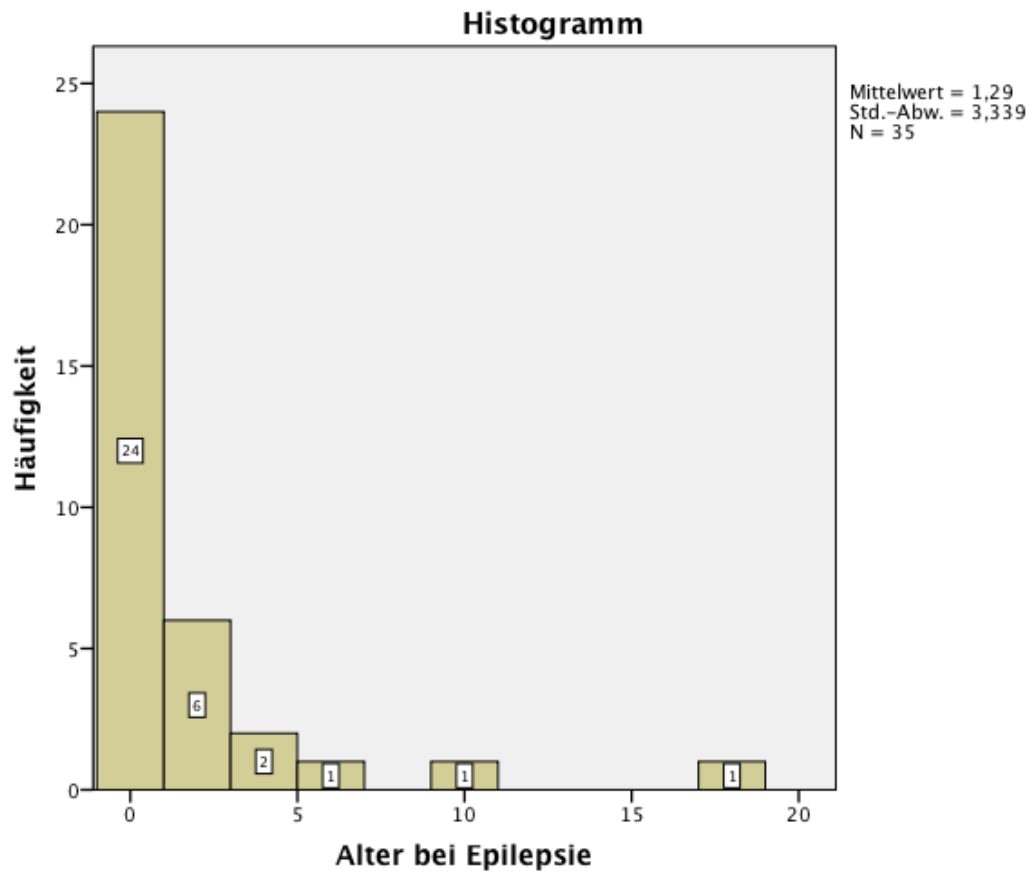


Graphik 9.- Prävalenz klinisch-radiologischer Befunde für die Gesamtdauer der Nachbehandlung, im Vergleich der behandelnden Krankenhäuser: UKS: Universitätsklinikum des Saarlandes, HVH: Uniklinik Vall d’Hebrón. Anzahl an Patienten. (ZNS MRT: Befunde am Zentralnervensystem, erhoben mittels Magnetresonanztomographie; Haut: Hautmanifestationen; Nieren Angyo: Angiomyolipome an den Nieren; Entwicklungs.: Entwicklungsverzögerung; Retinal Ham: retinale Hamartome; Leber Angyo: Angiomyolipome an der Leber; ASS: Autismus-Spektrum-Störung; Verhaltensst.: Verhaltensstörungen).

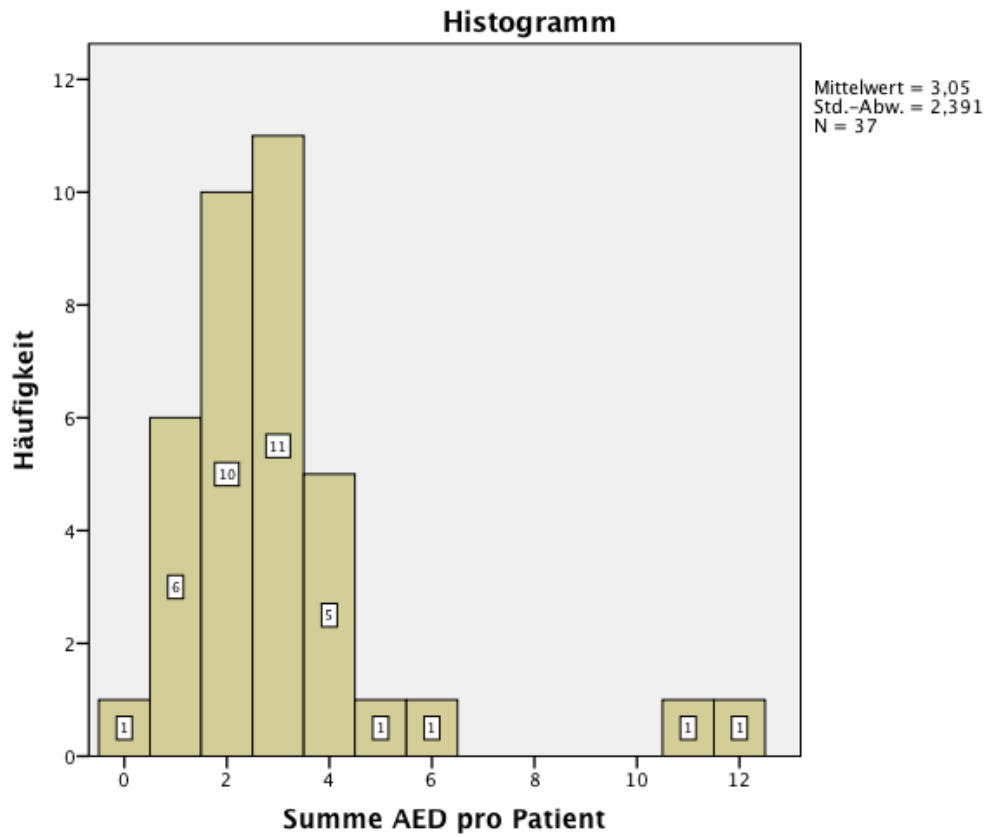
Bei 9 der 38 Patienten, bei denen Rhabdomyome des Herzens diagnostiziert worden waren, verschwanden diese während des Zeitraums der Nachbehandlung wieder. Es war kein signifikanter Zusammenhang erkennbar zwischen der Rückbildung der Rhabdomyome und dem Alter zum Zeitpunkt der letzten Echokardiographie wie auch dem Umstand, ob die Diagnose vor oder nach der Geburt gestellt worden war. Bei 11/20 der in der HVH und bei 5/18 der in den UKS behandelten Patienten wurden Rhabdomyome während der Schwangerschaft festgestellt, wobei sich zwischen den beiden Krankenhäusern keine signifikanten

Unterschiede erkennen ließen (p-Wert 0,09). Bei zwei der Patienten wurde das Rhabdomyom operativ entfernt. Im Laufe der Nachsorge traten bei 3 der Patienten Herzrhythmusstörungen auf.

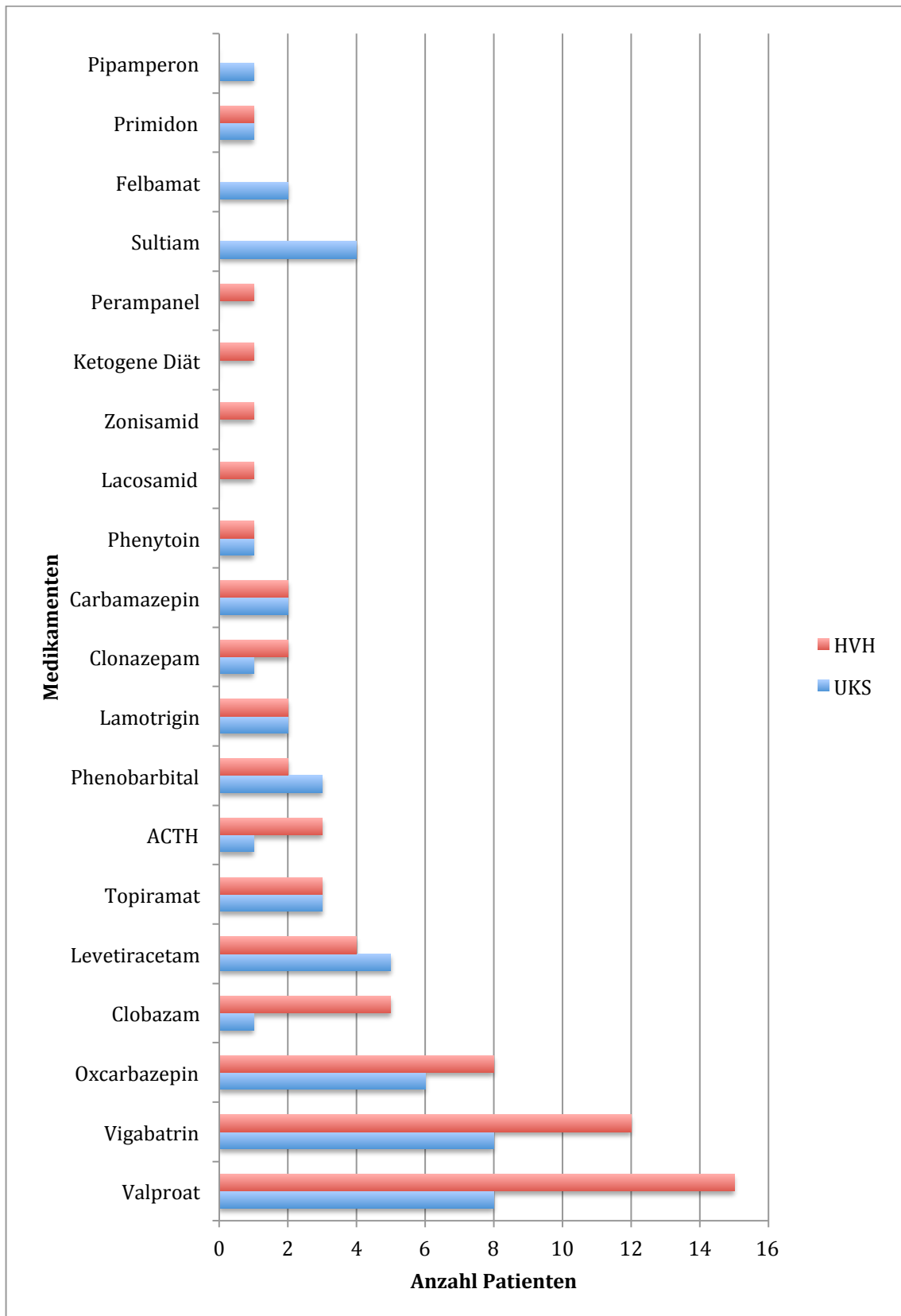
Eine Epilepsie wurde bei 38/54 Patienten diagnostiziert, wobei das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose bei unter 1 Jahr lag (Interquartilsabstand 0-1 Jahre). Die Patienten wurden durchschnittlich mit 3 Arzneimitteln (Antikonvulsiva) behandelt, wobei bei 20/37 3 oder mehr Medikamente verabreicht wurden (siehe Graphiken 10 und 11). 67% der Patienten, bei denen der erste Anfall vor Vollendung des ersten Lebensjahres auftrat, wiesen eine Therapieresistenz auf. Die verabreichten Medikamente sind in Graphik Nr. 12 erfasst. In beiden Krankenhäusern wurden Valproinsäure, Vigabatrin und Oxcarbazepin am häufigsten angewandt. Beim Einsatz der Medikamente ließen sich zwischen den beiden Krankenhäusern keine statistisch nennenswerten Unterschiede feststellen, außer bei der Verwendung von Sultiam, das nur im UKS eingesetzt wurde. Eine BNS-Epilepsie wurde bei 14/38 Patienten diagnostiziert, woraus sich bei 70% von ihnen eine refraktäre Epilepsie entwickelte. Angaben zum Behandlungserfolg sind von 34 Patienten verfügbar, woraus sich für 19 von ihnen ergab, dass die Anfälle schlecht zu kontrollieren waren. Nennenswerte Unterschiede beim Vergleich der beiden Krankenhäuser ergaben sich weder im Hinblick auf Patienten, die frei von Anfällen blieben, noch auf Patienten, die mit 3 oder mehr Medikamenten behandelt worden waren.



Graphik 10.- Histogramm zum Alter beim ersten epileptischem Anfall.

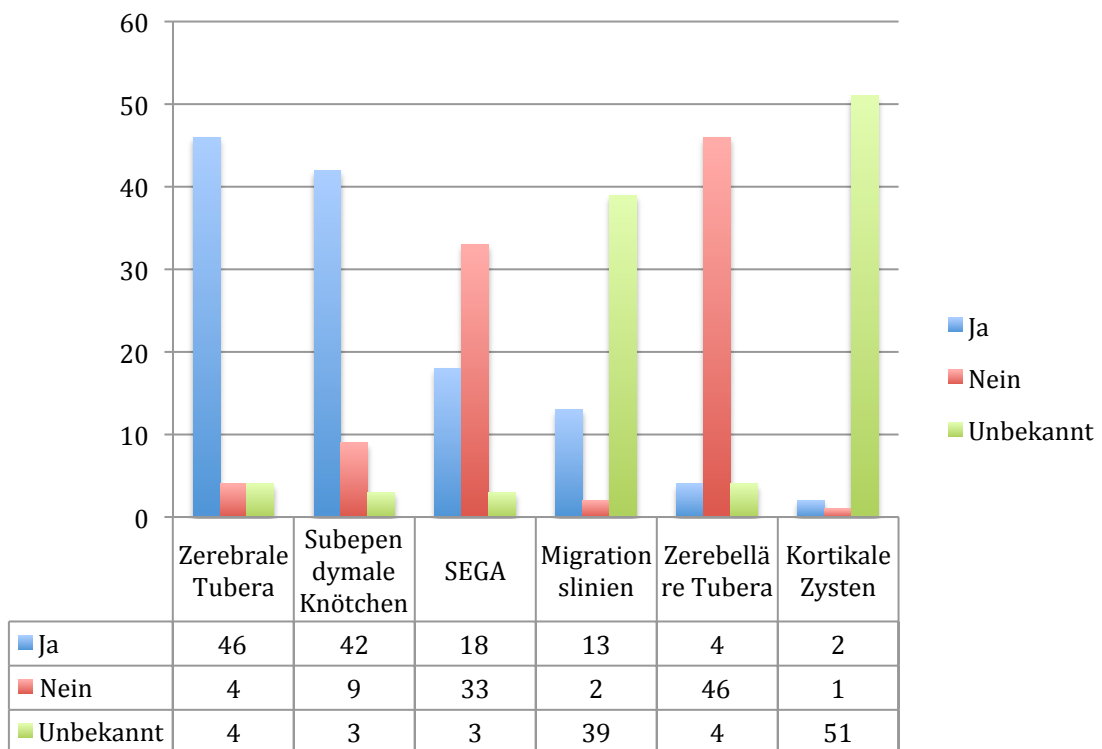


Graphik 11.- Anzahl der im Laufe der Nachbehandlung pro Patient verabreichten Antiepileptika (AED: antiepileptic drug).



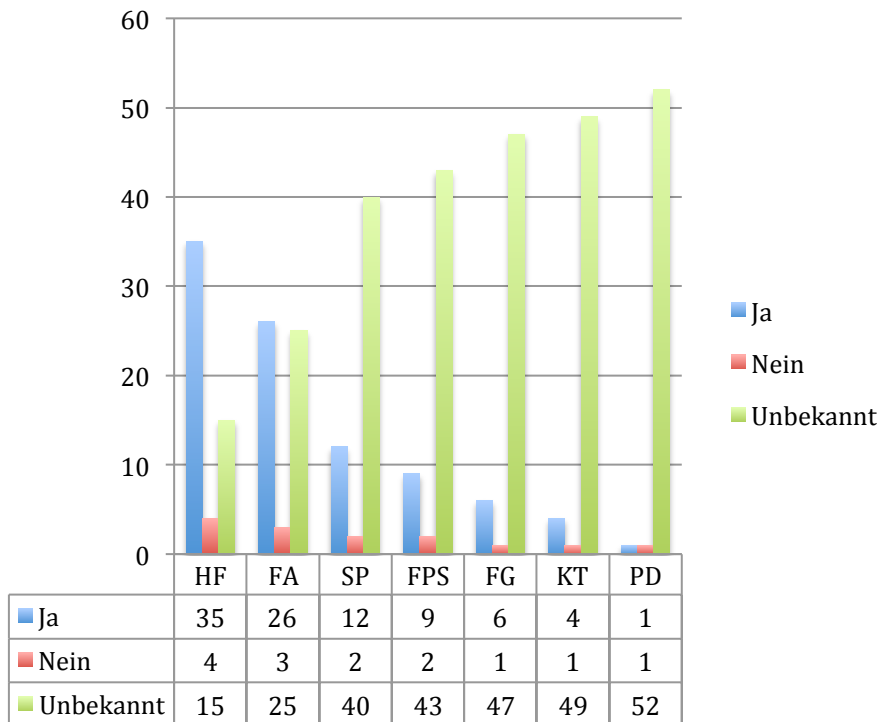
Graphik 12.- Schaubild zu während der Nachversorgung verabreichten Medikamenten sowie zum Einsatz der ketogenen Diät, aufgeschlüsselt nach Krankenhäusern.

Während der Nachversorgung wurden die verfügbaren Berichte zur Durchführung zerebraler Schnittbildverfahren von 51 Patienten geprüft. Von 2 der 51 Patienten wurde wenigstens eine CT-Aufnahme erstellt. Am häufigsten fanden sich – bei 90% der untersuchten Fälle - kortikale Tubera, sowie bei 82% subependymale Knötchen (siehe Graphik Nr. 13). SEGA wurde bei 18/51 Patienten (35%) diagnostiziert, von denen 12 wie folgt behandelt wurden: bei 1 Patienten wurde der Tumor vollständig, bei 1 weiteren Patienten teilweise entfernt und es folgte eine Behandlung mit einem mTOR-Inhibitor; bei 9 Patienten wurde ausschließlich mit mTOR-Inhibitor behandelt. Alle Patienten, bei denen ein neurochirurgischer Eingriff erfolgte, sind in den UKS behandelt worden.

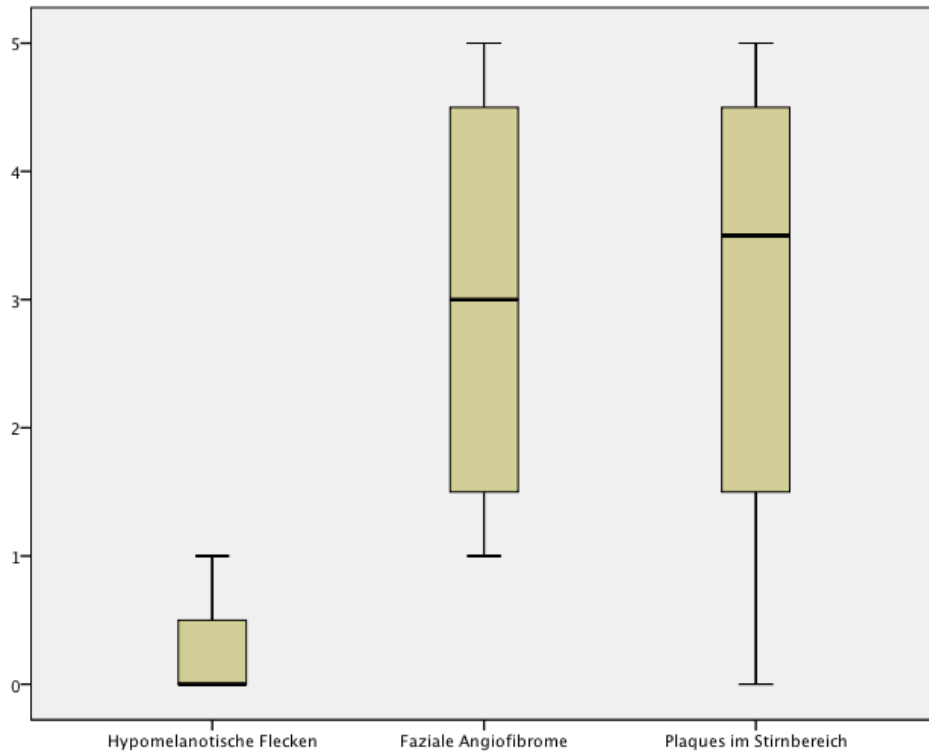


13.- Graphik zu TSC-typischen Befunden, die mittels kranialer Bildgebung erhoben wurden. (SEGA: subependymales Riesenzellastrozytom)

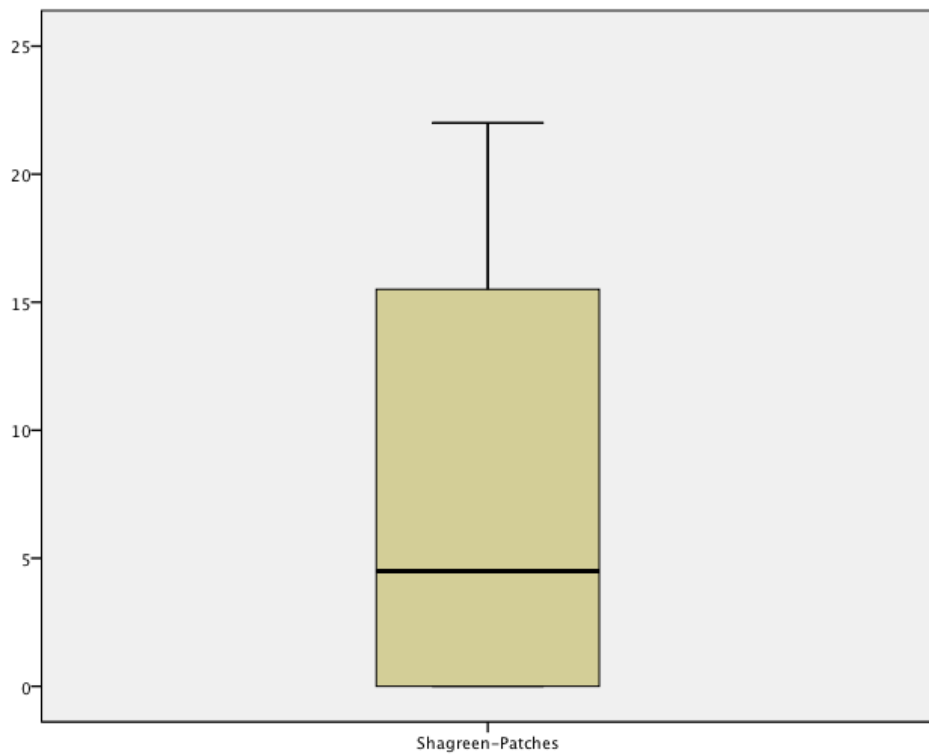
Die Hautmanifestationen sind in den Graphiken 14-18 zusammengefasst. Davon erwiesen sich weiße Flecken (sog. "white spots") als das häufigste und am frühesten auftretende Symptom. Faziale Angiofibrome, Shagreen-Plaques und Plaques an der Stirn wurden an Patienten im Alter zwischen 4 und 5 Jahren diagnostiziert.



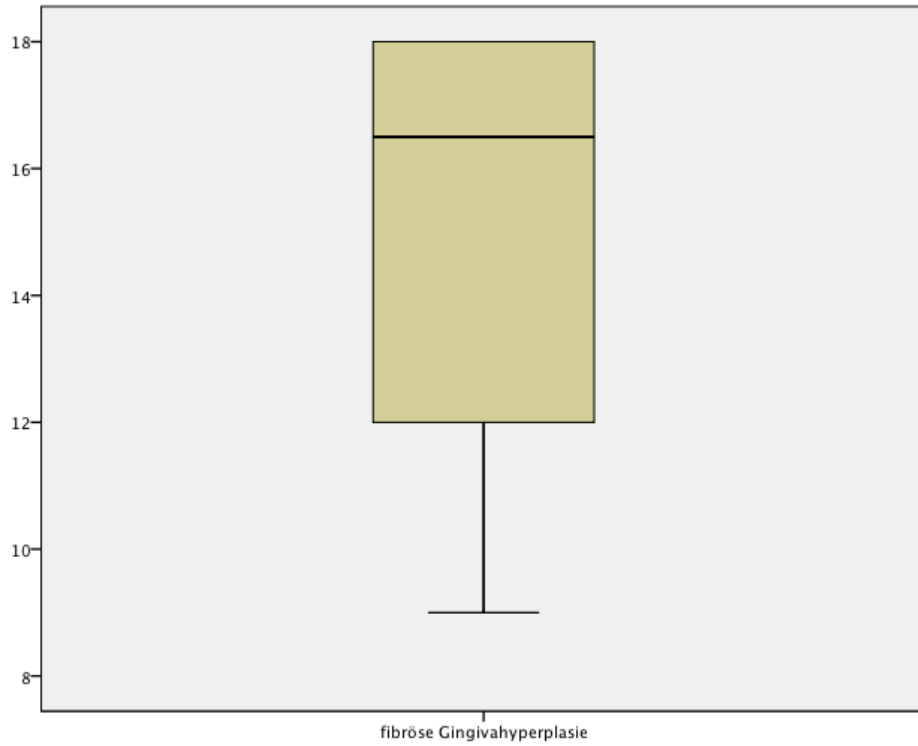
Graphik 14.- Krankhafte Veränderungen der Haut, dargestellt nach Anzahl der Patienten. (HF: hypomelanotische Flecken, FA: faziale Angiofibrome, SP: Shagreen-Plaques, FP: Plaques an der Stirn, FG: fibröse Gingivahyperplasie, KT: Koenen-Tumor, PD: Zahnschmelz-Defekte)



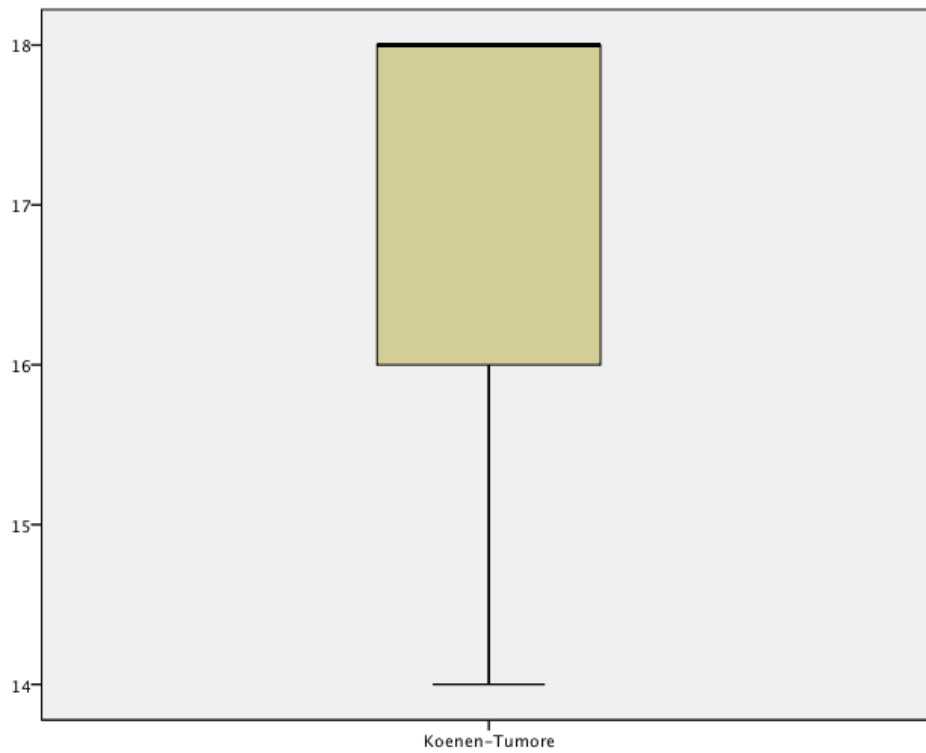
Graphik 15.- Boxplot: Alter zum Zeitpunkt der Diagnose von hypomelanotischen Flecken, fazialen Angiofibromen und Plaques im Stirnbereich.



Graphik 16.- Boxplot: Alter zum Zeitpunkt der Diagnose von Shagreen-Patches.

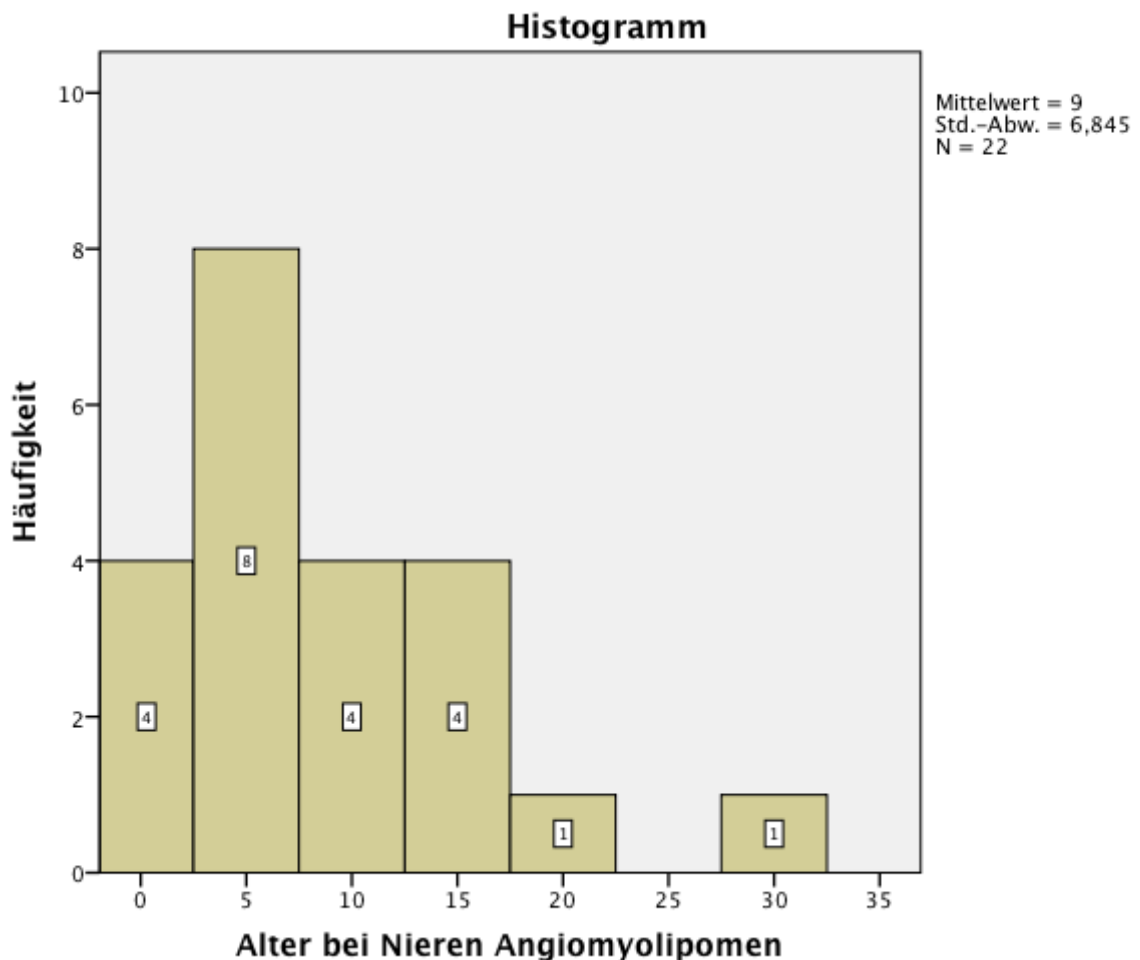


Graphik 17.- Boxplot: Alter zum Zeitpunkt der Diagnose einer fibrösen Gingivahyperplasie.



Graphik 18.- Boxplot: Alter zum Zeitpunkt der Diagnose von Koenen-Tumore.

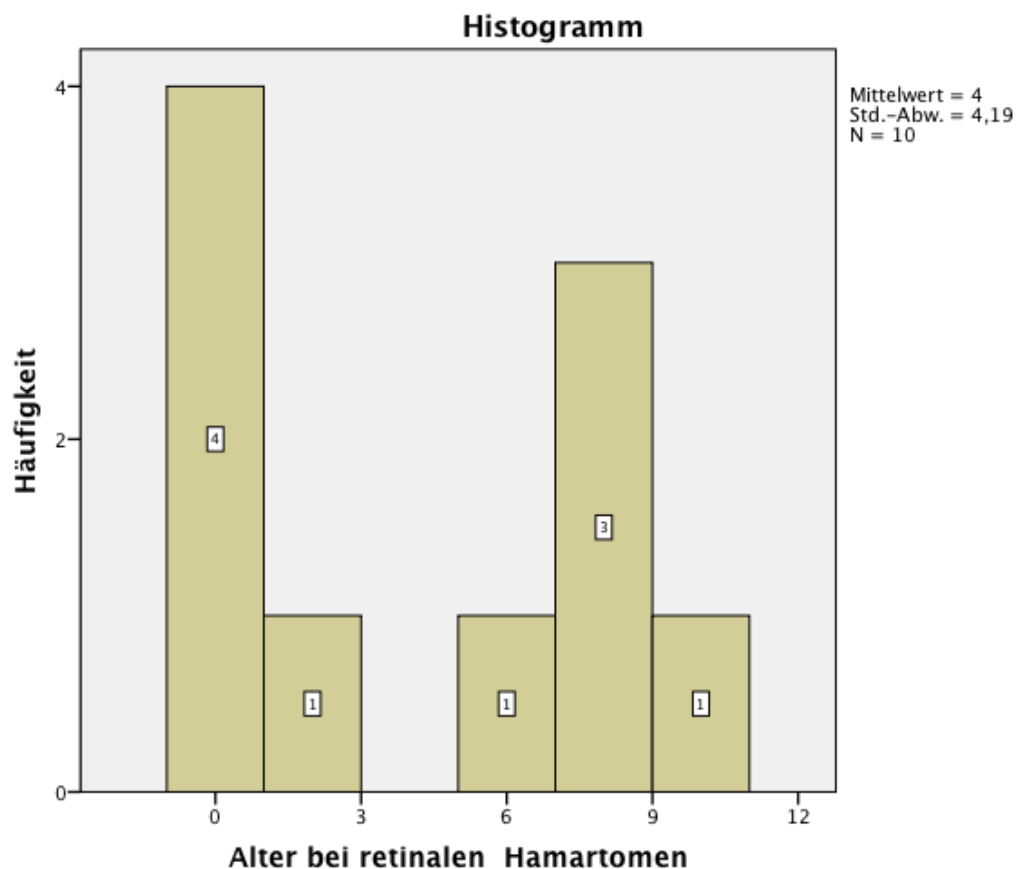
Während der Nachbehandlung entwickelten 30 Patienten renale Angiomyolipome. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 9 Jahren (Median 7 Jahre, Interquartilsabstand 6-10 Jahre) (siehe Graphik Nr. 19). Während der Dauer der Studie war es nötig, 3 Patienten zu behandeln: ein Patient wurde nephrektomiert, ein weiterer Patient erhielt eine Embolisation und ein dritter wurde im Alter von 13 Jahren mit Sirolimus behandelt. Bei 5/39 Patienten wurden an den Nieren Zysten festgestellt (Durchschnittsalter 10 Jahre +/- 7,3; Normalverteilung war gegeben). Es wurden bei 7 Patienten an der Leber Angiomyolipome und bei einem Patienten Zysten festgestellt. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 12 Jahren +/- 5,24 (Normalverteilung war gegeben). Alle Patienten mit Leber-Angiomyolipomen hatten auch Nieren-Angiomyolipome.



Graphik 19.- Alter zum Zeitpunkt von Nieren-Angiomyolipomen.

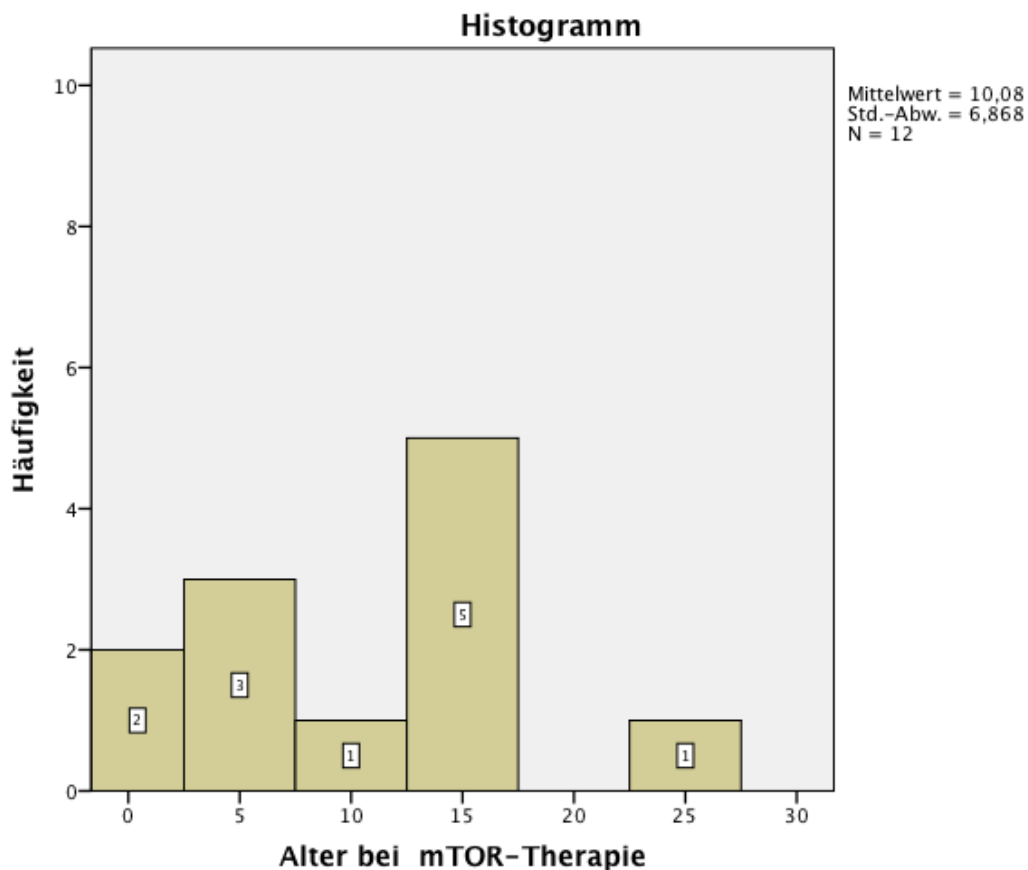
Bei 28/49 (57%) der Patienten wurden eine Entwicklungsverzögerung und/oder eine geistige Behinderung diagnostiziert. In signifikantem Maße zeigte sich dabei eine Verbindung zum Vorliegen einer SEGA oder einer Epilepsie (p-Wert: 0,001 und p-Wert: 0,049). Der Intelligenzquotient wurde bei 5 Patienten gemessen (Bereich 32-103).

Während der Nachbehandlung wurden bei 14 Patienten retinale Hamartome diagnostiziert. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 4 Jahren (Median 3, Interquartilsabstand 0-8 Jahre) (siehe Graphik Nr. 20). Retinale Hamartome traten dabei häufig in Verbindung mit Leber-Angiomyolipomen und mit Rhabdomyomen des Herzens auf. Ein Patient erblindete infolge eines warzenartigen Ödems, das sekundär durch den von SEGA ausgelösten erhöhten Hirndruck entstanden war.



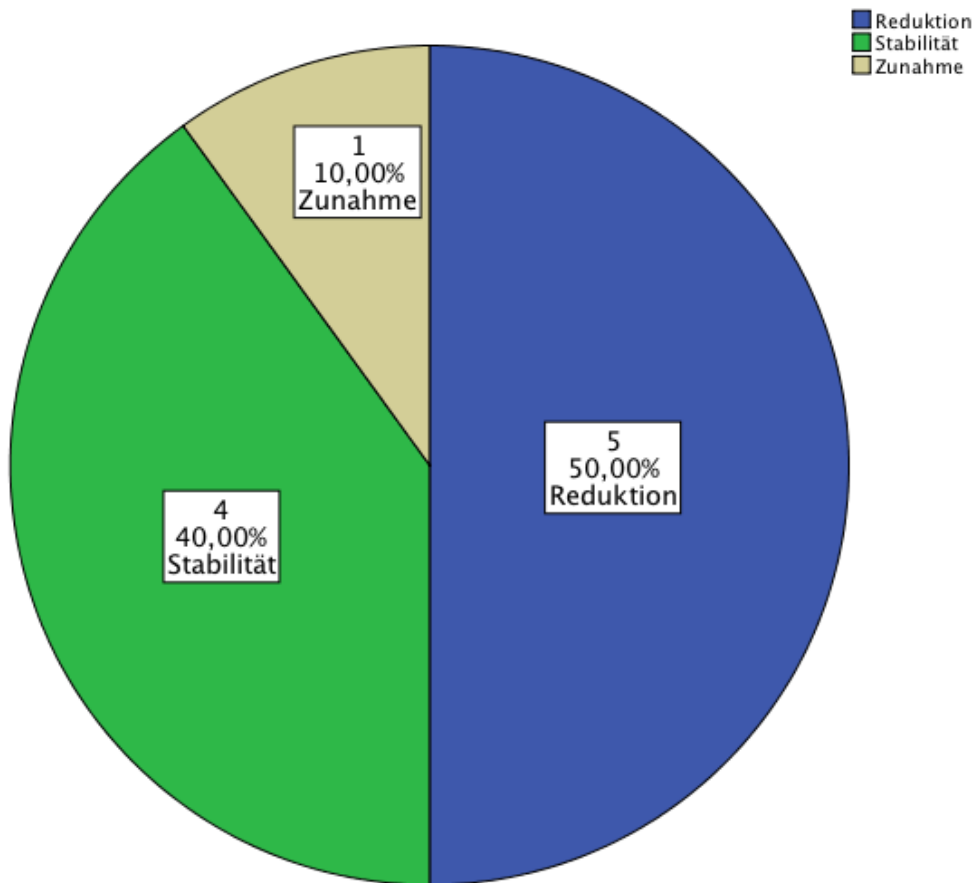
20.- Alter zum Zeitpunkt der Diagnose von retinalen Hamartomen

Behandlung mit mTOR-Inhibitoren erfolgte bei 12 Patienten: bei 1 Patienten mit Sirolimus, bei den übrigen mit Everolimus. Das Alter zum Zeitpunkt der Verschreibung ist in Graphik Nr. 21 dargestellt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 28 Monate (Bereich 6-50 Monate). Bei dem Patienten, der mit Sirolimus behandelt wurde, zeigte sich eine Rückbildung der Nieren-Angiomyolipome. Ein Patient erhielt im Rahmen eines klinischen Versuchs zur Behandlung seiner Epilepsie 6 Monate lang Everolimus, was zur Verschlimmerung seiner Anfälle führte. Die übrigen Patienten erhielten Everolimus zur Behandlung eines SEGA; die Behandlung dauerte stets mehr als ein Jahr und führte in 50% der Fälle zu einer Rückbildung des Tumors (siehe Graphik Nr. 22).



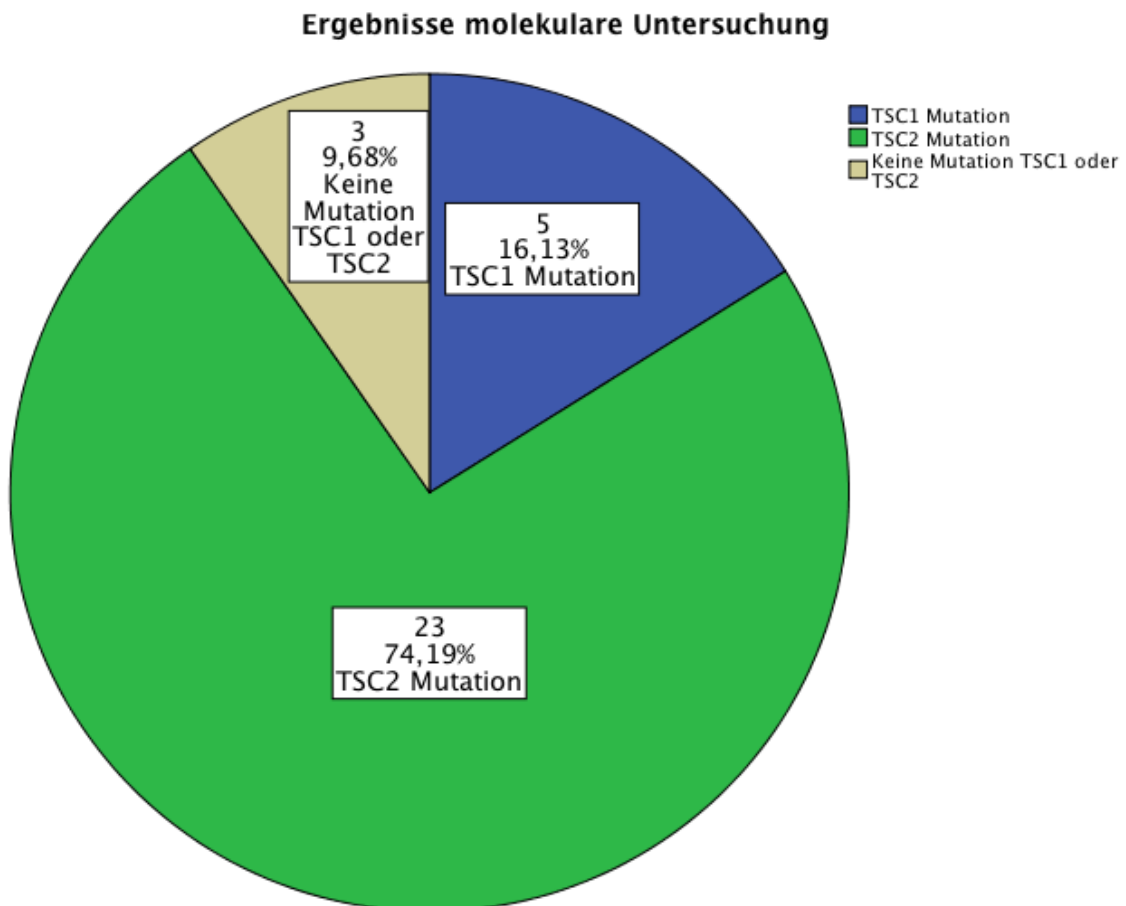
Graphik 21.- Alter zum Zeitpunkt der Verschreibung von mTOR-Inhibitoren

Wirkung von mTOR auf SEGA



Graphik 22: Wirkung der Everolimus-Behandlung auf subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA): Anzahl an Patienten.

Die Daten, die zur genetischen Untersuchung erhoben wurden, sind in Graphik Nr. 20 zusammengefasst. Sie wurde bei 31/54 (57%) Patienten durchgeführt, und bei 74% zeigte sich dabei eine Mutation von TSC2; bei 16% eine Mutation im TSC1-Gen. Es ergab sich dabei ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer TSC2-Mutation und dem Auftreten von fazialen Angiofibromen (p-Wert 0,001), fibrösen Plaques im Stirnbereich (p-Wert: 0,008) sowie von Shagreen-Plaques (p-Wert: 0,014). Es gab keine Korrelation zwischen dem Vorliegen einer bestimmten genetischen Mutation und dem Auftreten von Entwicklungsverzögerung/geistige Behinderung oder Epilepsie.



Graphik 23.- Ergebnis der genetischen Untersuchung für die Fälle, in denen sie durchgeführt wurde.

5.- DISKUSSION

Auf der Grundlage der Empfehlungen von Roach et al. von 1999 lässt sich als Ergebnis dieser multizentrischen Studie festhalten, dass bei Patienten mit diagnostizierter TSC die Symptome an Augen und Nieren unzureichend untersucht worden sind, und zwar in beiden Kliniken gleichermaßen. Im Falle der UKS-Patienten trifft das auch für kutane Manifestationen zu (12).

Für die Aufnahme von Patienten wurden die gültigen Leitlinien von Northrup et al. 2013 herangezogen, und zwischen den beiden Krankenhäusern ließ sich mittels statistischer Analyse kein Unterschied bezüglich Patientenalter oder Geschlecht feststellen (1). Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, wurden zur Diagnosestellung der auf TSC hindeutenden Krankheitssymptome für beide Universitätskliniken die Empfehlungen herangezogen, die im Jahr 1999 von Roach et al. veröffentlicht wurden (12).

Es war nicht Zweck dieser Studie, konkret das Alter zum Zeitpunkt der TSC-Diagnose zu analysieren; berücksichtigt man aber die Ergebnisse anderer Publikationen zur TSC-Diagnose, dann zeigt sich dass die Diagnose in der Regel wenige Monate nach der ersten Vorstellung in einer Fachklinik erfolgte, woraus sich schließen lässt, dass bei der Mehrheit der Patienten, deren Fälle in dieser Studie erfasst sind, die Diagnose vor Vollendung des ersten Lebensjahres gestellt wurde (14,15). Der prozentual hohe Anteil an Patienten mit fehlenden bzw. nicht dokumentierten Untersuchungsergebnissen bzgl. kutaner Manifestationen dürfte darauf zurückzuführen sein, dass in dieser ausschließlich Daten von Patienten untersucht wurden, die zuerst in einer neuropädiatrischen Ambulanz behandelt wurden: Die TSC-Diagnose ist dann häufig bereits mittels kranialer Bildgebung bestätigt, weswegen die Feststellung kutaner Manifestationen für die Diagnose nicht mehr obligat/nötig ist und folglich nur noch die offensichtlichsten Manifestationen oder diejenigen, auf die der Patient ausdrücklich verweist bzw. von hoher klinischer Relevanz sind, auch dokumentiert werden. Höchstwahrscheinlich sind diese Befunde im HVH nicht aufgefallen, da nämlich das HVH am TOSCA-(TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness)

Studienprotokoll beteiligt gewesen ist, wofür unter anderem eine ausführliche Beschreibung von Hautmanifestationen erforderlich war. Dass bei einem prozentual hohen Anteil der Patienten auch keine Sonographie der Nieren durchgeführt wurde, lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass Angiomyolipome der Nieren häufig erst bei im Schuleintrittsalter festgestellt werden,

Außerdem ergibt sich aus dieser Studie, dass auch Symptome der Leber und solche psychiatrischer Art nicht adäquat untersucht wurden. Diese waren in den Empfehlungen von Roach et al. von 1999 nicht erfasst gewesen, aber in aktuellen klinischen Leitlinien, die 2013 veröffentlicht wurden, wird eine adäquate Bewertung dieser Symptome gefordert, zumal inzwischen zur Erstdiagnose der TSC wie auch während der Nachbehandlung ein MRT des Abdomens erstellt und außerdem zum Ausfüllen ein Fragebogen zum Sozialverhalten ausgehändigt wird. (16,17).

Bei der untersuchten Population ist als Leitsymptom, das zur Diagnose dieser Erkrankung führt, an erster Stelle das Vorliegen eines Rhabdomyoms des Herzens zu nennen, gefolgt von Epilepsie als zweithäufigstem Symptom. Diese Erkenntnisse unterscheiden sich von allen bisher veröffentlichten, denn dort galt stets Epilepsie als entscheidendes Leitsymptom (18,19). Beide Symptome treten sehr frühzeitig auf, so dass in der Mehrzahl der Fälle die Diagnose vor Vollendung des ersten Lebensjahres gestellt werden kann. Von hoher Relevanz ist das Ergebnis dieser Studie, dass bei 30% der Patienten die Verdachtsdiagnose einer TSC-Erkrankung, welche dann auch zur definitiven TSC-Diagnose führte, bereits während der Schwangerschaftsphase gestellt wurde. Dieser hohe Prozentsatz hängt sicherlich mit der Selektion des untersuchten Kollektivs zusammen, wonach die untersuchte Population in hochspezialisierten Fachkliniken (Universitätskliniken) behandelt wurde, spiegelt aber möglicherweise auch die qualitative Verbesserung der Gesundheitsversorgung (insbesondere Pränataldiagnostik) wieder, die eine frühzeitige Diagnose bereits in utero ermöglicht.

Dieser Studie zufolge beträgt die Prävalenz von Rhabdomyomen des Herzens 78% und liegt dabei im mittleren Bereich, wenn man den Wert mit dem anderer Untersuchungen klinischer Stichproben vergleicht, wo er zwischen 43%-90% liegt, aber er erscheint etwas erhöht, wenn man zum Vergleich die Ergebnisse genetischer Laboruntersuchungen heranzieht, bei denen die Prävalenz zwischen 42%-51% variiert (20–22). Diese Unterschiede erklären sich wahrscheinlich durch unterschiede in den verschiedenen Patientenkollektiven, dass also die untersuchten Patienten nicht immer der gleichen Altersgruppe angehörten und man bei den Untersuchungen auf unterschiedliche Datensätze zurückgegriffen hat, nämlich einmal auf Ergebnisse genetischer Studien, zum anderen auf Krankenakten von Patienten, die in Fachkliniken behandelt wurden. Zudem ergab diese Studie, dass 42% der Rhabdomyome während der Schwangerschaftsphase diagnostiziert wurden, während in der Literatur Prozentsätze genannt werden, die zwischen 18%-61% liegen (23,24). Dass ein hoher Anteil an Patienten in utero diagnostiziert wurde, spiegelt wahrscheinlich die Organisationsstruktur dieser hochspezialisierten Krankenhäuser wieder sowie die erhöhte Leistungsfähigkeit heutiger Ultraschallgeräte.

Die Prävalenz der Epilepsie beträgt dieser Studie zufolge 75% und liegt damit im Bereich von 75%-90%, wie sie sich aus der Mehrzahl früherer Untersuchungen ergibt (14,15,19–22,25). Jedoch nur 26% der Patienten unseres Kollektivs entwickelten eine BNS-Epilepsie, wofür in anderen Untersuchungen eine Prävalenz von 33%-54% angegeben wird (14,15,22,26). 54% der Patienten leiden dieser Studie zufolge an refraktärer Epilepsie, und dieser Wert übertrifft den anderer Studien, die sich ausschließlich mit pädiatrischen Populationen befassten und bei denen der Prozentsatz zwischen 34%-44% lag (14,15,27). Ein Grund für diesen erhöhten Wert könnte sein, dass in dieser Studie für die Einordnung als refraktäre Epilepsie ausschlaggebend ist, ob ein Patient 3 Medikamente erhalten hat oder nicht, ohne dass man den Gründen für das Ausbleiben des therapeutischen Erfolgs weiter nachgegangen wäre (13). Was die epileptischen Anfälle anbelangt, so ist für 44% der Patienten Anfallskontrolle angegeben, ein Wert, der dem anderer Untersuchungen nahekommt (26,27). Die Medikamente betreffend, die zur Anwendung kamen, lässt sich festhalten, dass bereits in der

Studie von Overwater et al. (2015) Valproinsäure und Vigabatrin die Medikamente waren, die am häufigsten verschrieben wurden (28). Trotz seiner möglichen toxischen retinalen Nebenwirkung (irreversible konzentrische Gesichtsfeldeinschränkungen) wird Vigabatrin oft verwendet, was nicht nur auf das häufige Auftreten der BNS-Epilepsie bei TSC-Patienten zurückzuführen ist, sondern auch auf seine hohe Wirksamkeit bei der Kontrolle epileptischer Anfälle (29,30). Jüngst gelang der Nachweis, dass Vigabatrin den Wirkungsmechanismus von mTOR blockiert, weswegen zurzeit seine Anwendung vor Auftreten epileptischer Anfälle geprüft wird (29,31). Der einzige signifikante Unterschied, der sich beim Vergleich der Verschreibungspraxis von Medikamenten zwischen beiden Krankenhäusern ergab, betraf Sultiam, was zu erwarten war, da in Spanien dieses Medikament nicht zugelassen ist (32).

Bei 93% der Patienten erfolgte eine Untersuchung mittels kranialer Bildgebung. Die Prävalenz von kortikalen Tubera sowie von subependymalen Knötchen steht im Einklang mit Ergebnissen, wie sie bereits veröffentlicht wurden (14,21,22). In unserer Studie wurde bei 35% der Patienten ein SEGA diagnostiziert. Dieser im Vergleich zu anderen Studien erhöhte Prozentsatz erklärt sich einerseits wahrscheinlich mit der unterschiede in den verschiedenen Patientenkollektiven, andererseits mit der Definition von SEGA, wie sie der einzelne Radiologe zur Diagnose heranzieht (33–35). Das höhere Auflösungsvermögen heutiger MRT-Geräte könnte ebenso ursächlich für eine höhere SEGA-Detektionsrate sein. Nur bei 2 Patienten, die beide in den UKS behandelt wurden, erfolgte ein neurochirurgischer Eingriff, was ebenfalls die Grundtendenz der Patientenauswahl widerspiegelt, nach der die Mehrzahl der Patienten in neuropädiatrischen und nicht in neurochirurgischen Kliniken behandelt wurde. Außerdem zeigt sich daran die unterschiedliche Herangehensweise der beiden Krankenhäuser bei der Behandlung des SEGA, da diese Tumoren in der HVH nicht operiert wurden, während in den UKS aufgrund der entsprechend größeren Erfahrung diese Therapieoption stets auch in Erwägung gezogen wird (36,37). Die Prävalenz infratentorieller Tubera fiel im Vergleich zu Angaben anderer Studien sehr niedrig aus, denn dort werden Werte zwischen 24%-36% genannt (38,39). Der Prozentanteil von Patienten, bei denen Angaben zum Vorliegen von Zysten oder

von radialen Migrationslinien fehlen, lag dagegen sehr hoch, was daran liegen dürfte, dass man früher den Wert dieser Angaben unterschätzt hat. Denn immer deutlicher zeigt sich inzwischen, dass der Befall weißer Substanz in Zusammenhang steht mit erhöhter Prävalenz von Epilepsie, geistiger Behinderung sowie Autismus, was sich gegenwärtig durch Einsatz der Traktographie als prognostischem Marker nachweisen lässt (34,40–42).

Eine der Einschränkungen, denen diese retrospektive Studie unterliegt, war, dass man in den meisten Fällen das kognitive Niveau der Patienten aus dem Typ der Einschulung erschließen musste. Nichtsdestotrotz kommt die geschätzte Prävalenz von geistiger Behinderung/ Entwicklungsstörung derjenigen sehr nahe, die sich aus anderen Untersuchungsreihen ergibt (14,20,22). Ebenso besteht zwischen dem Vorliegen von geistiger Behinderung und Epilepsie ein signifikanter Zusammenhang, der auch schon von anderen Autoren beschrieben wurde (26,43). Dagegen konnte in dieser Studie auch eine Verbindung zwischen dem Vorliegen eines SEGA und geistiger Behinderung festgestellt werden, der sich aus der Studie von Kothare et al., wo die Fälle von 916 TSC-Patienten untersucht wurden, so noch nicht ergeben hatte (43). Denn darin konnte zwar ein statistischer Zusammenhang zwischen SEGA und dem Vorliegen von ASS, aber nicht zwischen SEGA und geistiger Behinderung nachgewiesen werden.

Aus dieser Studie geht hervor, dass kutane Manifestationen durchschnittlich zu einem früheren Zeitpunkt diagnostiziert werden, als dies bisher in der Literatur angegeben wurde, wonach hypomelanotische Flecken, faziale Plaques, Shagreen-Plaques und faziale Angiofibrome vor Vollendung des vierten Lebensjahres auftreten (14,20). Der prozentual hohe Anteil von Patienten, bei denen Information zu anderen kutanen Manifestationen fehlt, ist ein Aspekt, bei dem die Versorgung verbessert werden kann, um den betroffenen Personen bessere Prävention und adäquate Behandlung anbieten zu können (44).

Während der Zeitspanne der Nachbehandlung bildeten sich bei 70% der Patienten an den Nieren Angiomyolipome. Dieser Prozentsatz liegt über den Werten früherer Studien (14,15,20–22). So lag er in der Untersuchung von Dabora et al. bei 55%,

und diese Abweichung lässt sich weder auf das Alter zum Diagnosezeitpunkt noch auf den Mutationstyp der untersuchten Population zurückführen (20). Im Gegensatz dazu lag die Prävalenz von Nierenzysten mit 11% niedriger als in bisher veröffentlichten Datensätzen (14,15,20–22). Was Angiomyolipome der Leber anbelangt, so sind die Daten, die man zur Berechnung der Prävalenz bräuchte, nicht sehr zuverlässig, da bei zu vielen Patienten Befunde nicht erhoben und somit eine entsprechende Befunddokumentation nicht vorhanden sind. Es muss betont werden, dass in den klinischen Leitlinien von Roach et al. 1999 statt der abdominalen Untersuchung eine Ultraschalluntersuchung der Nieren angeraten wurde; wohingegen in den aktualisierten Leitlinien von Northrup et al. (2013) die Empfehlung ausgesprochen wurde, bei Vorhandensein von Leberangiomyolipomen diese zu kontrollieren und bei Patienten, bei denen erstmals TSC diagnostiziert worden ist, eine abdominale MRT-Aufnahme zu erstellen (12,17).

Die Prävalenz von retinalen Hamartomen liegt bei 36% und damit in einem Bereich, wie er auch in der Literatur genannt wird, aber das Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt, wie es sich aus den untersuchten Fällen ergibt, liegt mit 4 Jahren deutlich niedriger als die 12 Jahre, die bei Dabora et al. genannt werden (20–22,45,46). Wie bereits erwähnt, war jedoch der Prozentanteil von Patienten sehr hoch, bei denen keine Befunde erhoben worden sind. Selten kommt es vor, dass retinale Hamartome eine Wachstumstendenz zeigen und Komplikationen verursachen. Sollte dies eintreten, ist eine jährliche Nachbehandlung durch den Ophthalmologen zu empfehlen, um eine frühzeitige Behandlung zu garantieren und zu verhindern, dass es zu irreversiblen Sehstörungen kommt (17,47). In dieser Studie ist ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von einerseits retinalen Hamartomen und andererseits Nieren- und Leber-Angiomyolipomen sowie von Rhabdomyomen des Herzens beobachtet worden, aber es konnte kein entsprechender Zusammenhang zum Auftreten von SEGAs nachgewiesen werden, wie er in der Studie von Aronow et al. festgestellt worden war (37,45).

Während des untersuchten Zeitraums wurden 12 Patienten mTOR-Hemmer verabreicht, hauptsächlich zur Behandlung von SEGAs (n=10). Eine Rückbildung

des SEGA konnte in 50% der Fälle beobachtet werden, was dem Wert nahekommt, der in der Studie von Franz et al. genannt wird (48). Bei dem Patienten, der zur Behandlung seiner Epilepsie Everolimus erhielt, verschlimmerten sich die Anfälle, weswegen er aus der klinischen Studie wieder ausgeschlossen werden musste. Noch sind deren Ergebnisse nicht publiziert worden, aber bis zum jetzigen Zeitpunkt hat sich Everolimus bei TSC-Patienten günstig auf die zahlenmäßige Reduktion ihrer Anfälle ausgewirkt (11).

Obwohl bei der Mehrzahl der Patienten die Diagnose anhand klinischer Kriterien erfolgte, wurde bei 57% von ihnen eine genetische Untersuchung durchgeführt. Die Mehrheit der Patienten wies Mutationen des Gens TSC2 auf, was im Einklang stand mit den mit dahin publizierten Daten. Bei 10% der Patienten wurde weder eine Mutation an TSC1 noch an TSC2 festgestellt, und auch dieser Prävalenzwert kam dem anderer Studien nahe (1,20). In jüngster Zeit wurde für die Mehrzahl der Patienten nachgewiesen, dass die Mutationen der DNA in Abschnitten liegen, die an der Kodierung nicht beteiligt sind, die aber, je nach Vorgehensweise, Bedeutung für die fehlerfreie Bildung des Proteins Hamartin/Tuberin haben (49,50). Aus unserer Studie ergab sich lediglich eine Geno-Phänotyp-Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Mutation von TSC2 und dem Auftreten von fazialen Angiofibromen, fibrösen Plaques im Stirnbereich sowie Shagreen-Plaques, wie sie auch in früheren Studien schon beschrieben worden sind (20–22).

Als Schlussfolgerung aus dieser Studie lässt sich festhalten, dass ophthalmologische, nephrologische und, speziell in den UKS, dermatologische Manifestationen an Patienten mit diagnostizierter TSC unzureichend untersucht wurden. Leitsymptom, das zur Diagnose der TSC führt, ist laut dieser Studie und im Unterschied zu anderen Untersuchungsreihen das Vorliegen von Rhabdomyomen des Herzens, die in der Mehrzahl der Fälle bereits während der Schwangerschaftsphase diagnostiziert werden. Es ergaben sich zwischen den beiden Kliniken keine Unterschiede im Hinblick auf die Prävalenz klinischer Symptome, sehr wohl aber ließen sich Unterschiede bei der neurochirurgischen Behandlung von SEGA und der Verschreibung von Sultiam feststellen, denn beide

Behandlungsarten werden nur in den UKS angewandt. Durch diese Studie werden die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Krankheitssymptomen deutlicher erkennbar, und die Ergebnisse können dazu beitragen, die Einhaltung aktueller klinischer Leitlinien zu verbessern.

6.- LITERATURVERZEICHNIS

1. Northrup H, Krueger DA, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013 Oct;49(4):243–54.
2. Bourneville, DM. Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales: Idiote et épilepsie hémiplégique. *Arch Neurol.* 1880;1:81–91.
3. Jansen FE, van Nieuwenhuizen O, van Huffelen AC. Tuberous sclerosis complex and its founders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 May;75(5):770.
4. Roach ES, Smith M, Huttenlocher P, Bhat M, Alcorn D, Hawley L. Diagnostic criteria: tuberous sclerosis complex. Report of the Diagnostic Criteria Committee of the National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol.* 1992 Apr;7(2):221–4.
5. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol.* 1998 Dec;13(12):624–8.
6. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell.* 1993 Dec 31;75(7):1305–15.
7. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science.* 1997 Aug 8;277(5327):805–8.
8. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell.* 2012 Apr 13;149(2):274–93.
9. Lebowitz D, Anak O, Sahmoud T, Klimovsky J, Elmroth I, Haas T, et al. Development of everolimus, a novel oral mTOR inhibitor, across a spectrum of diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 Jul;1291:14–32.
10. Jülich K, Sahin M. Mechanism-based treatment in tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol.* 2014 Apr;50(4):290–6.
11. Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol.* 1999 Jun;14(6):401–7.
12. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et

al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069–77.

13. Mettin RR, Merckenschlager A, Bernhard MK, Elix H, Hirsch W, Kiess W, et al. Wide spectrum of clinical manifestations in children with tuberous sclerosis complex--follow-up of 20 children. *Brain Dev*. 2014 Apr;36(4):306–14.

14. Monteiro T, Garrido C, Pina S, Chorão R, Carrilho I, Figueiroa S, et al. [Tuberous sclerosis: clinical characteristics and their relationship to genotype/phenotype]. *An Pediatr (Barc)* Spain 2003. 2014 Nov;81(5):289–96.

15. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol*. 2015 Jan;52(1):25–35.

16. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013 Oct;49(4):255–65.

17. Rosser T, Panigrahy A, McClintock W. The diverse clinical manifestations of tuberous sclerosis complex: a review. *Semin Pediatr Neurol*. 2006 Mar;13(1):27–36.

18. Staley BA, Vail EA, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex: diagnostic challenges, presenting symptoms, and commonly missed signs. *Pediatrics*. 2011 Jan;127(1):e117–25.

19. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet*. 2001 Jan;68(1):64–80.

20. Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elfferich P, Wouters C, Maat-Kievit A, et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype--phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2005 Jun;13(6):731–41.

21. Au KS, Williams AT, Roach ES, Batchelor L, Sparagana SP, Delgado MR, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med Off J Am Coll Med*

Genet. 2007 Feb;9(2):88–100.

22. Isaacs H. Perinatal (fetal and neonatal) tuberous sclerosis: a review. *Am J Perinatol*. 2009 Nov;26(10):755–60.

23. Kocabaş A, Ekici F, Cetin İ, Emir S, Demir HA, Arı ME, et al. Cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis complex in 11 children: presentation to outcome. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Mar;30(2):71–9.

24. Kingswood C, Bolton P, Crawford P, Harland C, Johnson SR, Sampson JR, et al. The clinical profile of tuberous sclerosis complex (TSC) in the United Kingdom: A retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2015 Dec 11;

25. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1236–41.

26. Vignoli A, La Briola F, Turner K, Scornavacca G, Chiesa V, Zambrelli E, et al. Epilepsy in TSC: certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia*. 2013 Dec;54(12):2134–42.

27. Overwater IE, Bindels-de Heus K, Rietman AB, Ten Hoopen LW, Vergouwe Y, Moll HA, et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1239–45.

28. Saxena A, Sampson JR. Epilepsy in Tuberous Sclerosis: Phenotypes, Mechanisms, and Treatments. *Semin Neurol*. 2015 Jun;35(3):269–76.

29. Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol*. 1999 Feb;14(2):71–4.

30. Zhang B, McDaniel SS, Rensing NR, Wong M. Vigabatrin inhibits seizures and mTOR pathway activation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *PLoS One*. 2013;8(2):e57445.

31. Pediamécum. Sultiamo. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. [Internet]. Available from: www.pediamecum.es

32. Roth J, Roach ES, Bartels U, Józwiak S, Koenig MK, Weiner HL, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol*. 2013 Dec;49(6):439–44.

33. Rovira À, Ruiz-Falcó ML, García-Esparza E, López-Laso E, Macaya A, Málaga

I, et al. Recommendations for the radiological diagnosis and follow-up of neuropathological abnormalities associated with tuberous sclerosis complex. *J Neurooncol.* 2014 Jun;118(2):205–23.

34. Józwiak S, Nabbout R, Curatolo P, participants of the TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2013 Jul;17(4):348–52.

35. Józwiak S, Mandera M, Młynarski W. Natural History and Current Treatment Options for Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Tuberous Sclerosis Complex. *Semin Pediatr Neurol.* 2015 Dec;22(4):274–81.

36. Oertel JMK, Baldauf J, Schroeder HWS, Gaab MR. Endoscopic options in children: experience with 134 procedures. *J Neurosurg Pediatr.* 2009 Feb;3(2):81–9.

37. Vaughn J, Hagiwara M, Katz J, Roth J, Devinsky O, Weiner H, et al. MRI characterization and longitudinal study of focal cerebellar lesions in a young tuberous sclerosis cohort. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 Mar;34(3):655–9.

38. Daghistani R, Rutka J, Widjaja E. MRI characteristics of cerebellar tubers and their longitudinal changes in children with tuberous sclerosis complex. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2015 Jan;31(1):109–13.

39. van Eeghen AM, Ortiz-Terán L, Terán LO, Johnson J, Pulsifer MB, Thiele EA, et al. The neuroanatomical phenotype of tuberous sclerosis complex: focus on radial migration lines. *Neuroradiology.* 2013 Aug;55(8):1007–14.

40. Peters JM, Sahin M, Vogel-Farley VK, Jeste SS, Nelson CA, Gregas MC, et al. Loss of white matter microstructural integrity is associated with adverse neurological outcome in tuberous sclerosis complex. *Acad Radiol.* 2012 Jan;19(1):17–25.

41. Wong AM, Wang H-S, Schwartz ES, Toh C-H, Zimmerman RA, Liu P-L, et al. Cerebral diffusion tensor MR tractography in tuberous sclerosis complex: correlation with neurologic severity and tract-based spatial statistical analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 Sep;34(9):1829–35.

42. Kothare SV, Singh K, Hochman T, Chalifoux JR, Staley BA, Weiner HL, et al. Genotype/phenotype in tuberous sclerosis complex: associations with clinical and

radiologic manifestations. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):1020–4.

43. Teng JMC, Cowen EW, Wataya-Kaneda M, Gosnell ES, Witman PM, Hebert AA, et al. Dermatologic and dental aspects of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Statements. *JAMA Dermatol*. 2014 Oct;150(10):1095–101.

44. Aronow ME, Nakagawa JA, Gupta A, Traboulsi EI, Singh AD. Tuberous sclerosis complex: genotype/phenotype correlation of retinal findings. *Ophthalmology*. 2012 Sep;119(9):1917–23.

45. Rowley SA, O’Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol*. 2001 Apr;85(4):420–3.

46. Mennel S, Meyer CH, Peter S, Schmidt JC, Kroll P. Current treatment modalities for exudative retinal hamartomas secondary to tuberous sclerosis: review of the literature. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 Mar;85(2):127–32.

47. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex: 2-year open-label extension of the randomised EXIST-1 study. *Lancet Oncol*. 2014 Diciembre;15(13):1513–20.

48. Curatolo P. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2015 Mar;52(3):281–9.

49. Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, Camposano S, Chekaluk Y, Thorner AR, et al. Mosaic and Intronic Mutations in TSC1/TSC2 Explain the Majority of TSC Patients with No Mutation Identified by Conventional Testing. *PLoS Genet*. 2015 Nov;11(11):e1005637.

50. Nellist M, Brouwer RWW, Kockx CEM, van Veghel-Plandsoen M, Withagen-Hermans C, Prins-Bakker L, et al. Targeted Next Generation Sequencing reveals previously unidentified TSC1 and TSC2 mutations. *BMC Med Genet*. 2015;16:10.

7.- PUBLIKATIONEN/DANKSAGUNG

Die Ergebnisse dieser Studie sind der Zeitschrift Brain and Development zur Veröffentlichung vorgelegt worden.

Ich möchte Prof. Dr. Sascha Meyer und Prof. Dr. Ludwig Gortner (UKS, Saarland) für die sowohl persönliche als auch akademische Unterstützung danken, die mir von Anfang an zuteil wurde. Ebenso möchte ich PhD. Alfons Macaya (HVV, Barcelona) für den Unterricht in Neuropädiatrie und für die Unterstützung danken, die ich trotz der Entfernung bei der Realisierung dieser Studie von seiner Seite erfahren habe.