

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

**Prospektive Untersuchung zur Inzidenz
und klinischen Manifestation der TSC-Neuerkrankung
bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät*

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von: Lilian Lisa Mann

geb. am: 05.11.1991 in Augsburg

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	1
2	Übersicht	3
2.1	Zusammenfassung	3
2.2	Summary	5
3	Einleitung	7
3.1	Medizinhistorischer Rückblick	7
3.2	Epidemiologie und molekulargenetische Grundlagen	10
3.3	Klinische Präsentation	13
3.3.1	Hautmanifestationen	14
3.3.2	Neurologische und neuropsychiatrische Manifestationen	15
3.3.3	Kardiale Manifestion	18
3.3.4	Renale und pulmonale Manifestationen	19
3.3.5	Weitere Symptome	20
3.4	Diagnostische Leitlinien der TSC-Erkrankung	21
3.5	Therapieprinzipien und Prognose der TSC-Erkrankung	22
3.6	Fragestellung und Ziele der vorliegenden Arbeit	24
4	Material und Methodik	25
4.1	Projektbeschreibung	25
4.1.1	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland	25
4.1.2	Studiendesign	26
4.2	Instrumente	28
4.2.1	Vorstellung des Fragebogens	28
4.2.2	Auswertung der Fragebögen	31

5	Ergebnisse	32
5.1	Ergebnisse allgemein	32
5.2	Alter bei Erstdiagnose	32
5.3	Symptome bei initialer Diagnosestellung	34
5.4	Symptome nach weiterführender Diagnostik	40
5.5	Altersabhängigkeit der TSC-Symptome	42
5.5.1	Gruppe der 0-2 -Jährigen	42
5.5.2	Gruppe der 3-5-Jährigen	42
5.5.3	Gruppe der 6-9-Jährigen	42
5.5.4	Gruppe der 10-17-Jährigen	43
5.6	Genetik und familiäre Disposition	43
5.7	Angewandte Diagnostik bei Erstdiagnose	43
5.8	Komorbiditäten	44
5.9	Inzidenz	45
6	Diskussion	46
7	Zusammenfassende Beurteilung	54
8	Literaturverzeichnis	56
8.1	Abbildungsverzeichnis	67
8.2	Tabellenverzeichnis	67
9	Anlagen	68
10	Publikationen und Kongressbeiträge	72
11	Danksagung	74

1 Abkürzungsverzeichnis

TSC	Tuberöse Sklerose-Complex
ESPED	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin auch: mechanistic Target Of Rapamycin
MRT	Magnetresonanztomografie
TSC1	Tuberöse Sklerose-Complex 1
TSC2	Tuberöse Sklerose-Complex 2
TBC1D7	TBC1 domain family member 7
mTORC1	mammalian Target Of Rapamycin Complex 1
mTORC2	mammalian Target Of Rapamycin Complex 2
PKD1	polycystic kidney disease 1 (Polyzystische Nierenerkrankung 1)
ADPKD	autosomal dominant polycystic kidney disease (Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung)
MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
S6K	ribosomale S6 Kinase
4E-BP1	eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1
miR-21	MicroRNA 21
ZNS	Zentrales Nervensystem
SEN	Subependymal Nodules (Subependymale Knoten)
AML	Angiomyolipom
LAM	Lymphangioliomyomatose
TOSCA	TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness
BNS-Anfall	Blitz-Nick-Salaam-Anfall
EEG	Elektroenzephalografie
EXIST-1	EXamining everolimus In a Study of Tuberous sclerosis complex-1
EXIST-2	EXamining everolimus In a Study of Tuberous Sclerosis Complex-2
EXIST-3	EXamining everolimus In a Study of Tuberous Sclerosis Complex-3
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
SEGA	Subependymal Giant Cell Astrocytoma (Subependymales Riesenzellastrozytom)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
IQ	Intelligenzquotient

TAND	Tuberous Sclerosis complex-Associated Neuropsychiatric Disorder (Tuberöse Sklerose- assoziierte neuropsychiatrische Erkrankungen)
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung
RM	Rhabdomyom
S-LAM	sporadische Lymphangioliomyomatose
TSC-LAM	TSC-assoziierte Lymphangioliomyomatose
MMPH	Multifokale mikronoduläre pneumozytäre Hyperplasie
CT	Computertomografie
HR-CT	High-Resolution Computertomography (Hochauflösende Computertomografie)
EBI	Eltern-Belastungs-Inventar
CBCL	Child-Behavior Checklist (Verhaltens-Checkliste für Kinder)
LNR	Laufnummer
IDNO	Identifikationsnummer

2 Übersicht

2.1 Zusammenfassung

Die Tuberöse Sklerose Komplex Erkrankung (TSC) ist eine seltene Multisystemerkrankung, die durch Mutationen des mTOR-Signalwegs (mammalian target of rapamycin) verursacht wird. 2013 wurden die revidierten, diagnostischen Kriterien der TSC-Erkrankung publiziert. Daten zur Inzidenz der TSC-Erkrankung sowie der klinischen Präsentation in Deutschland sind jedoch nur begrenzt verfügbar. Des Weiteren wurden in den meisten bisher publizierten Studien ältere Diagnosekriterien verwendet.

Das Ziel dieser Studie war es, aktuelle Daten zur Inzidenz der definitiven und möglichen TSC-Erkrankung sowie des Alters bei Erstdiagnose bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland zu generieren. Des Weiteren sollte die klinische Symptomatik der TSC-Erkrankung ermittelt werden und die erhobenen Daten mit vorherigen epidemiologischen Daten verglichen werden.

In Zusammenarbeit mit der Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) wurde mittels Fragebogen eine prospektive, deutschlandweite Beobachtungsstudie durchgeführt. Über einen Zeitraum von zwei Jahren (03/2015-02/2017) wurden Patienten bis zum Alter von 18 Jahren mit einer neu diagnostizierten definitiven oder möglichen TSC-Erkrankung (klinisch und/oder genetisch diagnostiziert) erfasst. Dabei wurden die revidierten diagnostischen Kriterien der TSC-Erkrankung aus dem Jahr 2013 verwendet.

Bei einer Fragebogen-Rücklaufquote von 90% konnten insgesamt 86 Patienten in diese Studie eingeschlossen werden (55.8% männlich, 44.2% weiblich). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei sechs Monaten (Spanne: fünf Monate vor Geburt – 197 Monate). Bei 73.3% konnte eine definitive Diagnose anhand klinischer Kriterien gestellt werden, 26.7% waren Verdachtsdiagnosen. In 22.1% wurde eine mögliche TSC-Erkrankung anhand kardialer Rhabdomyome im pränatalen Ultraschall diagnostiziert. Die drei häufigsten klinischen Symptome, die zum Diagnosezeitpunkt vorlagen, waren in 73.3% der Fälle zerebrale Manifestationen, wobei 95.2% der Betroffenen Krampfanfälle entwickelten (Gesamtprävalenz von Krampfanfällen in der Studienkohorte 69.8%), in 58.1% lagen Hautauffälligkeiten vor (am Häufigsten waren hier mit 92% hypomelanotische Flecken) und bei der Hälfte aller Betroffenen kardiale Rhabdomyome. Kardiale Rhabdomyome waren in 25.6% der Fälle (12.8%

aller diagnostizierten Patienten) mit Herzrhythmusstörungen assoziiert. Es konnte eine Altersabhängigkeit bezüglich des Auftretens der TSC-Symptome festgestellt werden. In 53.5% der Fälle wurde eine genetische Untersuchung durchgeführt, bei der in 58.7% eine TSC2-Mutation bestätigt wurde. Des Weiteren konnte in 21.7% der Fälle eine TSC1-Mutation nachgewiesen werden; in 19.6% fiel die genetische Diagnostik negativ aus. Das häufigste diagnostische Mittel zur Detektion einer TSC-Erkrankung war die Echokardiografie (90.7%). Die jährliche Mindestinzidenzrate betrug circa 1 zu 17.785 Geburten; die für Meldelücken korrigierte Inzidenz wird aufgrund der vorliegenden Daten auf 1:6.760-1:13.520 Lebendgeburten in Deutschland geschätzt.

Dies ist die erste Studie, die die Inzidenz und klinische Präsentation der TSC-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland prospektiv erhebt und dabei die aktualisierten diagnostischen Kriterien aus dem Jahr 2013 nutzt. In der prospektiven Beobachtungsstudie zeigte sich im Vergleich zu vorausgegangenen Studien ein niedrigeres Alter bei Erstdiagnose. Dies kann neben der Altersbeschränkung der Studie auf <18 Jahre insbesondere auf eine hohe Anzahl an pränatalen Diagnosen mittels des Nachweises von kardialen Rhabdomyomen zurückgeführt werden. Ein frühes Erstdiagnosealter ermöglicht dabei die frühzeitige Durchführung effektiver Therapien in dieser Patientenkohorte. Dies trifft insbesondere auf zerebrale Krampfanfälle zu, die das häufigste Erstsymptom in unserer Studienkohorte darstellten und eine zeitnahe Initiierung einer antikonvulsiven Therapie erfordern, da das Auftreten von epileptischen Anfällen und deren insuffiziente Behandlung mit einer relevanten Verschlechterung der Prognose einhergehen.

2.2 Summary

Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is a rare multisystem disorder caused by mutations of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway. In 2013, diagnostic criteria for TSC were revised. However, data on the incidence and clinical presentation of TSC in Germany are limited.

In cooperation with the German Paediatric Surveillance Unit for Rare Disease (ESPED), a prospective, national surveillance study in Germany was performed, using questionnaires. Patients up to the age of 18 years with a new diagnosis of definite or possible TSC (clinical and/or genetic) were included over a 2-year-period (03/2015–02/2017). For this purpose, the current revised criteria for TSC were used. The aims of this study were to generate up-to-date data on the incidence of definite or possible TSC and the age at first diagnosis. Furthermore, it was our goal to describe clinical characteristics of TSC disease and to compare these findings to previously published data.

The response rate was 90%, and subsequently a total of 86 questionnaires of patients with a definite or possible diagnosis of TSC were included in our final data analysis (55.8% male, 44.2% female). Median age at first diagnosis was six months (range: five months before birth – 197 months of age). In 73.3%, criteria for definite diagnosis were fulfilled, 26.7% met criteria for a possible diagnosis. In 22.1% of patients, an antenatal diagnosis of TSC disease (possible) was made by in utero echocardiography demonstrating cardiac rhabdomyoma. The three most common clinical features at diagnosis of TSC were central nervous system involvement in 73.3% of patients, among these 95.2% experienced seizures (with an overall seizure prevalence of 69.8%). Cutaneous involvement was existent in 58.1% of patients (with the most common lesion being hypomelanotic macules in 92%) and cardiac rhabdomyoma in half of the patients. The presence of cardiac rhabdomyoma was associated with cardiac arrhythmias in 25.6% (12.8% of all diagnosed patients) in our cohort. An age-dependent occurrence of TSC manifestations could be demonstrated. In 53.3% of patients, a genetic study was performed detecting 58.7% TSC2 mutations and 21.7% TSC1 mutations while in 19.6% genetic testing was negative. The most common diagnostic tool was echocardiography in 90.7%. The annual incidence rate of definite or possible TSC is estimated at a minimum of 1:17.785 live births. However correcting for underreporting, the estimated incidence rate of definite or possible TSC is approximately 1:6.760–1:13.520 live births in Germany.

This is the first study that prospectively assessed the incidence and clinical characteristics of TSC disease in children and adolescents in Germany using the updated diagnostic criteria of 2013. This prospective surveillance study demonstrates a lower age at first diagnosis when compared to previous reports. In addition to a possible bias due to the used age category of included patients (< 18 years) in this study, the younger age at initial diagnosis may be caused by a high rate of antenatally diagnosed patients.

Early age at first diagnosis bears the potential for implementing effective therapies at an earlier stage. This aspect is most relevant with regard to the occurrence of seizures, which were the most common first clinical symptom in our cohort, and require an early initiation of anti-epileptic drugs, since seizures and their insufficient treatment are associated with impaired outcome.

3 Einleitung

Bei der tuberösen Sklerose Komplex Erkrankung (TSC) handelt es sich um eine seltene, genetische Erkrankung mit phänotypisch sehr variabler Ausprägung [1]. Seit der Erstbeschreibung der TSC-Erkrankung zu Beginn des 19. Jahrhunderts durch *Pierre Rayer* [2] gelangen der medizinischen Forschung Durchbrüche im Bereich Verständnis, Diagnostik und nicht zuletzt auch in der Therapie dieser Krankheitsentität. Nicht nur mit dem molekulargenetischen Wissensgewinn, sondern auch mit der Vereinheitlichung diagnostischer Schritte auf Empfehlung der TSC-Consensus-Conference von 2013 [3] können Patienten¹ heute viel besser behandelt werden, als dies noch vor einigen Jahrzehnten der Fall war.

Diese Entwicklungen und den aktuellen wissenschaftlichen Stand um die TSC-Erkrankung werden im Folgenden kurz dargestellt.

3.1 Medizinhistorischer Rückblick

Vor 183 Jahren beschrieb *Rayer* 1835 in seiner Abhandlung über Hauterkrankungen erstmals kleine vaskuläre und papulöse Vegetationen, die sich gleichmäßig über die Wangen verteilen [2]. Diese Erstbeschreibung eines uns heute als faciales Angiofibrom bekannten Symptoms einer TSC-Erkrankung stand am Anfang einer langjährigen Erforschung dieser vielfältigen Erkrankung, die bis heute noch nicht abgeschlossen ist.

1862 legte *Friedrich von Recklinghausen* der Gesellschaft für Geburtshilfe in Berlin das Herz eines Neugeborenen vor, welches mehrere als Myome interpretierte Tumore aufwies. Zudem fanden sich viele sklerosierte Areale in dessen Gehirn [4]. Ein Jahr später beschrieb auch *Rudolf Virchow* ein weiteres Kind mit ebensolcher Auffälligkeit des Hirngewebes und Herzens in seiner 18. Vorlesung der Vortragsreihe über die krankhaften Geschwülste [5].

Der Ausdruck „tuberöse Sklerose“ geht dabei auf *Désiré-Magloire Bourneville* zurück. Dieser beschrieb 1880 in seiner in die Medizingeschichte eingegangenen Abhandlung über Idiotie, Observation III mit dem Titel „Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales“, makroskopisch bei der Autopsie eines an epileptischen

¹ Aus Lesbarkeitsgründen wird in der vorliegenden Arbeit nur die männliche Form verwendet, jedoch sind sowohl Frauen wie Männer gemeint

Anfällen leidenden Mädchens knollenartige (französisch „*tubéreuse*“) und hypersklerosierte Plaques [6]. *Bourneville* vermutete dabei einen Zusammenhang zwischen den historisch bereits vorbeschriebenen sklerosierten Plaques und der Epilepsie seiner Patientin.

Hartdegen fand 1881 bei einem männlichen Neugeborenen nebst multiplen Skleroseherden des Großhirns eine knotenförmige Geschwulst im Bereich der Seitenventrikel, welche er als gangliozelluläres kongenitales Gliom einordnete [7]. 1885 interpretierten *Felix Balzer* und *Pierre Ménétrier* *Rayers* klinischen Gesichtsbefund als Talgdrüsentumore, Adenoma sebaceum [8]. Ein irrtümlicher Begriff, der sich noch lange in der Geschichte der TSC-Erkrankung halten sollte.

1890 schließlich erlangten die Hautmanifestationen erstmals weitreichende Aufmerksamkeit, als der schottische Dermatologe *John James Pringle* einen ausführlichen Fallbericht einer 25-jährigen, intelligenzgeminderten Frau im renommierten *British Journal of Dermatology* veröffentlichte [9]. *Pringle* selbst führte *Balzer* und *Ménétriers* falsche Bezeichnung (Adenoma sebaceum) weiter. Mit der Veröffentlichung seines Fallberichts entstanden aber auch weitere geläufige Bezeichnungen wie *Pringle's Disease* für die TSC-Erkrankung mit dem Fokus auf den Hautmanifestationen [10].

Bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts existierten jedoch nur Fallbeschreibungen einzelner Symptome, insbesondere des Adenoma sebaceums und der sklerosierten Hirnareale, die man für einzelne Erkrankungen hielt. Der kausale Zusammenhang auf eine gemeinsame zugrunde liegende Erkrankung mit unterschiedlicher Merkmalsausprägung war noch nicht verstanden.

Erst 1908 schließlich stellte der deutsche Neurologe *Heinrich Vogt* als einer der Ersten eine Verbindung zwischen Epilepsie, Schwachsinn und Adenoma sebaceum her und benutzte *Bournevilles* Begriff [11]. Diese wurden später als *Vogt-Triade* bezeichnet und stellten eine erste diagnostische Klassifikation der späteren TSC-Erkrankung dar.

In den folgenden Jahren wurde das Wissen um das klinische Spektrum der Erkrankung stetig erweitert, *Vogt* selbst benannte bereits Nierenveränderungen und Herztumore [11]. Der Augenarzt *Jan van der Hoeve* entdeckte 1920 die typischen Augenmanifestationen und ordnete die auch als *Morbus Bourneville-Pringle* bezeichnete Erkrankung den Phakomatosen zu [12]. 1932 beschrieben *Critchley* und *Earl* hypomelanotische Flecken [13].

1979 schließlich definierte *Manuel Gomez* in seinem Buch zur TSC-Erkrankung Diagnosekriterien [14], die die Erkennung des Krankheitsbildes der tuberösen Sklerose, als Komplex verschiedener Symptome verstanden, für die nachfolgende Zeit vereinfachte.

Neben mehrfach verbesserter Diagnosekriterien, zuletzt 2013 [3], waren nach 1980 insbesondere die Entwicklungen auf dem Gebiet der molekulargenetischen Grundlagenforschung von Bedeutung. *Fryers* Entdeckung des ersten TSC-Gens 1987 [15] sowie *Kandts* Entdeckung des zweiten TSC-Gens 1992 [16] erlauben heute neben der klinischen auch immer öfter eine genetische Diagnosestellung. Ausführlich wird dies im nachfolgenden Abschnitt beschrieben. Das Verständnis um den molekulargenetischen Signalweg der TSC-Erkrankung (mTOR-Signalweg, mammalian target of rapamycin) führte schließlich zu neuen therapeutischen Optionen, beispielsweise mit Entwicklung und Zulassung des mTor-Inhibitors Everolimus 2011 [17].

Auch die stetig verbesserte Bildgebung, beispielsweise mit der Darstellung von Rhabdomyomen im Ultraschall in utero oder der hirmorphologischen Veränderungen in der kranialen Magnetresonanztomografie (MRT), trug zum besseren Verständnis und der Erkennung der Erkrankung bei.

Für die Bezeichnung dieser vielfältigen Erkrankung gab es stets unterschiedlichste Begriffe. Neben *Pringle's Disease*, *Bourneville's Syndrome* und *Morbus Bourneville-Pringle* ist heute überwiegend die Bezeichnung tuberöse Sklerose (engl. *tuberous sclerosis*) oder tuberöse Sklerose-Complex Erkrankung (engl. *tuberous sclerosis complex*), kurz TSC, geläufig.

3.2 Epidemiologie und molekulargenetische Grundlagen

Mitte des 20. Jahrhunderts ging man in Studien in England und Nordirland von einer Inzidenz von 1:100.-150.000 aus [18,19]. Sukzessive wurde diese Einschätzung durch immer genauere Kenntnis des Symptomkomplexes, größere Fallzahlen und bessere Diagnostik nach oben korrigiert. In der Literatur wird derzeit eine Inzidenz von gesicherten beziehungsweise Verdachtsfällen der TSC-Erkrankung von circa 1:6000 Geburten angegeben [3,20-22]. Die Prävalenz beträgt circa 1:20.000 Personen in der Bevölkerung [3,23,24]. Der klinische Phänotyp ist bei einer TSC-Erkrankung jedoch sehr variabel, was eine hohe Dunkelziffer an nicht diagnostizierten, milden TSC-Fällen vermuten lässt [1].

Ausgangspunkt der TSC-Erkrankung sind Mutationen im Bereich des TSC1- und TSC2-Gens (Tuberöse Sklerose-Complex 1- und Tuberöse Sklerose-Complex 2-Gen). Dabei ist das TSC1-Gen auf Chromosom 9q34 lokalisiert [15,25]. Das TSC2-Gen befindet sich auf Chromosom 16p13.3 [16,26]. Ausführlicher wird dies in Tabelle 1 dargestellt. Die Arbeitsgruppe um *Capo-Chichi et al.* konnte zeigen, dass isolierte Mutationen im Bereich des in den letzten Jahren erforschten TBC1D7 (*TBC1 domain family member 7*), das für eine Untereinheit des TSC1-TSC2-Proteinkomplexes codiert, keine für TSC phänotypischen Merkmale auslösen, wohl aber die unten beschriebene mTORC1-Aktivität (*mammalian target of rapamycin complex 1*) verstärkt [27]. Bisher sind über 900 Mutationen des TSC1-Gens [28] und über 2000 Mutationen des TSC2-Gens [29] bekannt. In der überwiegenden Anzahl sind diese kleinere Mutationen wie Punktmutationen, Deletionen oder Duplikationen [30,31]. Seltener treten größere Deletionen oder Rearrangements auf, jedoch deutlich häufiger im TSC2- als im TSC1-Gen [30]. Aufgrund der Nähe des TSC2-Gens zum PKD1-Gen (*polycystic kidney disease 1*), welches bei der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) eine Rolle spielt, kommt es in einigen Fällen auch zu Deletionen, die beide Gene involvieren [30,32]. Dies wird als „*contiguous gene (deletion) syndrome*“ (Contiguous Gene-Syndrom) bezeichnet [32,33]. Mit verschiedenen genetischen Verfahren, wie beispielsweise der MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), können bei 85% der Patienten Mutationen entsprechender Gene nachgewiesen werden [3,30,31,34]. Dabei liegen bei zwei Drittel aller Patienten Neumutationen vor [20,21,31]. Da TSC eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung ist, besteht ein

50-prozentiges Risiko eines Erkrankten, die TSC-Erkrankung an die Nachkommen weiter zu geben [21].

Das Verhältnis der Anzahl von TSC1- zu TSC2-Mutationen liegt in größeren Studien deutlich auf Seiten von TSC2-Mutationen [22,31]. Des Weiteren sind TSC2-Mutationen in klinischen Studien und *Knockout*-Mausmodellen tendenziell mit einem schwerer ausgeprägten Phänotyp verbunden; dies betrifft insbesondere neurologische Symptome wie die TSC-typische Epilepsie [31,35].

Verschiedene Genmutationen bei TSC-Erkrankten führen letztlich zu einer Störung des mTOR-Signalwegs, der ein wichtiger Regulator des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung ist [36-38]. Die Genprodukte des TSC1- und TSC2-Gens, Hamartin und Tuberin genannt, bilden gemeinsam mit TBC1D7 einen Proteinkomplex, der als TSC1-TSC2-(TBC1D7)-Komplex, kurz TSC-Komplex, bezeichnet wird [27,39]. Dieser wirkt inhibierend auf *mTOR* [36], eine Serin-Threonin Kinase, welche Bestandteil des *mTORC1*- und *mTORC2*-Protein ist [37]. Ersteres spielt eine herausragende Rolle im Zellwachstum, der Zelldifferenzierung und der Apoptoseregulation in Abhängigkeit vom Energiezustand der Zelle sowie von Wachstumsfaktoren [37,38,40]. *mTORC2* wiederum ist wichtig für die Zellproliferation [37,38].

Physiologisch wird *mTOR* durch den TSC-Komplex inhibiert, was zu einer Hemmung von *mTORC1* und Aktivierung von *mTORC2* führt [38]. Bei einer TSC-Erkrankung jedoch verliert der TSC-Komplex durch unterschiedlichste Mutationen, die beide homologe Allele betreffen müssen, seine physiologische Funktion [38]. Dadurch wird *mTORC1* enthemmt und *mTORC2* bleibt inaktiviert. Insbesondere die *mTORC1*-Aktivierung führt hierbei unter anderem über Phosphorylierung verschiedener Regulationsproteine, hier sind vor allem S6K (*ribosomale S6 Kinase*) und 4E-BP1 (*eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1*) für die Proteinbiosynthese zu nennen [36], zu einer überschießenden Zellproliferation und mangelnder Zelldifferenzierung [37]. Dies führt zur Entstehung der gutartigen Tumore bei TSC-Patienten, die man als Hamartome bezeichnet, insbesondere wenn die überschießende Proliferation im Vordergrund steht [41]. Selten entarten solche Tumore zu bösartigen Hamartoblastomen [41]. Der TSC-Komplex stellt somit einen Tumorsuppressor dar. Zahlreiche Studien belegen zudem eine Störung der neuronalen Entwicklung, Differenzierung und Migration durch eine Überaktivität des *mTORC1* [42-44]. Dies betrifft neben der TSC aber auch andere neurologische Erkrankungen [45]. Es finden sich des Weiteren Belege für einen Einfluss des *mTORC1* auf eine vermehrte Epileptoge-

nität [46] sowie autistisches Verhalten [47]. In Mausmodellen korreliert der Grad der mTORC1-Überaktivierung mit der allgemeinen Schwere der Erkrankung [48].

Neuere Studien belegen jedoch auch einen von mTORC1 unabhängigen Wirkmechanismus der TSC-Gene. So zeigten beispielsweise humane neuronale Stammzellen der Arbeitsgruppe *Grabole et al.* 2016, in denen TSC2 eliminiert wurde, ein erhöhtes Inflammationspotenzial auf Transkriptionsebene, was zur erhöhten Epileptogenität des Gehirns TSC-Erkrankter beitragen könnte [49]. Des Weiteren wurden vermehrte angiogenetische Wachstumsfaktoren nachgewiesen, welches einen Erklärungsversuch für die hohe Vaskularisation der für TSC typischen Tumore darstellen kann [49]. Zur Verifikation werden hierfür jedoch noch weiterführende Studien benötigt. Die mTOR unabhängigen TSC-Effekte werden durch die Therapie mit mTOR-Inhibitoren bisher jedoch nicht beeinflusst und bergen daher Potential für neue Therapieansätze [38].

Auch die immer weiter gehende Erforschung der mikro-RNAs, im Fall von TSC insbesondere der miR-21 (*Micro RNA 21*), von welcher eine Mitbeteiligung bei der Tumorgenese vermutet wird, stellt einen interessanten Ansatz für künftige therapeutische Interventionen bei der TSC-Erkrankung dar [50].

	TSC1	TSC2
Lokalisation	9q34	16p13.3
Größe	55kb	40kb
Exon-Anzahl	23	41
Transkriptionsgröße	8.6 kb	5.5 kb
Mutationsrate	10–15% in sporadischen Fällen	75–80% in sporadischen Fällen
Phänotyp	Milder ausgeprägt	Schwerer ausgeprägt
Genprodukt	Hamartin	Tuberin
Proteingröße	1164 Aminosäuren, 130 kDa	1807 Aminosäuren, 180 kDa
Proteinfunktion	Zusammen mit Tuberin Regulation von mTOR*	Zusammen mit Hamartin Regulation von mTOR*

Tabelle 1: Charakteristika von TSC1 und TSC2 nach Curatolo et al. [21]

* mammalian Target Of Rapamycin (mTOR)

3.3 Klinische Präsentation

Bei der TSC-Erkrankung kann fast jedes Organsystem betroffen sein, besonders häufig manifestiert sich die Erkrankung jedoch im Bereich des zentralen Nervensystems (ZNS), der Haut, des Herzens und der Niere - aber auch Affektionen der Lunge, Augen und der Leber stellen Bestandteile der klinischen Diagnosekriterien dar [51].

An der Bandbreite der beteiligten Organsysteme zeigt sich nicht zuletzt die Wichtigkeit betroffener Gene in der organübergreifenden Regulation der Zellproliferation [21,37].

Wie nachfolgende Abbildung veranschaulicht (Abb. 1), treten die meisten TSC-Symptome altersabhängig auf [21,22,52].

Dies macht bei der Betreuung TSC- Erkrankter fortlaufende klinische und bildgebende Kontrollen nötig, um somit neue Symptome beziehungsweise Organmanifestationen frühzeitig zu erkennen [3,51]. So können sich beispielsweise schon bei der Geburt bis zum zweiten Lebensjahr Rhabdomyome, hypomelanotische Flecken, infantile Spasmen und subependymale Knötchen (SEN) manifestieren [3,21,52,53]. Während faziale Angiofibrome und Angiomyolipome der Niere (AML) meist erst postnatal jenseits des zweiten Lebensjahres auftreten [3,21,52,54]. Einige Symptome treten erst nach dem 10. Lebensjahr auf, hierzu gehören unguale Fibrome sowie die pulmonale Lymphangiomeiomyomatose (LAM), welche insbesondere bei Frauen im jungen Erwachsenenalter auftritt [3,53,54]. Da die TSC jedoch eine Erkrankung mit hoher phänotypischer Variabilität darstellt, kann der Krankheitsverlauf bei einzelnen Individuen auch sehr unterschiedlich verlaufen.

Das durchschnittliche Alter, in dem in den meisten Fällen die Erkrankung diagnostiziert wird, beträgt in der TOSCA-Studie ein Jahr (Spannweite 0-69) [22]. In der 2017 veröffentlichten prospektiven Studie von *Davis et al.* wurde unter der aus 130 Kleinkindern bestehenden Studienkohorte ein medianes Diagnosealter von einem Monat ermittelt [55]. Bei *Yates et al.* konnte in der auf bis zu 16 Jahre altersbeschränkten Studienkohorte ein Median von sieben Monaten festgestellt werden [56], wohingegen *Kingswood et al.* in einer retrospektiven Studie ohne Altersbeschränkung 3.2 Jahre ermittelten [57].

Im Folgenden werden die wichtigsten Symptome der Erkrankung, eingeteilt nach Organlokalisierung und sortiert nach Häufigkeit, noch einmal genauer vorgestellt.

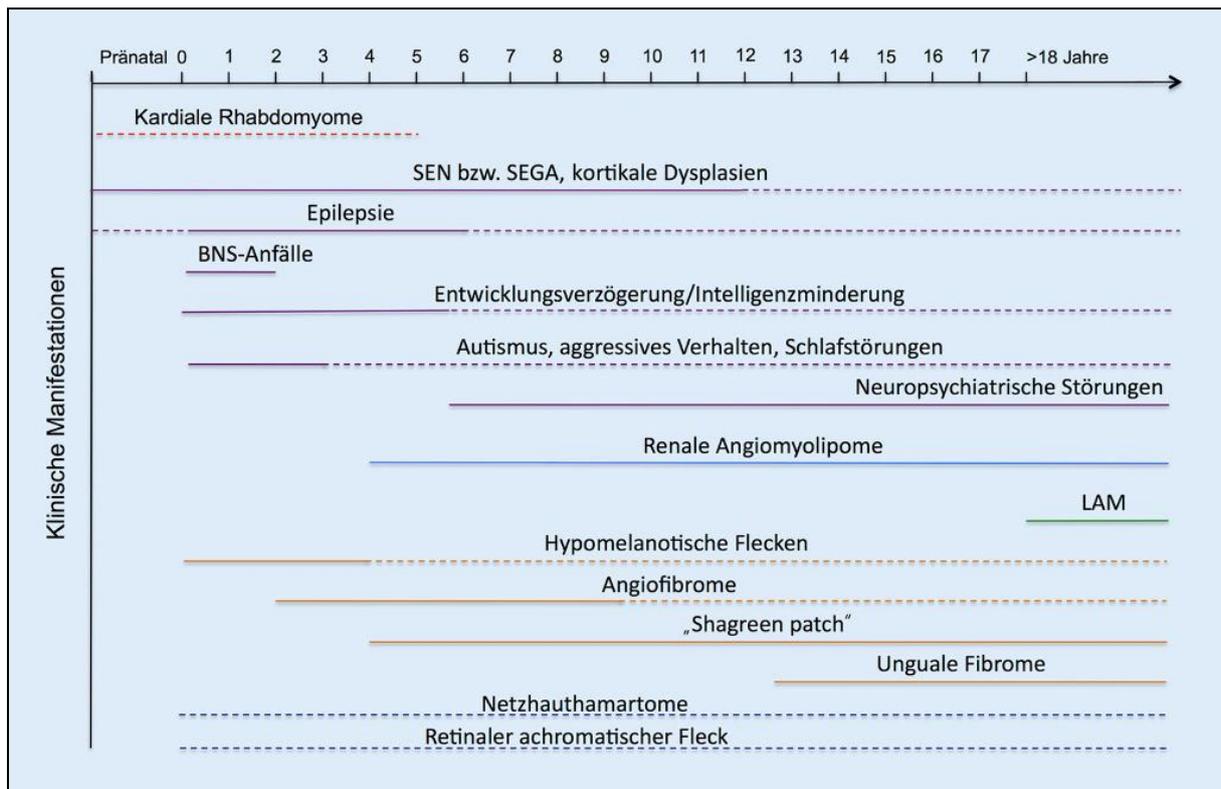


Abb. 1: Altersabhängigkeit der TSC-Symptome nach Ebrahimi-Fakhari et al. [58]
 SEN=Subependymal nodules (Subependymale Knoten), SEGA=Subependymal giant cell astrocytoma (Subependymales Riesenzellastrozytom), BNS=Blitz-Nick-Salaam, LAM=Lymphangioliomyomatose

3.3.1 Hautmanifestationen

96% aller Kinder und Jugendlichen mit einer TSC-Erkrankung weisen Hautauffälligkeiten auf [54,59,60].

Besonders häufig sind dies hypomelanotische Flecken, auch englisch als *white spots* oder *ash-leaf spots* bezeichnet [61], die bei 67-90% aller TSC-Patienten vorliegen [21,22,59]. Diese 0,5-2 cm großen, länglichen Hypopigmentierungen [53] treten bereits früh im Verlauf der Erkrankung auf, in der Regel im Zeitraum von 0-2 Lebensjahren [22,52,59]. Besonders gut lassen sie sich unter ultraviolettem Wood-Licht nachweisen [53]. Hypopigmentierte Areale der Haare, sogenannte Poliosis, werden ebenfalls zu diesen Hautmanifestationen gezählt [59].

Des Weiteren zeigen sich in ungefähr 57-75% faciale Angiofibrome [22,59]. Diese für die TSC-Erkrankung typische Hauterscheinung tritt meist erst etwas später auf, in der Regel ab dem Alter von 2-6 Jahren [3,52,59]. Angiofibrome sind Hamartome mit bindegewebigem und vaskulärem Anteil, welche makroskopisch als orange-rote Papeln imponieren [21,60]. Meist treten sie beidseitig symmetrisch an den Wangen auf

[54]. Prädisponiert ist auch die Nasolabialfalte [62]. Angiofibrome verstärken sich oft mit zunehmendem Alter [53].

Die für die TSC-Erkrankung beinahe pathognomischen Shagreen Patches (synonym auch Chagrin-Patches) des Lumbalbereichs können bei 27-50% aller Patienten nachgewiesen werden [3,22,59]. Die Oberfläche dieser Art Bindegewebsnävi wird in der Literatur als orangenschalenartig beschrieben [3,63]. Meist wird diese Hautläsion im ersten Lebensjahrzehnt manifest [3].

Weitere Hautmanifestationen mit einer Häufigkeit von 17–80% sind unguale Fibrome, welche auch als Koenen- Tumore bezeichnet werden [3]. Diese treten zumeist erst nach dem 10. Lebensjahr auf [21,52,54] und stellen vom Nagelbett aus wachsende angiofibromatöse Knoten dar [53].

Fibröse Plaques am Kopf (engl. *fibrous cephalic plaque*), welche histologisch den Angiofibromen ähneln, werden bei 14-25% aller TSC-Patienten beschrieben [3,22]. Diese gelb-braunen bis hautfarbenen Plaques befinden sich häufig auf der Stirn, können aber auch an anderen Bereichen des Kopfes, inklusive der behaarten Kopfhaut, auftreten und haben eine raue Oberfläche [60].

Im Gegensatz zu den hypomelanotischen Flecken sind konfettiartige Hautläsionen ebenfalls hypopigmentierte, jedoch deutlich kleinere Flecken unter 3 mm Größe, welche zahlreich insbesondere an den Extremitäten auftreten [54,59]. Die Häufigkeit wird in der Literatur mit einer Spannweite von 3 bis 58% angegeben [3,22,59].

Enorale Fibrome an Wangen-, Lippen- und Zungenschleimhaut kommen bei 5-50% der erwachsenen TSC-Patienten vor [3,22].

Seltenere Hautmanifestationen sind beispielsweise Café-au-lait-Flecken.

3.3.2 Neurologische und neuropsychiatrische Manifestationen

Neurologische Manifestationen treten bei 80-85% aller Patienten auf [20,21]; sie gehören damit zu den häufigsten Symptomen einer TSC Erkrankung. Hierbei sind insbesondere epileptische Anfälle und mentale Retardierung vorherrschend [64], aber auch neuropsychiatrische Auffälligkeiten sind häufig.

84-90% aller Patienten entwickeln im Laufe Ihrer Erkrankung epileptische Anfälle [22,52,56]. Meist liegt der Zeitpunkt der Erstmanifestation im Säuglings- oder Kleinkindalter [21,22,65]. Obwohl vorherrschend fokale Anfälle mit zum Teil sekundärer Generalisierung auftreten [22], kann es zum Auftreten sämtlicher Anfallstypen bei der TSC- Erkrankung kommen. Besonders schwerwiegend ist das West-Syndrom, das

auch als Blitz-Nick-Salaam-Epilepsie (BNS-Epilepsie) mit entsprechend benannten Anfällen bezeichnet wird. Diese infantilen Spasmen können bei durchschnittlich 33-37% nachgewiesen werden [65,66]. In der Regel treten sie zwischen dem dritten und neunten Lebensmonat auf und gehen mit einer Hypsarrhythmie im EEG (Elektroenzephalogramm, vgl. Abb. 2) sowie mit einer kognitiven Entwicklungsstörung einher [66,67]. Insgesamt weisen sie eine ungünstige Prognose für die mentale Entwicklung des Kindes auf [65]. Infantile Spasmen können später in ein Lennox-Gastaut-Syndrom übergehen [63]. Bekannt ist zudem, dass Epilepsien im Rahmen einer TSC-Erkrankung nicht selten schwer zu behandeln sind [68]. Das Medikament der Wahl bei TSC-assoziiertem West-Syndrom ist Vigabatrin [67].

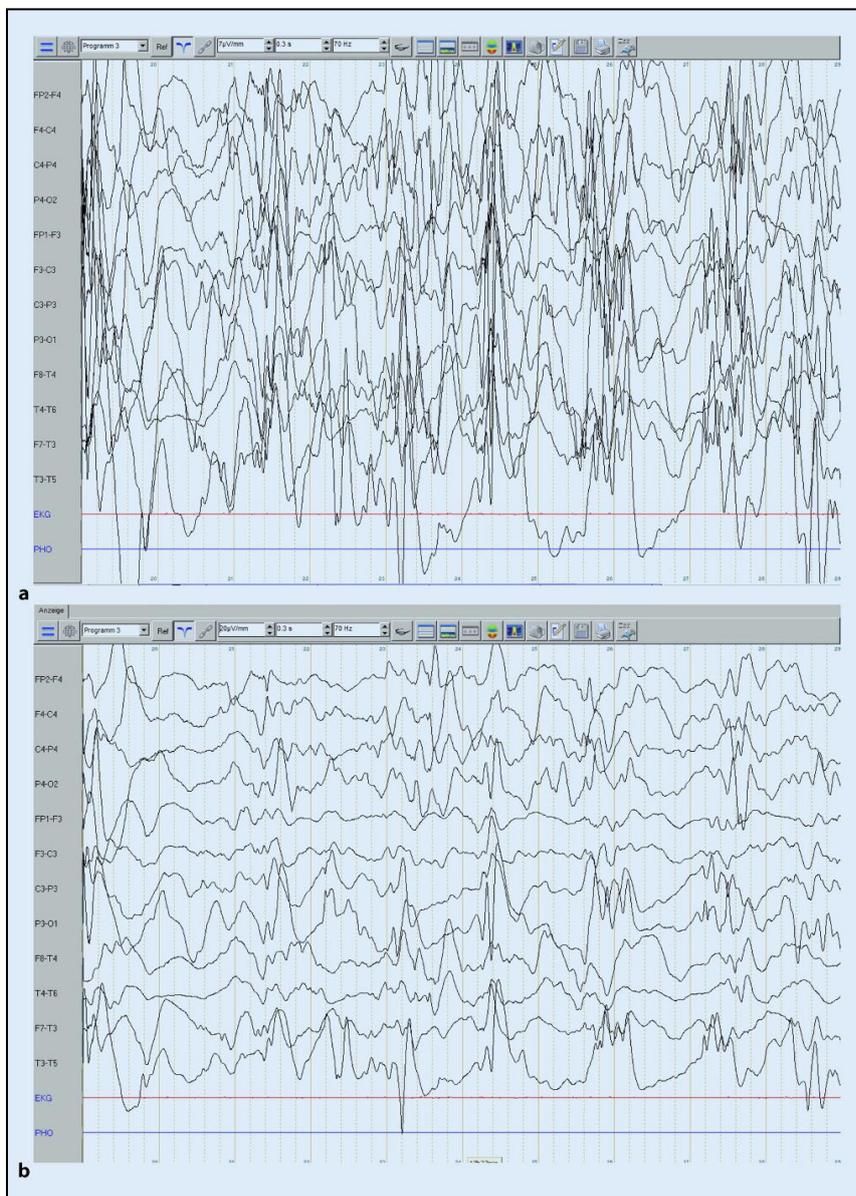


Abb. 2: Hypsarrhythmie im EEG eines Patienten mit West-Syndrom nach Ebrahimi-Fakhari et al. [58]
a= 7µV/mm, b= 20 µV/mm; EEG=Elektroenzephalogramm

Die genaue Ursache der Epileptogenität bei der TSC-Erkrankung ist noch nicht abschließend geklärt, wahrscheinlich spielen aber mehrere Aspekte eine Rolle. Zum einen weisen 82-90% der TSC-Patienten die historisch bereits früh beschriebenen kortikalen Tuber auf [3,22]. Diese Areale hamartomatöser Gewebsproliferationen mit dysmorph vergrößerten Nervenzellen sowie architektonischen Störungen befinden sich meist im Bereich des Cortex [68]. Die Tuber selbst sowie auch das perituberale Cortexgewebe können einen epileptogenen Herd darstellen [69]. So gibt es eine signifikante Korrelation zwischen kortikalen Tuber und dem Auftreten von Krampfanfällen [70]. Zum anderen wird auf molekulargenetischer Ebene eine mTOR-Dysregulation verbunden mit Stoffwechsel- und neuronalen Differenzierungsstörungen als Ursache für das erhöhte epileptogene Potential im Gehirn TSC-Erkrankter gesehen [71]. Im Einklang hierzu wurden 2016 die Ergebnisse der EXIST-3 Studie (EXamining Everolimus In a Study of Tuberous Sclerosis Complex-3) veröffentlicht, in denen eine Wirksamkeit von mTOR-Inhibitoren bei Patienten mit Therapieresistenten fokalen Anfällen nachgewiesen wurde [72]. Eine Beeinflussung der GABA- Rezeptoren spielt ebenfalls eine Rolle [21,67].

Die kortikalen Tuber werden zusammen mit radiären Migrationslinien der weißen Substanz zu den kortikalen Dysplasien gezählt, welche ein Hauptkriterium für die Diagnose einer TSC-Erkrankung darstellen [3] und in Tabelle 2 noch einmal ausführlicher dargestellt werden.

Neuropathologisch lassen sich bei der TSC-Erkrankung neben den Tuber in über 80% der Fälle subependymale Knoten im Bereich der Seitenventrikel darstellen [22,73]. Ähnlich wie die Tuber bestehen sie aus dysmorphen Astrozyten, Neuronen und undifferenzierten Riesenzellen und neigen zur Kalzifikation [64]. SEN können Vorstufen eines subependymalen Riesenzellastrozytoms (SEGA) darstellen [68]. Ein SEGA stellt einen gutartigen Hirntumor WHO (World Health Organization) Grad I dar, welcher durch verdrängendes Wachstum und Verlegung des Foramen Monroi zu einem Hydrocephalus occlusus führen kann [64]. Bei Anstieg des intrazerebralen Drucks resultieren symptomatisch entsprechende Hirndruckzeichen. Solche Riesenzellastrozytome entstehen bei rund 5-24% der TSC-Patienten und meist vor dem 20. Lebensjahr [3,22,73].

Bei bis zu 65% der betroffenen Kinder ist mit kognitiven Defiziten zu rechnen [67]. Diese reichen von Lern- und Konzentrationsschwierigkeiten bis hin zu schwerer geistiger Behinderung. In einer britischen Studie aus dem Jahr 2003 hatten allerdings

55% aller TSC-Patienten einen normalen Intelligenzquotienten (IQ), während 14% einen leicht verminderten IQ aufwiesen [74]. Bei rund 30% konnte eine schwere Intelligenzminderung mit einem IQ unter 21 nachgewiesen werden [74]. *Kingswood et al.* konnten in der TOSCA-Studie bei 55% eine geistige Behinderung feststellen.

Unter den Begriff TAND (*Tuberous Sclerosis-Associated Neuropsychiatric Disorder*) sind verschiedene neuropsychiatrische Auffälligkeiten, wie sie bei TSC-Patienten vorkommen, zusammengefasst [75]. Dazu zählen neben oben genannten intellektuellen Einschränkungen, Lern- und Konzentrationsstörungen auch Verhaltensstörungen wie beispielsweise Depression und Angststörung. Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist ein häufiges Krankheitsbild bei TSC-Patienten [22]. Auch tiefgreifende Entwicklungsstörungen wie Autismus-Spektrum-Störungen kommen bei bis zu 21-50% der TSC-Patienten vor [22,71,76].

3.3.3 Kardiale Manifestion

Zu den frühesten Manifestationsformen einer TSC-Erkrankung zählen benigne kardiale Rhabdomyome (RM), die in den meisten Fällen asymptomatisch sind [3,22]. Aus diesem Grund stellen sie meist Zufallsbefunde im pränatalen oder postnatalen Ultraschall dar [77]. Häufiger findet sich ein unspezifisches mildes Herzgeräusch [78]. Seltener kann es jedoch abhängig von der Größe und Lokalisation der RM auch zu Herzrhythmusstörungen oder einer hämodynamisch relevanten Obstruktion des kardialen Ausflusstraktes kommen [78-80]. In manchen Fällen kann dabei eine chirurgische Intervention mit Resektion der Tumore notwendig werden [78]. Während einige Studien eine überwiegende Spontanregression meist noch im Kleinkindalter postulieren [81,82], konnten *Kingswood et al.* in der retrospektiven TOSCA-Studie dies nur bei 29% aller Patienten feststellen [22]. *Schlaegel et al.* wiederum berichteten 2013 von einem pränatal entdeckten 39 mm großen Rhabdomyom mit Mediastinalshift, welches sich postnatal sukzessive regredient zeigte [83]. Des Weiteren besteht eine hohe Assoziation zwischen den kardialen Rhabdomyomen und der TSC-Erkrankung, sodass diese als spezifisches Symptom einer TSC-Erkrankung angesehen werden können, insbesondere wenn sie multipel auftreten [3,82].

3.3.4 Renale und pulmonale Manifestationen

Die TSC-Erkrankung manifestiert sich bei rund 48-70% der Patienten in der Niere, meist in Form von Angiomyolipomen oder multiplen Nierenzysten [22,84-86].

Renale AML sind benigne Tumore hamartomatöser Genese mit gemischt vaskulärem, muskulärem und lipomatösem Anteil [3], die meist beidseitig auftreten [22]. In der überwiegenden Anzahl sind diese asymptomatisch, Flankenschmerzen und Hämaturie können jedoch vorkommen [22]. Führende renale Komplikationen stellen spontane Einblutungen dar, welche insbesondere ab einer Tumorgöße von mehr als 3cm signifikant zunehmen [86]. Bei hohem Risiko für eine Blutung kann eine Embolisierung oder eine parenchymsparende Resektion erwogen werden [87]. Darüber hinaus konnte die EXIST-2 Studie (EXamining Everolimus In a Study of Tuberous Sclerosis Complex-2) eine Wirksamkeit von Everolimus auf renale Angiomyolipome belegen [88]. Obwohl eine Niereninsuffizienz selten auftritt, stellen renale Manifestationen eine führende Todesursache bei der TSC-Erkrankung dar [89]. Bei 23-30% aller adulten TSC-Patienten finden sich in der Regel mehrere asymptomatische Nierenzysten [22,86]. Im Rahmen des „Contiguous Gene-Syndrom“ unter Einbezug des PKD1-Gens in die TSC2-Mutation können auch eine Vielzahl solcher Zysten vorkommen, welche dann für die renale Funktion relevant werden können [32].

Des Weiteren kommen Nierenzellkarzinome bei der TSC-Erkrankung gehäuft und früher als in der Normalbevölkerung vor (1-3%) [21,22]

40% aller weiblichen Patienten mit einer TSC-Erkrankung entwickeln im Laufe ihres Lebens zystische Lungenveränderungen [90,91]. Dies betrifft insbesondere Frauen um das 20.-30. Lebensjahr [22,91,92], Männer sind hingegen äußerst selten betroffen. Die wichtigste Manifestationsform ist die Lymphangiomyomatose, welche sich pathogenetisch durch eine progrediente zystische Zerstörung der Lungenarchitektur aufgrund der Proliferation glatter Muskelzellen im Bereich der Alveolen auszeichnet [91]. Symptomatisch wird eine LAM meist mit progredienter Dyspnoe sowie in über 40% auch durch Spontanpneumothoraces [22,92]. Hämoptysen stellen häufigere Komplikationen bei Gefäßarrosionen dar [92]. Frühe Manifestationsformen können im HR-CT (engl. *high-resolution computer tomography*) diagnostiziert [91] und mittels Lungenbiopsie gesichert werden [3]. Man unterscheidet eine sporadische (S-LAM) von einer TSC-assoziierten LAM- Form (TSC-LAM) [3]. Es besteht eine enge Korre-

lation zwischen LAM und dem Auftreten renaler AML; so können bei S-LAM in 40-50% und bei TSC-LAM in 80% der Fälle renale AML nachgewiesen werden [87,93]. Therapeutisch steht bei der LAM insbesondere die Symptomkontrolle, beispielsweise durch den Einsatz von Bronchodilatoren, und die Beherrschung von Komplikationen wie eines Pneumothorax im Vordergrund [87]. In ausgewählten Fällen kann eine Progesteron-Therapie, der Versuch der Behandlung mit mTOR-Inhibitoren oder ultima Ratio eine Lungentransplantation erwogen werden [87]. Das 10-Jahres Überleben bei LAM wird auf 90% geschätzt [94].

Weitere pulmonale Manifestationen stellen die multifokale mikronoduläre pneumozytäre Hyperplasie (MMPH) sowie sehr selten der klarzellige Lungentumor dar [3].

3.3.5 Weitere Symptome

Bei der TSC-Erkrankung liegt häufig eine Beteiligung der Augen vor. So können in 14-50% retinale Hamartome [22,95] und in 39% retinale achromatische Flecken diagnostiziert werden [95].

Des Weiteren sind dentale Schmelzgrübchen (engl. *dental enamel pit*) ein häufiges TSC-Symptom [96]. Nebenbefundlich finden sich öfter Knochenzysten [3].

In der Leber können Angiomyolipome vorkommen [97]; gastrointestinale und endokrine Symptome sind selten [3].

3.4 Diagnostische Leitlinien der TSC-Erkrankung

2013 wurden die bis dato gültigen Diagnosekriterien von *Northrup et al.* revidiert [3]. Diese Revision stellt die aktuell gültigen diagnostischen Leitlinien einer TSC-Erkrankung dar. In diesen werden Haupt- und Nebenkriterien sowie ein gesicherter und ein Verdachtsfall einer TSC-Erkrankung unterschieden (Tabelle 2).

Falldefinition	
Gesicherter Fall	Nachweis einer pathogenetischen TSC1- oder TSC2-Mutation ^a
	≥ 2 Hauptkriterien
	1 Hauptkriterium und ≥ 2 Nebenkriterien
Verdachtsfall	1 Hauptkriterium
	≥ 2 Nebenkriterien
Hauptkriterien	Hypomelanotische Flecken (≥ 3 mit einem Mindestdurchmesser von 5 mm)
	Angiofibrome (≥ 3) oder "fibrous cephalic plaque"
	Unguale Fibrome (≥ 2)
	Shagreen Patch
	Multiple Netzhauthamartome
	Kortikale Dysplasien
	Subependymale Knötchen (SEN)
	Subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA)
	Kardiale Rhabdomyome
	Lymphangioliomyomatose (LAM) ^b
	Angiomyolipome (AML, ≥ 2)
Nebenkriterien	Konfettiartige Hautläsionen
	Zahnschmelzdefekte (> 3)
	Intraorale Fibrome (≥ 2)
	Retinaler achromatischer Fleck
	Multiple Nierenzysten
	Nichtrenale Hamartome

Tabelle 2: Diagnosekriterien gemäß den revidierten Leitlinien nach Northrup et al. 2013 [3]

a Vorliegen einer nachgewiesenen pathogenen Mutation, welche die Funktion des TSC1- oder TSC2-Proteins inaktiviert, die Proteinsynthese verhindert oder Auftreten einer durch funktionelle Untersuchungen bestätigt pathogener „Missense“-Mutation (www.lovd.nl/TSC1, www.lovd.nl/TSC2)

b LAM und AML zusammen ermöglichen ohne weitere Kriterien keine definitive Diagnosestellung

Angiomyolipome können in der Niere, aber auch in der Leber oder anderen Organen vorliegen.

Zur Detektion möglicher weiterer, im Krankheitsverlauf später auftretender Symptome einer TSC-Erkrankung werden regelmäßige klinische und bildgebende Kontrollen bei betroffenen Patienten empfohlen [3]. Dies umfasst beispielsweise bezüglich der neurologischen Manifestationen eine MRT-Untersuchung des Gehirns alle 1-3 Jahre bis zum 25. Lebensjahr sowie regelmäßige EEG-Kontrollen bei Epilepsieverdacht [51]. Auch die neuropsychiatrischen Aspekte einer TSC-Erkrankung sollten jährlich mittels einer TAND-Checkliste evaluiert werden [51].

3.5 Therapieprinzipien und Prognose der TSC-Erkrankung

Bezüglich der grundlegenden Therapieprinzipien einer TSC-Erkrankung spielen zwei Konzepte eine wesentliche Rolle.

Das standardisierte und engmaschige Monitoring der am häufigsten betroffenen Organsysteme bei TSC-Patienten hat zum Ziel, mögliche Symptome und Pathologien frühzeitig zu detektieren. Dadurch ist bei frühzeitiger Erkennung von Organpathologien beziehungsweise Funktionsstörungen grundsätzlich die Möglichkeit gegeben, durch entsprechende Interventionen eine bessere Symptomkontrolle sowie eine Vermeidung von Komplikationen zu erreichen [51]. Interventionen können sowohl medikamentöser, chirurgisch/interventioneller als auch psychotherapeutischer oder edukativer Natur sein. Letzteres trifft insbesondere auf die neuropsychiatrischen Symptome der TSC-Erkrankung zu, wie sie unter TAND zusammengefasst sind [75]. Zum anderen existieren für einzelne TSC-Manifestationen sehr spezifische Therapiemöglichkeiten, die die Progression der Erkrankung aufhalten können.

Hier spielen insbesondere mTOR-Inhibitoren eine Rolle. 2011 wurde erstmals der Wirkstoff Everolimus (Votubia®) für die Therapie von SEGAs zugelassen [17]. Die EXIST-1 Studie sowie deren finale Analyse nach einem 4-jährigen Follow-up konnte hier eine signifikante Reduktion der SEGA-Größe sowie eine gute Verträglichkeit der Anwendung von Everolimus nachweisen [98,99]. Aktuell wird Everolimus deshalb als Option insbesondere für asymptomatische, größenprogrediente SEGAs empfohlen [100]. Eine Alternative stellt nach wie vor die neurochirurgische Resektion dar [100]. 2012 erfolgte die Zulassung von Everolimus zur Therapie von renalen AML [101]. In der EXIST-2-Studie konnte dessen Wirksamkeit auf diese Art der TSC-Manifestation

bestätigt werden [88]. In den aktuellen Leitlinien wird Everolimus als Erstlinientherapie bei asymptomatischem AML empfohlen, bei akuter Blutung sollte jedoch eine Embolisation beziehungsweise wenn erforderlich auch eine Resektion bevorzugt werden [51,100].

Die 2016 veröffentlichte EXIST-3 Studie zeigte auch eine Wirksamkeit von Everolimus bezüglich der Reduktion der Anzahl epileptischer Krampfanfälle bei TSC-Patienten mit Therapie-refraktärer Epilepsie [72]. Seit Anfang 2017 ist Everolimus deshalb als zusätzliche Therapie bei therapierefraktären Krampfanfällen ab dem Alter von zwei Jahren zugelassen [102]. Basierend auf den Ergebnissen von EXIST-3 evaluieren aktuelle Studien die beste Therapiedosis zur optimalen Wirksamkeit von Everolimus zur Epilepsitherapie [103]. In den Leitlinien wird für infantile Spasmen bislang jedoch weiter Vigabatrin als Medikament der 1. Wahl empfohlen [51]. Eine Evaluation über ein chirurgisches Vorgehen oder eine Vagusnervstimulation sollte darüber hinaus bei therapieresistenter Epilepsie erfolgen [51].

Des Weiteren weisen Studien auf eine Wirksamkeit von topisch angewendeten mTOR-Inhibitoren auf faziale Angiofibrome hin [104,105].

Grundsätzlich zeigen TSC-Patienten eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen [106]. Eine genaue Abschätzung der Prognose TSC-Erkrankter ist jedoch schwierig, da bei TSC eine so große Variabilität an Symptomen und Symptomausprägungen besteht sowie weitere Faktoren wie das Geschlecht und das Alter eine wesentliche Rolle spielen.

In einer großen retrospektiven Studie mit 351 Patienten in den Niederlanden wurde eine Gesamltletalität von 8% angegeben [106]. Führende Todesursachen sind zu meist renale Komplikationen, aber auch tumor- und epilepsiebedingte Ursachen kommen häufig vor [89,106].

Wie im Abschnitt 3.2 genauer beschrieben, ergeben sich aus den neuen Erkenntnissen über die Pathophysiologie der Erkrankung auch für die Therapie interessante Zukunftsperspektiven.

3.6 Fragestellung und Ziele der vorliegenden Arbeit

„No epidemiological studies of tuberous sclerosis have been done since 1999, and therefore no prevalence or incidence studies have been undertaken using the 2012 revised diagnostic criteria“ (Curatolo et al. 2015 [71])

Obwohl in den letzten Jahren einige große Studien wie die TOSCA-Studie [22] mit einer Patientenzahl von 2093 Patienten wichtige epidemiologische Daten zu Klinik und Genetik der TSC-Erkrankung lieferten, besteht weiterhin ein Mangel an prospektiven Studien, die genaue Daten zur Inzidenz der TSC-Erkrankung liefern [20,24,57,107]. Des Weiteren gibt es keine vergleichbaren Daten über die Epidemiologie sowie die klinische Präsentation der TSC-Erkrankung in Deutschland. Zusätzlich verwenden publizierte Studien zumeist ältere Diagnosekriterien wie beispielsweise die von *Roach et al.* revidierten Gomez-Kriterien von 1998 [22,52,56,57,108].

Das Ziel der vorliegenden prospektiven Studie war es daher, die Inzidenz und das Alter bei Erstdiagnose zu ermitteln sowie den klinischen Phänotyp bei Kindern und Jugendlichen mit einer TSC-Erkrankung in Deutschland zu beschreiben. Diese Daten wurden in Bezug zu den bisher publizierten Daten zu dieser Thematik gesetzt.

In Zusammenarbeit mit der Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) wurden dafür alle Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren mit einer neu diagnostizierten TSC-Erkrankung (definitive Diagnose beziehungsweise Verdachtsfall) in Deutschland über einen Studienzeitraum von zwei Jahren prospektiv erfasst.

4 Material und Methodik

4.1 Projektbeschreibung

4.1.1 Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland

Die Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) ist eine Dachorganisation mit Sitz in Düsseldorf, die sich vorrangig mit der epidemiologischen Erfassung von seltenen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter im deutschen Raum befasst. Nachfolgende Angaben zur ESPED sind auf der Homepage der ESPED im Detail nachzulesen [109]. Die Forschungsstelle ist an das Koordinierungszentrum für klinische Studien der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf angegliedert. Die im Juli 1992 gegründete Forschungseinrichtung nimmt maximal 12 Studien gleichzeitig auf. Dies erfolgt nach festgelegten Voraussetzungen, wie beispielsweise der Erstellung eines Exposé sowie eines positiven Votums der Ethikkommission.

Die Arbeitsweise der ESPED entspricht einem festen Schema, wie es im nachfolgenden Abschnitt 4.1.2 exemplarisch für die TSC-Studie dargestellt wird. Zwischen dem Studienleiter und der ESPED wird dabei ein Datentreuhändervertrag abgeschlossen, der die Aufgabenverteilung zwischen beiden Parteien bezüglich Daten und Fragebögen regelt [110]. Monatlich werden elektronische Meldekarten von ESPED an alle Kinderkliniken, sozialpädiatrische Zentren sowie weiteren medizinischen Einrichtungen mit der Abfrage zu neuen Fällen aktuell eingeschlossener Erkrankungen versendet. Bei positiver Rückmeldung wird der jeweilige Fragebogen versendet. Da es sich um ein aktives Erfassungssystem handelt, wird auch eine Nullmeldung entsprechend vermerkt [110]. Die Aufgaben der ESPED sind unter anderem das Vorbereiten und die Unterstützung von neuen Forschungsprojekten und die Kontrolle der Einhaltung des Datenschutzes. Die ESPED stellt den Kontakt zwischen den Ansprechpartnern in der Klinik und den Studienleitern her und verschickt entsprechende Meldekarten und Erhebungsbögen an alle Kinderkliniken in Deutschland. Einmal jährlich wird ein Jahresbericht mit Informationen zu dem aktuellen Stand der Studien herausgegeben.

4.1.2 Studiendesign

In Zusammenarbeit mit ESPED, Düsseldorf, führten wir eine epidemiologische Erfassung von TSC-Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in Deutschland durch. Nach dem positiven Votum durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlands im November 2014 sowie eines positiven Votums der Datenschutzbeauftragten der Universität des Saarlandes wurde im März 2015 diese prospektive, deutschlandweite Studie begonnen. Der Studienzeitraum umfasste zwei Jahre der Datenerhebung vom 01.03.2015 - 28.02.2017. Die Datenerfassung erfolgte mittels standardisierten Fragebögen. Zur Anonymisierung wurde jeder Fragebogen mit einer fortlaufenden Nummer codiert.

Eingeschlossen wurden alle Kinder und Jugendlichen < 18 Jahren, bei denen im Studienzeitraum eine definitive TSC-Erkrankung oder eine Verdachtsdiagnose einer TSC-Erkrankung gemäß den revidierten Leitlinien von 2013 [3] neu diagnostiziert wurde. Ausschluss aus der Studie fanden Doppelmeldungen und Falschmeldungen. Falschmeldungen waren beispielsweise solche, bei denen eine TSC-Erkrankung bereits vor dem Studienbeginn diagnostiziert wurde. Auch Meldungen bezüglich anderer neurokutaner Erkrankungen wurden ausgeschlossen (in einem Fall wurde eine Von-Hippel-Lindau-Erkrankung gemeldet).

Zu Beginn des Studienzeitraums erhielten alle Kinderkliniken (349) und sozialpädiatrische Zentren (120) sowie alle TSC-Zentren Deutschlands (18) einmalig ein Exposé (vgl. Anlage 2) zur Information über die anlaufende Studie. Anschließend wurde monatlich von Seiten der ESPED-Zentrale eine elektronische Rückmeldekarte versendet, welche neben Kurzinformationen zu weiteren ESPED-Untersuchungen dann neu eine Aufforderung zur Mitteilung einer TSC-Neuerkrankung enthielt. Erfolgte eine elektronische Fallmeldung, wurde anschließend der entsprechenden Meldestelle ein standardisierter zweiseitiger Fragebogen (vgl. Anlage 1) zugesandt, der von dem zuständigen Arzt ausgefüllt werden sollte.

Zudem erfolgte die Weitergabe eines Briefes an die Eltern mit einer Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einer separaten Follow-up Untersuchung im Rahmen der TSC-ESPED-Studie (TSC-ESPED Studie Teil 2). Hier wurden die Eltern in einer weiteren Arbeit bezüglich des Fortgangs ein und zwei Jahre nach der TSC-Diagnose befragt. Ziel war es, die therapeutischen Schritte nach der Diagnosestellung und die Entwicklung des Kindes in Bezug auf neuropsychiatrische Auffälligkeiten zu erfassen sowie insbesondere die Bewältigungsstrategien der Eltern zu ermitteln. Für diese

Ermittlung wurde die TAND-Checkliste, die Anforderung des aktuellen Arztbriefs, ein Elternfragebogen, das Eltern-Belastungs-Inventar (EBI) sowie die Child-Behavior Checklist (CBCL) eingesetzt. Diese Erhebung und die daraus resultierenden Ergebnisse sind nicht Bestandteile dieser, sondern einer weiteren kumulativen Promotionsarbeit (TSC-ESPED Studie Teil 2).

Eine Rücksendung und anschließende Erstregistrierung des Fragebogens beziehungsweise Patienten mittels codierter Laufnummer und Datum des Fragebogeneingangs erfolgte an der ESPED-Zentrale in Düsseldorf. Hier erfolgte sowohl die Koordinierung zur Überwachung des Ein- und Ausgangs der Fragebögen, als auch die Kontaktstelle zu unserer Arbeitsgruppe in Homburg.

Nach der Weiterleitung der Fragebögen an uns wurden diese auf einen Studieneinschluss hin überprüft und anhand der Fragestellungen statistisch ausgewertet.

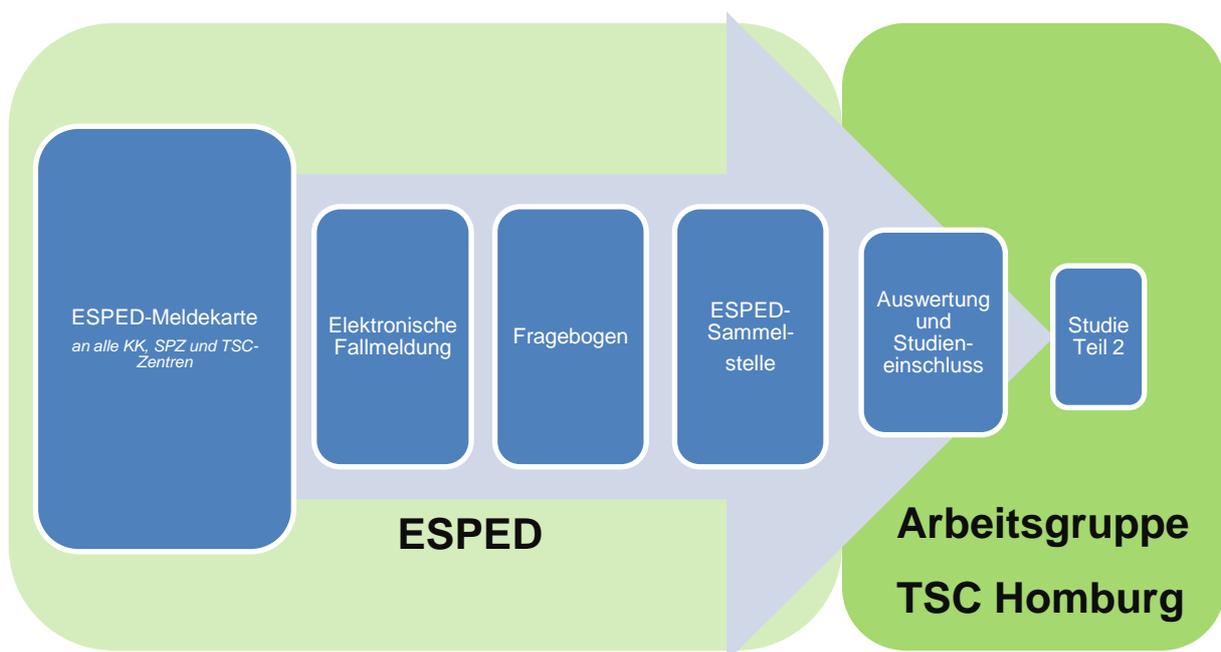


Abb. 3: Studienablauf

KK=Kinderkliniken; SPZ=Sozialpädiatrisches Zentrum

4.2 Instrumente

4.2.1 Vorstellung des Fragebogens

Der standardisierte zweiseitige Fragebogen (Musterfragebogen siehe Anlage 1) enthält im Kopfteil zunächst organisatorisch wichtige Daten wie eine vorgedruckte Fragebogen-Laufnummer (LNR) und eine Identifikationsnummer (IDNO), den Meldemonat und das Datum des Fragebogeneingangs bei der ESPED-Zentrale. Zudem gibt es zwei auszufüllende Felder der berichterstattenden Kinderklinik oder des sozialpädiatrischen- beziehungsweise TSC-Zentrums und des jeweiligen Ansprechpartners der Klinik bei eventuellen Rückfragen.

Alle Fragen sind überwiegend im dichotomen Fragestil gestellt und erlauben ein Ankreuzen von „Ja“ oder „Nein“. Einige der Fragen sind offene Fragen und können handschriftlich ausgefüllt werden. Dies trifft immer auf die Rubrik „Sonstige“ nach jedem Fragenblock zu.

Zu Beginn werden neben der Erfassung der anonymisierten Patientendaten wie Geburtsdatum, Datum der Erstdiagnose und Geschlecht Fragen bezüglich einer erfolgten pränatalen Diagnose und der initialen klinischen Symptomatik gestellt.

Bei der Frage zur pränatalen Diagnostik gibt es zusätzlich die Möglichkeit, wenn diese als ja angekreuzt ist, zu spezifizieren, ob diese anhand kardialer, zerebraler, renaler, pulmonaler, hepatischer oder auch sonstiger Auffälligkeiten erfolgt ist.

Die Erfassung der initialen klinische Symptomatik, die zur Diagnosestellung beziehungsweise zum Verdacht auf das Vorliegen einer TSC-Erkrankung geführt hat, wird in mehrere Unterpunkte je nach Organsystem gegliedert. Darunter fallen neurologische Auffälligkeiten, kardiale Besonderheiten, Hautläsionen, pulmonale und renale Symptome. Zudem besteht jeweils Platz für eigene Anmerkungen unter der Rubrik „Sonstiges“. Beispielhaft ist nachfolgend die Frage nach zerebralen Affektionen aufgeführt (vgl. Abb. 4).

Patienten- daten	Initiale Symptome	Diagnose- stellung	Diagnostik	Weitere Themen
Geburtsdatum	Zerebral <ul style="list-style-type: none"> • Krampfleiden • Entwicklungs- auffälligkeiten • Neuro- psychiatrische Symptome 	Genetik	Ultraschall Echokardio- grafie	Ko- Morbiditäten
Geschlecht	Herz <ul style="list-style-type: none"> • Herzrhythmus- störungen 	Haupt- kriterien ^a	EEG Lungenfunktion	Familiäre Prädisposition
PLZ des Wohnorts	Haut <ul style="list-style-type: none"> • Hypo- melanotische Flecken • Angiofibrome • Unguale Fibrome • Chagrin-Patch 	Neben- kriterien ^a	Röntgen MRT CT	
Datum der Erst- diagnose	Lunge <ul style="list-style-type: none"> • Ruhedyspnoe • Belastungs- dyspnoe 		Augenarzt Hautarzt Zahnarzt	
Pränatale Di- agnose	Niere <ul style="list-style-type: none"> • Nieren- insuffizienz 		Genetische Untersuchung	

Tabelle 3: Übersicht über die Themen des Fragebogens

^a Gemäß den revidierten Leitlinien von 2013 [3]; PLZ= Postleitzahl

4.2.2 Auswertung der Fragebögen

Die eingegangenen Fragebögen wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 24 ausgewertet (Chicago, IL, USA). Frei gelassene Felder oder anzukreuzende Kästchen flossen als „keine Angabe“ in die Statistik ein.

Hierbei wurden im Bereich der deskriptiven Statistik kategoriale Werte als Prozentwert (Anzahl/Gesamtanzahl) angegeben, bei stetigen Werten erfolgte die Anwendung von Mittelwert und Standardabweichung. Für nicht-parametrische Werte wurde der Median, Interquartilsabstände und die Spannweite verwendet. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden in Bezug auf das Alter Altersgruppen gebildet.

Die Inzidenz wurde anhand der Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland für den Studienzeitraum geschätzt. Diese waren im Jahr 2015 737.575 und im darauffolgenden Jahr 792.000 Geburten/Jahr. Bei Studien zu seltenen Erkrankungen besteht das Problem, dass eine nicht unerhebliche Zahl an nicht diagnostizierten oder nicht berichteten Krankheitsfällen vorliegen kann [110]. Um das Risiko einer Unterschätzung vorhandener Fallzahlen auszugleichen, verwendeten wir Korrekturfaktoren von 0.38-0.76, die aus vorausgegangen ESPED-Untersuchungen mittels *Capture-recapture*-Analyse berechnet wurden [110,111].

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse allgemein

Im gesamten Erhebungszeitraum vom 01.03.2015 bis zum 28.02.2017 gingen insgesamt 150 Fallmeldungen bei der ESPED-Zentrale in Düsseldorf ein. Davon wurden 135 Fragebögen an die teilnehmenden Zentren zurückgesandt; 15 Fallmeldungen konnten nicht berücksichtigt werden, da bis zum Zeitpunkt der endgültigen Auswertung (12.11.2017) keine Rückmeldung eingegangen war. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 90%.

40 der 135 Fragebögen waren Falschmeldungen und neun waren Doppelmeldungen. Es konnten daher insgesamt 86 Fragebögen vollständig ausgewertet werden.

Bezüglich der Geschlechterverteilung konnten 48 Jungen (55.8%) und 38 Mädchen (44.2%) in die Studie eingeschlossen werden. Dies entspricht einem Verhältnis von Jungen zu Mädchen von 1.26 zu 1.

5.2 Alter bei Erstdiagnose

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren die Studienpatienten im Median sechs Monate alt (vgl. Abb. 6). Die früheste Erstdiagnose konnte dabei im Alter von fünf Monaten vor Geburt und die späteste mit 197 Monaten gestellt werden.

Alter	Gesamtstudienzahl (n=86)
0-2 Jahre	66 (76.7%)
3-5 Jahre	8 (9.3%)
6-9 Jahre	6 (7%)
10-17 Jahre	6 (7%)

Tabelle 4: Altersverteilung in der Gesamtgruppe

Ein Großteil der Studienteilnehmer befand sich im Altersbereich zwischen null und zwei Jahren (76.7%). Der leichte Überhang der Jungen (11.6%) verteilte sich insbesondere in den letzten drei Altersgruppen (vgl. Abb. 5).

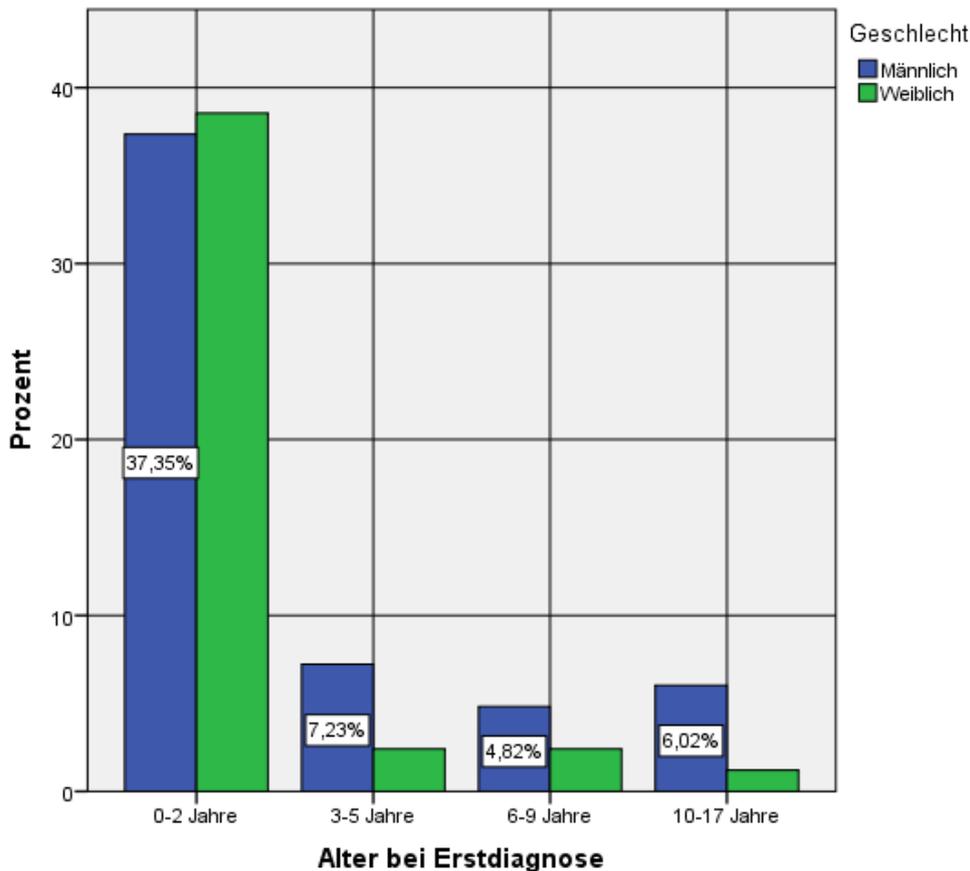


Abb. 5: Altersverteilung in der Studiengruppe getrennt nach Geschlecht

Bei 73.3% (63/86) konnte eine definitive Diagnose anhand der klinischen Kriterien gestellt werden. Hier betrug das mediane Alter sieben Monate mit einer Spanne von fünf Monaten pränatal bis 139 Monaten postnatal. 26.7% (23/86) erfüllten die klinischen Kriterien für eine Verdachtsdiagnose. Darunter konnte bei 43.5% (10/23) die Verdachtsdiagnose mit einer genetischen Testung gesichert werden. Bei diesem Patientenanteil lag das mediane Alter bei drei Monaten (Spanne: Ein Monat pränatal-197 Monate postnatal).

Bei 19 der 86 Patienten (22.1%) konnte bereits pränatal die Diagnose einer TSC-Erkrankung gestellt werden. Schließt man diese Patienten aus der Berechnung des Alters bei Erstdiagnose aus, beträgt das mediane Alter 11 Monate mit einer Spanne von null bis 197 Monaten.

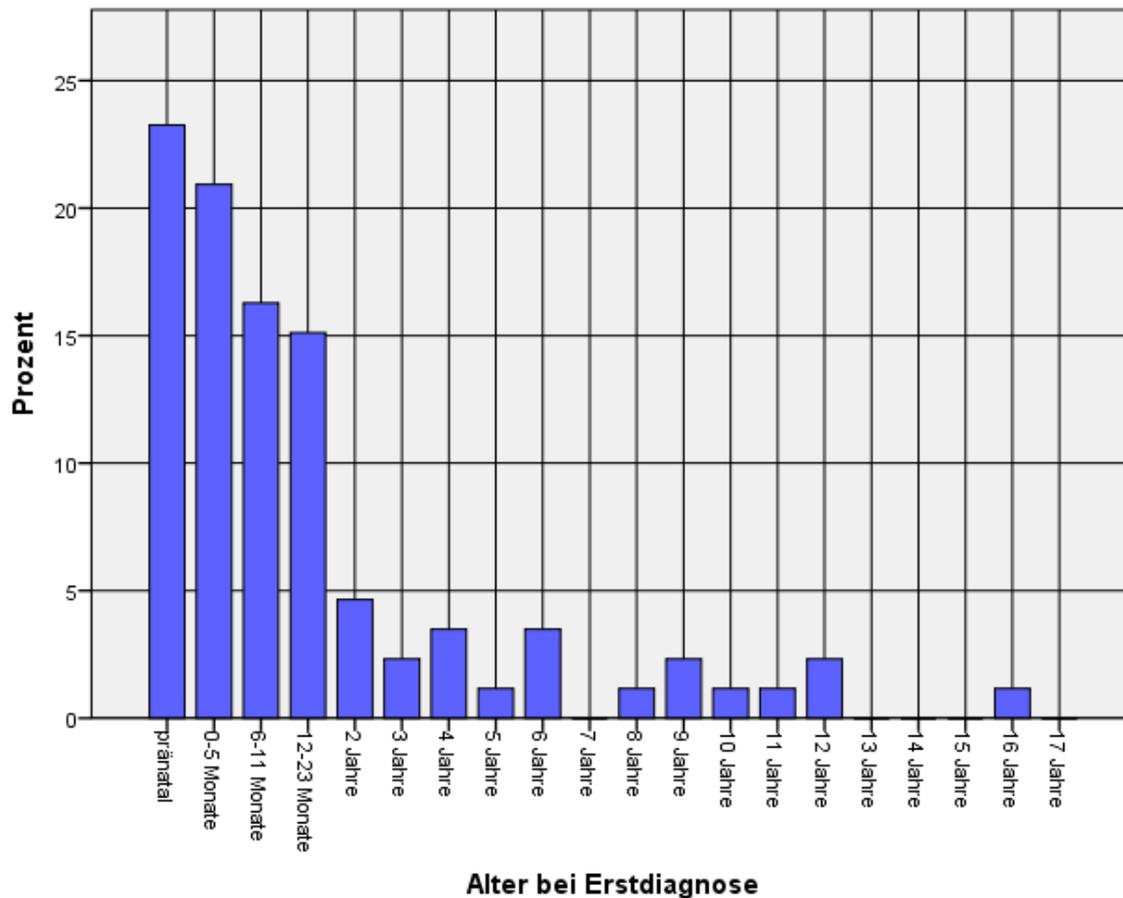


Abb. 6: Altersverteilung bei Erstdiagnose

5.3 Symptome bei initialer Diagnosestellung

Pränatale Diagnose

Bei 22.1% der Patienten (19/86) konnten im pränatalen Ultraschall kardiale Rhabdomyome diagnostiziert werden. Diese führten zur Verdachtsdiagnose der TSC-Erkrankung bereits vor der Geburt. Bei einem dieser Patienten ergaben sich zusätzlich zerebrale Auffälligkeiten. Pränatal wurden keine renalen, pulmonalen, hepatischen oder sonstigen Manifestationen festgestellt. Bei allen weiteren Patienten erfolgte die Diagnosestellung postnatal.

Zerebrale Affektionen

Die häufigsten initialen klinischen Symptome waren in 73.3% (63/86) zerebrale Pathologien, davon in 95.2% (60/63) in Form von Krampfanfällen. Hierbei ergab sich eine Gesamthäufigkeit von epileptischen Krampfanfällen in unserer Studienkohorte von 69.8% (60/86). In sieben Fällen (8.14%) wurde die Krampfart als BNS-Anfälle

spezifiziert. Je einmal wurde von fokaler Epilepsie und von rezidivierenden Fieberkrämpfen berichtet. In den sonstigen Fällen wurde hierfür keine Angabe gegeben. Seltener wurde eine Entwicklungsverzögerung oder andere neuropsychiatrische Auffälligkeiten festgestellt (vgl. Tabelle 5). Neuropsychiatrische Auffälligkeiten umfassten hier Störungsbilder aus der TAND-Gruppe [75] wie beispielsweise Autismus (1 Fall), Sprachentwicklungsverzögerungen (2 Fälle) oder Aufmerksamkeitsstörung (1 Fall). Von Lernbehinderung, generalisierte Angststörung sowie einer mittelgradigen depressive Episode wurde ebenfalls je einmal berichtet.

Zerebrale Symptome	Gesamtstudienzahl (n=86)
Zerebrale Krampfanfälle	60 (69.8%)
Entwicklungsverzögerung	13 (15.1%)
Andere neuropsychiatrische Auffälligkeiten	3 (3.5%)

Tabelle 5: Häufigkeiten für zerebrale Symptome

Wurden zerebralen Manifestationen im Rahmen der Erstdiagnose festgestellt, betraf dies in der überwiegenden Anzahl (74.2%) Patienten im Alter von null bis zwei Jahren (vgl. Abb. 7).

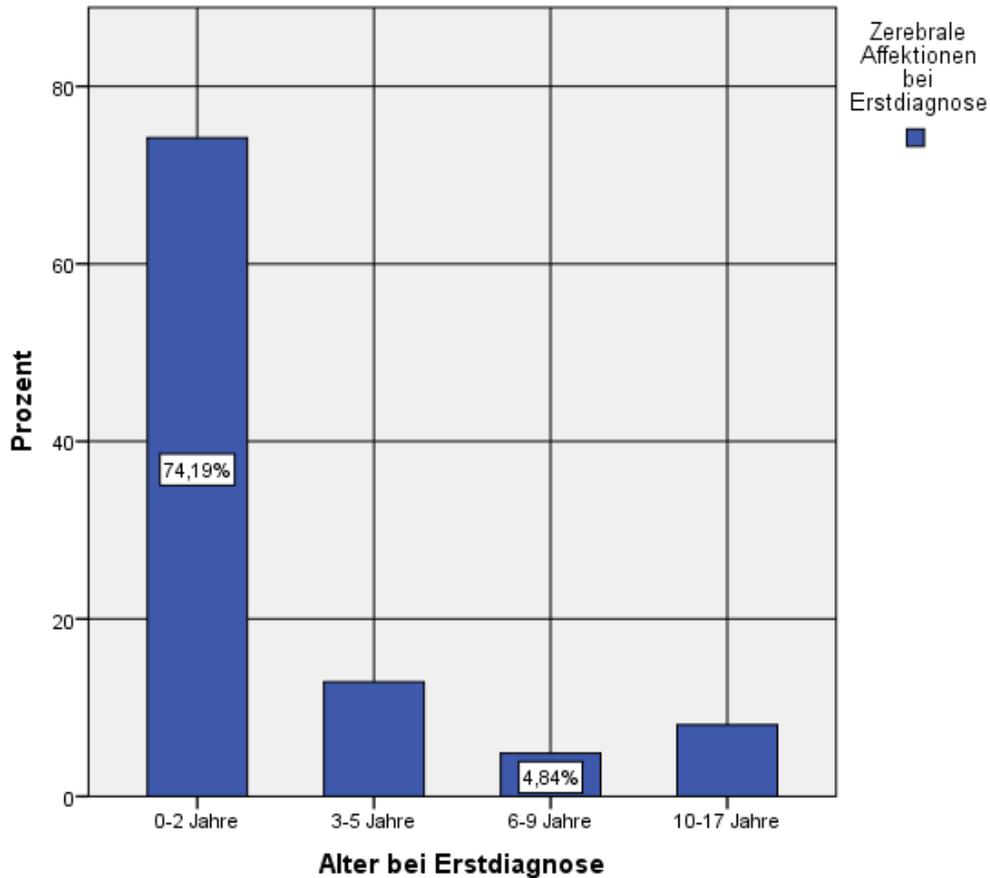


Abb. 7: Zerebrale Manifestationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Abhängigkeit des Alters

Hautmanifestationen

Zweithäufigste initiale klinische Auffälligkeiten waren in 50 von 86 Fällen Hautpathologien (58.1%). Die hypomelanotischen Flecken machten dabei mit 92% (46/50) den größten Anteil aus. Insbesondere in der Gruppe der unter 2-Jährigen waren diese ein sehr häufiges Symptom bei der Diagnosestellung (siehe Abb. 8). 7% der Patienten wiesen initial faziale Angiofibrome auf (6/86), 3.5% (3/86) zeigten Shagreen-Patches. Bei keinem Patienten konnte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein unguales Fibrom nachgewiesen werden. In fünf Fällen wurden zusätzlich von einzelnen hypomelanotischen Flecken berichtet, die aufgrund der geringen Anzahl nicht als Kriterium galten. In zwei Fällen wurden zusätzlich Café-au-lait-Flecken entdeckt.

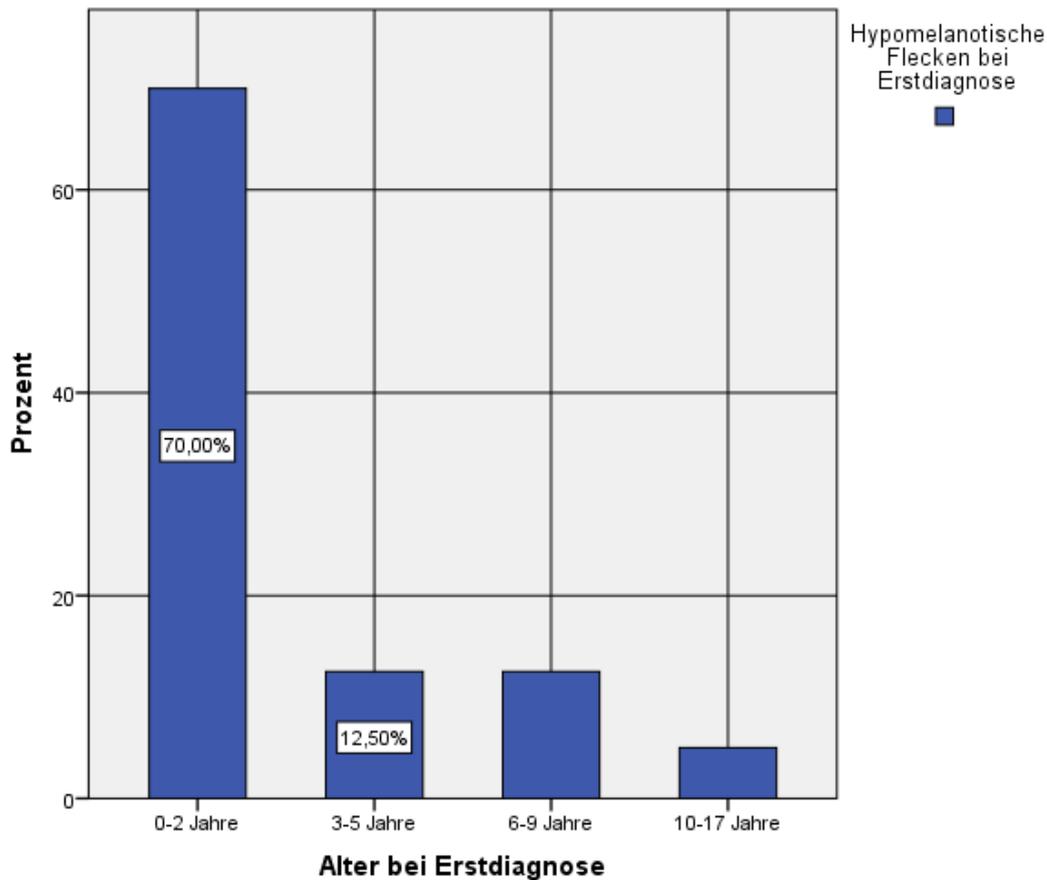


Abb. 8: Hautmanifestationen als initiales Symptom in Abhängigkeit des Alters

Kardiale Affektionen

Als dritthäufigste Pathologie trat bei der Hälfte der Patienten (43/86) initial eine kardiale Symptomatik im Sinne von kardialen Rhabdomyomen auf. Diese fand sich zu 93% im Altersbereich von null bis zwei Jahren (vgl. Abb. 9).

Führte eine kardiale Symptomatik zur Erstdiagnose, waren dabei in 25.6% (11/43) Herzrhythmusstörungen vorhanden. Daraus ergibt sich eine Gesamthäufigkeit von Herzrhythmusstörungen in der Studienkohorte von 12.8%. Überwiegend betraf dies Patienten mit pränataler Diagnosestellung (vgl. Abb. 10), bei denen bereits im intrauterinen Ultraschall kardiale Rhabdomyome nachgewiesen wurden.

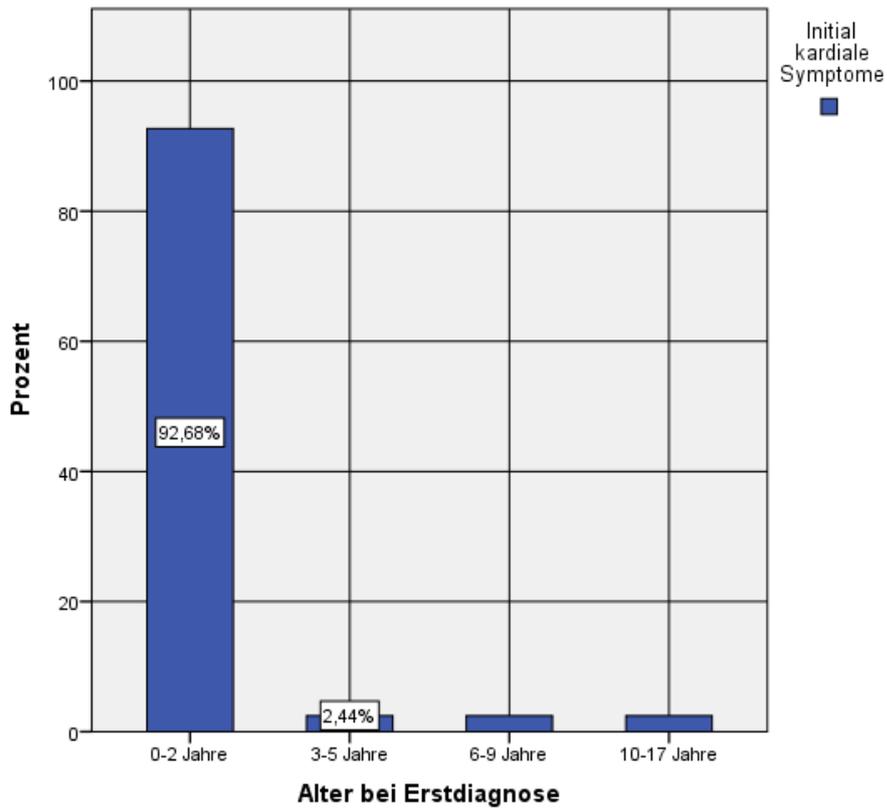


Abb. 9: Kardiale Symptome bei Erstdiagnose in Abhängigkeit des Alters

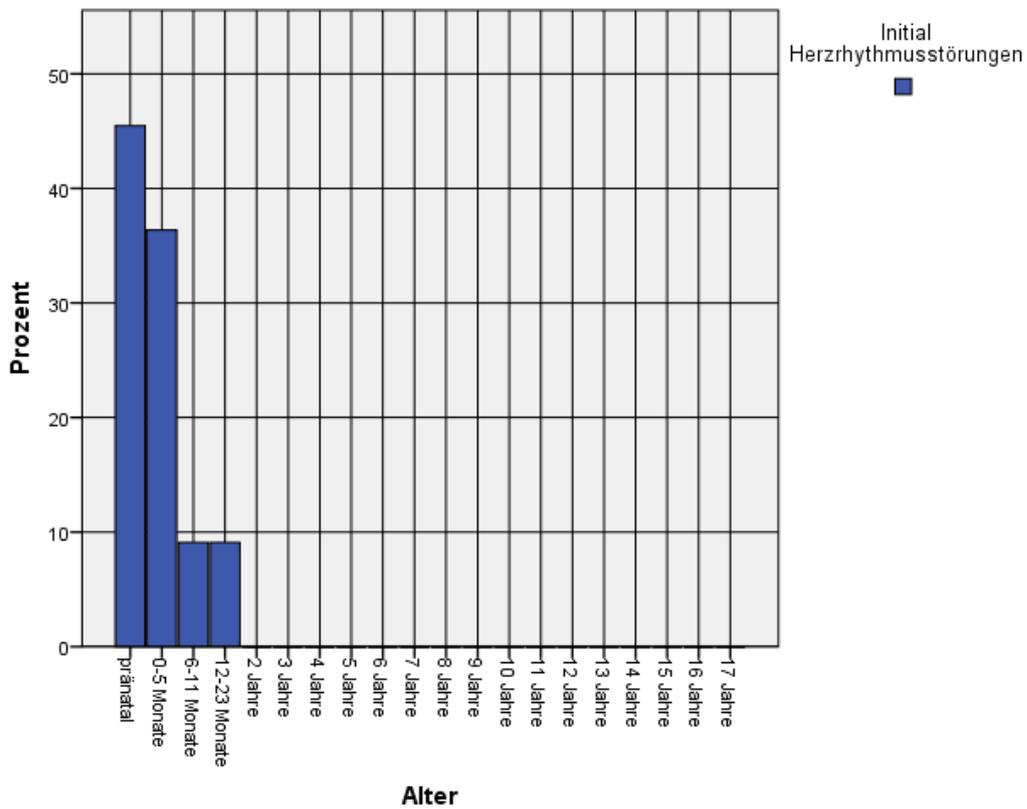


Abb. 10: Altersabhängige Manifestation von Herzrhythmusstörungen

Pulmonale und renale Manifestationen

Pulmonale und renale Symptome bei der Initialdiagnose waren in unserer Studienkohorte sehr selten (1/86 (1.2%) und 2/86 (2.3%)). Es wurde von einem Fall berichtet, in dem ein frühgeborenes Mädchen mit pränataler Diagnosestellung sowohl kardiale Rhabdomyome als auch eine Lungenhypoplasie mit konsekutiver Belastungs- und Ruhedyspnoe aufwies.

Bezüglich einer renalen Symptomatik konnte ein Fall mit Nierenzysten ohne begleitende Niereninsuffizienz ermittelt werden sowie ein Fall mit einer polyzystischen Nierenerkrankung.

Symptome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	Gesamtstudienzahl (n=86)
Zerebrale Affektionen	63 (73.3%)
Krampfanfälle	60 (69.8%)
Entwicklungsauffälligkeiten	13 (15.1%)
Neuropsychiatrische Besonderheiten	3 (3.5%)
Kardiale Affektionen	43 (50%)
Herzrhythmusstörungen	11 (12.8%)
Hautaffektionen	50 (58.1%)
Hypomelanotische Flecken	46 (53.5%)
Angiofibrome	6 (7%)
Unguale Fibrome	0 (0%)
Shagreen-Patch	3 (3.5%)
Pulmonale Affektionen	1 (1.2%)
Ruhedyspnoe	1 (1.2%)
Belastungsdyspnoe	1 (1.2%)
Renale Affektionen	2 (2.3%)
Zeichen der Niereninsuffizienz	0 (0%)

Tabelle 6: Symptome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

5.4 Symptome nach weiterführender Diagnostik

Nach der initialen Diagnosestellung beziehungsweise der Äußerung der Verdachtsdiagnose einer TSC-Erkrankung wurden bis zur Ausfüllung des Fragebogens meist weiterführende diagnostische Maßnahmen ergriffen. Dies reichte von der genetischen Diagnostik bis hin zu MRT-Untersuchungen des Gehirns. Hierbei konnten häufig noch weitere TSC- assoziierte Organmanifestationen festgestellt werden, sodass sich die Daten zur Häufigkeit eines bestimmten Symptoms geringfügig von den erhobenen Ergebnissen bei Erstdiagnose unterscheiden.

Die häufigsten Symptome nach der Durchführung weiterführender Diagnostik, abgefragt als leitliniengemäße Haupt- und Nebenkriterien [3], waren in 59.3% kardiale Rhabdomyome, in 53.5% hypomelanotische Flecken, in 51.2% kortikale Dysplasien (kortikale Tuber und radiale Migrationslinien in der weißen Substanz) sowie in 47.7% subependymale Knoten (SEN).

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeiten der einzelnen TSC-Manifestationen in absteigender Reihenfolge.

TSC-Manifestation	Gesamtstudienzahl (n=86)
Kardiale Rhabdomyome	51 (59.3%)
Hypomelanotische Flecken	46 (53.5%)
Kortikale Dysplasien ^a	44 (51.2 %)
Subependymale Knoten (SEN)	41 (47.7%)
Angiofibrome	6 (7%)
SEGA ^b	5 (5.8%)
Multiple Netzhauthamartome	5 (5.8%)
Nichtrenale Hamartome	5 (5.8%)
Shagreen Patch	3 (3.5%)
Konfettiartige Hautläsionen	3 (3.5%)
Angiomyolipome	2 (2.3%)
Multiple Nierenzysten	2 (2.3%)
Zahnschmelzdefekte	1 (1.2%)
Retinaler achromatischer Fleck	1 (1.2%)
LAM ^c	0 (0%)
Enorale Fibrome	0 (0%)
Unguale Fibrome	0 (0%)

Tabelle 7: TSC-Symptome nach weiterführender Diagnostik

^a inklusive kortikale Tuber und radiale Migrationslinien der weißen Substanz

^b Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA)

^c Lymphangioliomyomatose (LAM)

5.5 Altersabhängigkeit der TSC-Symptome

5.5.1 Gruppe der 0-2 -Jährigen

In diese größte Gruppe der Studie fielen 66 Patienten. Am Häufigsten kamen in dieser Kohorte kardiale Rhabdomyome vor (66.7%, 44/66). Etwas über die Hälfte der eingeschlossenen Patienten in dieser Altersgruppe wies subependymale Knoten auf (34/66). Kortikale Dysplasien fielen bei 48.5% auf (32/66); 43.9% hatten hypomelanotische Flecken (29/66).

Seltenere Symptome dieser Gruppe waren ein SEGA (6.1%; 4/66), nicht-renale Hamartome (7.6%; 5/66), multiple Netzhauthamartome (7.6%; 5/66) sowie konfettiartige Hautläsionen und multiple Nierenzysten (je 3%; 2/66). Jeweils einmal kamen ein AML, ein Shagreen-Patch und ein retinaler achromatischer Fleck vor (je 1.5%).

5.5.2 Gruppe der 3-5-Jährigen

Die Gruppe der drei bis fünf Jahre alten Patienten umfasste insgesamt acht Jungen und Mädchen. Die häufigsten Symptome waren hier insbesondere kortikale Dysplasien (75%; 6/8) und hypomelanotische Flecken (62.5%; 5/8). Subependymale Knoten wiesen ebenfalls 62.5% auf (5/8).

Bei 37.5% (3/8) konnten kardiale Rhabdomyome nachgewiesen werden. Einmal kam hier ein SEGA vor (12.5%).

5.5.3 Gruppe der 6-9-Jährigen

In diese Gruppe der Studie fielen insgesamt nur sechs Patienten.

Die häufigsten Symptome der Patienten waren hier in 83.3% hypomelanotische Flecken (5/6), faziale Angiofibrome beziehungsweise fibröse zephalische Plaques wiesen 66.7% auf (4/6). Bei der Hälfte der Patienten dieser Altersgruppe traten kortikale Dysplasien und kardiale Rhabdomyome auf (je 3/6).

Je einmal fielen konfettiartige Hautläsionen, ein AML, SEN sowie Shagreen-Patches auf.

5.5.4 Gruppe der 10-17-Jährigen

Zehn Jahre oder älter waren insgesamt ebenfalls sechs Patienten. Bei der Hälfte manifestierten sich hier kortikale Dysplasien (3/6). Jeweils ein Drittel (2/6) wiesen hypomelanotische Flecken und Angiofibrome auf. Des Weiteren wurden je ein Fall von Shagreen-Patches, SEN, kardialen Rhabdomyomen sowie Zahnschmelzdefekten verzeichnet.

5.6 Genetik und familiäre Disposition

In 53.5% (46/86) wurde eine genetische Untersuchung durchgeführt. Dabei konnten 10 TSC1-Mutationen und 27 TSC2-Mutationen festgestellt werden (21.7% vs. 58.7%). Dies entspricht einem Verhältnis von TSC1- zu TSC2-Mutationen von 1:2.7. In neun der 46 Fälle (19.6%) wurde keine Mutation nachgewiesen.

Bei zwei der Patienten mit einer TSC2- Mutation wurde zusätzlich eine PKD1-Mutation festgestellt, was als „contiguous Gene-Syndrom“ bezeichnet wird (ausführlicher siehe unter 3.2.).

Bezüglich einer Involvierung weiterer Familienmitglieder lag bei 15.1% (13/86) der Patienten eine positive familiäre Disposition vor. Darunter war in neun Fällen ein weiteres Familienmitglied erkrankt, in vier Fällen waren mindestens zwei Familienmitglieder erkrankt. In insgesamt 76.9% (10/13) war der Vater mit betroffen.

5.7 Angewandte Diagnostik bei Erstdiagnose

Im Rahmen der Erstdiagnose wurden verschiedene diagnostische Mittel zur Abklärung der möglichen TSC-Erkrankung angewendet. Das am häufigste zum Einsatz kommende diagnostische Verfahren war hierbei die Echokardiografie; diese wurde in 90.7% (78/86) eingesetzt. Zerebraler oder abdomineller Ultraschall kam in 89.5% (77/86) zum Einsatz. An dritthäufigster Stelle wurde in 84.9% (73/86) das EEG eingesetzt. Weitere Diagnostik umfasste Röntgen-, MRT und CT- Untersuchungen sowie die Spirometrie. Eine dermatologische Untersuchung wurde in 33.7% durchgeführt (29/86). Die jeweiligen weiteren Häufigkeiten dieser angewandten Mittel werden in unten abgebildeter Tabelle 8 aufgelistet.

Diagnostisches Mittel	Gesamtstudienzahl (n=86)
Echokardiografie	78 (90.7%)
Ultraschall (zerebral/abdominell)	77 (89.5%)
EEG	73 (84.9%)
Zerebrales MRT	64 (74.4%)
Röntgen-/ CT-Thorax	11 (12.8%)
Zerebrales CT	3 (3.5%)
Lungenfunktionstestung	2 (2.3%)
Genetische Untersuchung	39 (45.3%)
Augenarzt	52 (60.5%)
Hautarzt	29 (33.7%)
Zahnarzt/MKG*	1 (1.2%)

Tabelle 8: Angewandte Diagnostik im Rahmen der Erstdiagnose

*Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie

5.8 Komorbiditäten

An Komorbiditäten wurde in fünf Fällen (5.8%) eine Frühgeburtlichkeit genannt; je ein Fall einer konnatalen Hypothyreose, einer konnatalen Zwechfellhernie sowie einer infantilen Zerebralparese war bekannt. Unter den 86 betroffenen Patienten befand sich ein Zwillingsspaar.

Zu diesem Unterpunkt wurden häufig auch Komorbiditäten aus dem Formenkreis der neuropsychiatrischen Manifestationen genannt, die in Abschnitt 3.3.2 sowie bezogen auf die Studiengruppe in 5.3 genauer beschrieben werden. Hierunter fielen beispielsweise eine Autismus-Spektrum-Störung, eine Lernbehinderung, eine generalisierte Angststörung sowie eine mittelgradige depressive Episode.

5.9 Inzidenz

In unserer Studienkohorte wurde eine Gesamtzahl von 86 Patienten über den Zeitraum von zwei Jahren erfasst. Dies ergibt eine jährliche Inzidenz für definitive oder mögliche TSC-Fälle von minimal 1:17.785 Lebendgeburten. Unter Berücksichtigung der Korrekturfaktoren (0.38-0.76) für seltene Erkrankungen [110,111] liegt die korrigierte Inzidenz gemessen an unserem Patientengut im Bereich von 1:6.760-1:13.520 Lebendgeburten in Deutschland [112].

6 Diskussion

Die vorliegende Studie ist nach unserem besten Wissen die erste prospektive Studie zur Ermittlung der Inzidenz und Erfassung der klinischen Präsentation der TSC-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Insbesondere wurden hierfür im Gegensatz zu den meisten bisher publizierten großen Studien die aktuellsten Diagnosekriterien von *Northrup et al.* aus dem Jahr 2013 verwendet [3,22,52,56]. Die vorliegende Studie umfasste insgesamt eine **Fallzahl** von 86 Patienten mit definitiver Diagnosestellung oder Verdachtsdiagnose einer TSC-Erkrankung über einen Zeitraum von zwei Jahren. Dies ist vergleichbar mit der Fallzahl wichtiger publizierter Studien. 1991 beispielsweise untersuchten *Osborne et al.* 83 Patienten [20]. Die im Jahr 2000 veröffentlichte Studie von *Jozwiak et al.* umfasste insgesamt 106 Patienten über einen Zeitraum von 11 Jahren [52]. *Yates et al.* rekrutierten in ihrer longitudinalen Studie, in der nur Patienten bis zum Alter von 16 Jahren eingeschlossen wurden, insgesamt 125 Patienten im vereinigten Königreich über einen Zeitraum von knapp fünf Jahren [56]. Die multizentrische Studie von *Davis et al.* umfasste 130 Kleinkinder [55]. Trotzdem muss an dieser Stelle die 2017 publizierte TOSCA-Studie erwähnt werden, die mit 2093 Patienten eine wesentlich größere Patientenzahl aufwies [22]. Zur Überprüfung der ermittelten Ergebnisse wurde deshalb stets auch ein Vergleich zu dieser bislang größten TSC-Studie gezogen.

Die **Rücklaufquote** von 90% der Fragebögen fällt in den Rahmen anderer durch ESPED durchgeführter Studien (für die Jahre 1996-1999 durchschnittlich 84.4% mit einer Spannweite je nach Studie zwischen 47 und 100%) und kann damit als repräsentativ angesehen werden [111].

Bezüglich des **Geschlechterverhältnisses** von männlichen zu weiblichen Patienten mit 48 zu 38 Patienten besteht eine leichte Jungenwendigkeit (1.26:1). In der TOSCA-Studie ist dies mit 1084 weiblichen zu 1009 männlichen Patienten umgekehrt (1.07:1). Ebenso ist dies der Fall in weiteren Studien, wie beispielsweise der bereits oben erwähnten Publikation von *Jozwiak et al.* sowie auch der Studie von *Yates et al.* [52,56].

76.7% aller Studienteilnehmer konnten bereits vor dem zweiten Lebensjahr diagnostiziert werden. In der Studienkohorte ergab sich dabei ein medianes **Alter bei Erst-diagnose** von sechs Monaten (Spanne: fünf Monate pränatal bis 197 Monate postnatal), vergleiche hierzu Abb. 6. Dies stellt ein deutlich jüngeres Diagnosealter dar, als dies bei früheren epidemiologischen Studien der Fall war [22,57]. In der 2017 pu-

blizierten TOSCA-Studie betrug das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Jahr (Spanne 0-69) [22]. In einer großen retrospektiven englischen Studie von *Kingswood et al.* von 2016 konnte ein Alter von median 3.2 Jahren ermittelt werden [57]. Ursächlich für diese Verschiebung des Erstdiagnosealters kann zum einen in der hohen Rate an pränatal diagnostizierten Patienten gesehen werden, welche anhand von kardialen Rhabdomyomen auffielen (22.1%). Insgesamt wies die Studienkohorte dabei ein hohes Maß an kardialen Rhabdomyomen bei Erstdiagnose auf (50%, vgl. 5.3), welche in der Literatur zu den frühesten Manifestationsformen gezählt werden und damit ebenfalls ein frühes Diagnosealter suggerieren [3,21]. In Einklang mit dieser Hypothese wies daher auch das sehr junge Patientengut von *Davis et al.* 2017 als häufigstes Symptom bei Erstdiagnose kardiale Rhabdomyome auf (Einschlusskriterium war ein Alter bei Studienbeginn bis maximal 12 Monate) [55].

Zum anderen weist vorliegende Studie im Gegensatz zur TOSCA-Studie und der oben erwähnten englischen Untersuchung von *Kingswood et al.* ein auf das Alter von 0-17 Jahren selektiertes Patientengut auf, was ebenfalls mit ursächlich für eine Vorverlegung des Diagnosealters sein kann. Diese Annahme bestätigt auch die Studie von *Yates et al.*, bei denen sich die Patienten im Alter von 0-16 Jahren befanden und ein medianes Alter bei Erstdiagnose von sieben Monaten ermittelt wurde [56].

Insgesamt ergibt sich aus dem vorliegenden prospektiven Studiendesign mit der Aufnahme von ausschließlich neu diagnostizierten TSC-Patienten und der zuvor erwähnten Altersbeschränkung ein sehr junges Gesamtalter der Studienkohorte, im Gegensatz beispielsweise zum medianen Alter der Studienteilnehmer in der retrospektiven TOSCA-Studie (13 Jahre mit einer Spanne von 0-71 Jahren) [22].

In Übereinstimmung mit dem ermittelten frühen Erstdiagnosealter umfasste die größte **Altersgruppe** unserer Studie mit 66/86 Patienten den Altersbereich von 0-2 Jahren (Gruppe 1). Ein Alter von 3-5 Jahren umfasste acht Patienten der zweiten Gruppe. Jeweils sechs Patienten konnten der dritten (6-9 Jahre) und vierten Altersgruppe (10-17 Jahre) zugeordnet werden.

Bezüglich der kardialen Rhabdomyome konnte eine deutliche Häufung in der jüngsten Altersgruppe festgestellt werden (66.7% vs. 37.5% vs. 50% vs. 16.7%). Ursächlich hierfür kann eine anteilige Spontanregression der benignen Herztumoren sein, wie sie *Bader et al.* 2003 nachwies [82] oder auch eine Therapie-bedingte Regression. Der hohe Anteil an Rhabdomyomen in der Gruppe der 6-9 –Jährigen kann der niedrigen Patientenzahl in dieser Gruppe geschuldet sein (6/86). Interessanterwei-

se wiesen jedoch auch *Jozwiak et al.* einen zweiten Häufigkeitsgipfel (41.2 % im Altersbereich der 9-14 Jährigen) jenseits des Kleinkindalters nach [52].

Hypomelanotische Flecken konnten überwiegend in der zweiten und dritten Altersgruppe nachgewiesen werden, waren aber in jeder Gruppe bei mindestens einem Drittel aller Patienten vorhanden (43.9% vs. 62.5% vs. 83.3% vs. 33.3%). Dieser bogenförmige Verlauf konnte auch in der TOSCA-Studie dargestellt werden. Hier wies ebenfalls der Altersbereich der 2-9 Jahre alten Patienten die größte Prävalenz an hypomelanotischen Flecken auf [22].

Kortikale Dysplasien konnten in jeder Altersgruppe bei fast der Hälfte aller Patienten festgestellt werden (48.5% vs. 75% vs. 50% vs. 50%). Auch in der TOSCA-Studie konnte eine zwar höhere aber über die Jahre durchschnittlich gleichbleibende Prävalenz ermittelt werden [22].

Eine unklare Bedeutung hat das Ergebnis zur Häufigkeit der subependymalen Knoten. Diese waren in der vorliegenden Studie insbesondere in den ersten beiden Altersgruppen vorhanden (51.5% vs. 62.5% vs. 16.7% vs. 16.7%), obwohl in durchschnittlich 74,4% ein kraniales MRT durchgeführt wurde. Dies steht im Gegensatz zu den Daten der TOSCA-Studie, in denen ähnlich wie bei den kortikalen Dysplasien die Prävalenzen über die Jahre relativ konstant blieben [22].

Faziale Angiofibrome traten überwiegend in der dritten Altersgruppe der 6-9 Jährigen auf, wohingegen sie bei unter fünf Jahre alten Patienten nicht festgestellt wurden (0% vs. 0% vs. 66.7% vs. 33.3%). Dies deckt sich mit dem medianen Alter des Auftretens von Angiofibromen von sechs Jahren (Spannweite 0-67 Jahre), welche von der TOSCA-Studie ermittelt wurde [22]. Diese Daten vorliegender Studie haben aufgrund der niedrigen gesamten Fallzahl an Angiofibromen (6/86) jedoch nur eine eingeschränkte Gültigkeit.

Bei den anderen festgestellten TSC-Manifestationen wie beispielsweise der SEGA, Nierenaffektionen und Shagreen-Patches kann aufgrund der niedrigen Prävalenz in der Studiengruppe (jeweils < 6% der Gesamtgruppe ($\leq 5 / 86$)) keine Aussage bezüglich einer Altersabhängigkeit getroffen werden.

Bei 22.1% der Patienten konnte bereits **pränatal** eine Verdachtsdiagnose einer zugrundeliegenden TSC-Erkrankung festgestellt werden. Dies ist ungleich höher als die 5.9% der in der TOSCA-Studie ermittelten Rate. Eine Ursache könnte hierfür die oben erwähnte hohe Präsenz von kardialen Rhabdomyomen sein und das damit verbundene niedrigere Erstdiagnosealter. Aber auch eine routinemäßige Ultraschall-

untersuchung, wie sie in Deutschland im Gestationsalter von 19-22 Wochen durchgeführt wird, trägt sicherlich zu einer höheren pränatalen Detektionsrate bei. Die Studie von *Bader et al.* aus dem Publikationsjahr 2003 ermittelte den Detektionszeitpunkt von kardialen Rhabdomyomen im Ultraschall auf das Gestationsalter von 19-37 Wochen (Median 28 Wochen) [82]. Hieraus kann die Wichtigkeit des routinemäßigen intrauterinen (kardialen) Ultraschalls für eine möglichst frühe Diagnose einer TSC-Erkrankung abgeleitet werden. Zugleich besteht aber auch die Gefahr, sich später manifestierende Rhabdomyome zu übersehen.

Das Vorliegen **kardialer Rhabdomyome** ist ein sehr spezifisches Symptom einer TSC-Erkrankung [3,82]; die Hälfte aller Studienpatienten wiesen diese bei der initialen Diagnosestellung auf. Damit stellten die Rhabdomyome das dritthäufigste Symptom bei Erstdiagnose dar. Bei dem ähnlich angelegten Patientengut von *Yates et al.* konnten trotz des nur wenig älteren medianen Erstdiagnosealters initial nur 18% kardiale Rhabdomyome nachgewiesen werden, obwohl sich die Gesamthäufigkeit der Rhabdomyome mit 61% versus 59.3% in unserer Studie jenseits des Erstdiagnosezeitpunktes angleichen [56].

25.6% der Patienten mit kardialen Rhabdomyomen wiesen dabei initial **Herzrhythmusstörungen** auf. Dies ergibt eine Prävalenz von 12.8% in der gesamten Studienpopulation und ist ungleich höher den 5.6% Arrhythmien in der TOSCA-Studie [22]. An dieser Stelle lässt sich über einen höheren Schweregrad von Rhabdomyomen spekulieren, die pränatal beziehungsweise früh diagnostiziert werden (vgl. Abb. 10). Da bisher nur wenig Daten über die prognostische Bedeutung von kardialen Herzrhythmusstörungen in Assoziation zu kardialen Rhabdomyomen (insbesondere pränatal detektierten) bestehen, werden hier jedoch weitere Studien benötigt, um diese These zu erörtern.

In Übereinstimmung mit *Davis et al.* stellten **hypomelanotischen Flecken** mit 53.5% ein führendes Symptom bei Erstdiagnose dar [55].

Das häufigste Symptom, welches zur (Verdachts-)Diagnose einer TSC-Erkrankung in unserer Studiengruppe führte, stellten jedoch **Krampfanfälle** dar. Insgesamt wiesen diese 69.8% unserer Patienten initial auf. Eine ähnliche Prävalenz mit 62% Krampfanfällen stellten *Yates et al.* fest [56].

Bemerkenswert sind ferner eine nicht geringe Prävalenz von 15.1% von berichteten **Entwicklungsverzögerungen** sowie 3.5% für neuropsychiatrische Auffälligkeiten. Wie auch schon *Kingswood et al.* in der TOSCA-Studie berichteten, wird jedoch von

einer deutlich unterdiagnostizierten Rate an diesen zu TAND zusammengefassten Symptomen einer TSC-Erkrankung ausgegangen, da bislang das Wissen um diese Manifestationen zu wenig Einzug in den klinischen Alltag gefunden hat [22]. Auch in unserer Studie kann deshalb die Richtigkeit ermittelter Zahlen nicht garantiert werden, zumal keine Nachuntersuchung erfolgte.

Nach weiterführender Diagnostik konnten als **häufigste Symptome** der TSC-Patienten verglichen mit den eingesetzten leitliniengemäßen Haupt- und Nebenkriterien (vgl. Tabelle 2) kardiale Rhabdomyome (59.3%), hypomelanotische Flecken (53.5%), sowie kortikale Dysplasien (51.2%) ermittelt werden. Letztere umfassten neben den kortikalen Tuber auch radiale Migrationslinien in der weißen Substanz. Dies deckt sich mit der Verwendung dieser Symptome als wichtige Hauptkriterien bei der Diagnosestellung in den neuesten revidierten Leitlinien [3]. Verglichen mit den Daten der TOSCA-Studie wies unser Patientenkollektiv damit eine insgesamt deutlich höhere Anzahl an kardialen Rhabdomyomen auf (59.3% vs. 34.3%) [22]. Zugleich wies die TOSCA-Studie jedoch höhere Raten für hypomelanotische Flecken (53.5% vs. 66.8%) und kortikale Dysplasien auf (51.2% vs. 82.2% kortikale Tuber und 20.5% radiale Migrationslinien) [22]. Ähnliches gilt für die in 47.7% festgestellten subependymale Knoten (SEN), bei der TOSCA-Studie konnten 87,2% ermittelt werden [22]. Hier ist zu beachten, dass die Vergleichsstudie andere Diagnosekriterien bei der Auswahl der Patienten verwendete (revidierte *Gomez*-Kriterien von 1998 [108]). Diese Abweichungen könnten aber ebenfalls auch auf das oben bereits diskutierte jüngere Patientengut, der früheren Erstdiagnose sowie des routinemäßigen Einsatzes des intrauterinen Ultraschalls zurückgehen. Während von kardialen Rhabdomyomen bekannt ist, dass sie sich im Laufe der Kindheit zurückbilden können, gilt dies nicht für kortikale Dysplasien und hypomelanotische Flecken [81,82]. Dies legt die Vermutung nahe, dass mit dem Anstieg des durchschnittlichen Alters einer Patientenkohorte TSC-Erkrankter die Rate an kardialen Rhabdomyomen sinkt, während die Anzahl an kortikalen Dysplasien und hypomelanotischen Flecken akkumuliert.

Bezüglich des Auftretens **weiterer Hauptdiagnosekriterien** wies vorliegende Studie insgesamt 7% Angiofibrome, 3.5% Shagreen Patches, 2.3% Angiomyolipome sowie in 5.8% multiple Netzhauthamartome auf. Dies sind verglichen mit den Daten anderer Studien niedrigere Werte [22,52]. Ursächlich kann hier ein unterschiedliches Studiendesign im Vergleich zu anderen Studien sein, insbesondere ein Fehlen einer systematischen Nachuntersuchung der eingeschlossenen Patienten, da unser Studien-

design auf die Erhebung der Daten mittels Fragebögen ausgelegt war. Auch im Bereich der ermittelten Nebenkriterien wurden insgesamt niedrigere Prävalenzen an nichtrenalen Hamartomen, konfettiartigen Hautläsionen, multiplen Nierenzysten, Zahnschmelzdefekten und achromatischen retinalen Flecken ermittelt.

In insgesamt 5.8% trat ein SEGA auf. Interessanterweise stimmt dies tendenziell mit den Daten von *Yates et al.* (5%) und *Jozwiak et al.* (7,5%) überein.

Ebenfalls findet die Betrachtung der pulmonale **Lymphangioliomyomatose** mit weiteren Studien ähnlicher Patientenselektion Übereinstimmung [52]. Das Fehlen dieser TSC-Manifestation in unserer Patientenkohorte mit einem Einschlusskriterium von unter 18 Jahren bestätigt die Angaben in der Literatur, dass ebensolche erst mit einem Alter von 20-30 Jahren auftreten und damit in unserem Patientenkollektiv nicht erfasst werden [22,52,91,92].

Allgemein ist bei der Interpretation unserer Ergebnisse zu beachten, dass keine klinische Nachuntersuchung der Patienten durchgeführt wurde und daher für einige TSC-Manifestationen vielleicht eine geringere Anzahl detektiert wurde, als dies tatsächlich der Fall war.

In vorliegender Studie wurde in insgesamt 53.3% eine **genetische Untersuchung** durchgeführt. Dies entspricht den Erkenntnissen der TOSCA-Studie, bei denen in 43.1% eine solche Diagnostik veranlasst wurde [22]. In beiden Studien war die Durchführung einer genetischen Untersuchung kein Teilnahme-kriterium, sodass die Zahlen ungefähr den klinischen Alltag repräsentieren, in dem häufig rein klinische Kriterien als ausreichender Nachweis für eine Diagnosestellung dienen. Im Gegensatz zur TOSCA-Studie, in denen vermehrte genetische Testungen als mögliche Maßnahme für eine frühere Diagnosestellung empfohlen wurden, konnte unsere Studie trotz der mehr als 45% Patienten, die keine solche Testung erhalten haben, ein frühes Diagnosealter aufweisen.

Insgesamt wurden 21.7% TSC1- und 58.7% TSC2-Mutationen nachgewiesen. In 19.6% konnte keine Mutation mit den gängigen genetischen Untersuchungsmethoden festgestellt werden. Die Überpräsenz von TSC2- Mutationen sowie die allgemeine Mutations-Detektionsrate von 80% entspricht den Erkenntnissen früherer und aktueller Studien [21,22,31,34].

Ähnlich wie in der TOSCA-Studie konnte bei 15.1% der Patienten eine positive familiäre Prädisposition festgestellt werden (15.1% vs. 22.8%) [22]. Darunter waren bei

30.8% mindestens zwei Familienmitglieder betroffen (vgl. 46.4 % in der TOSCA-Studie).

Das häufigste eingesetzte **diagnostische Mittel** zur Diagnostik einer TSC-Erkrankung war mit 90.7% die Echokardiografie. Eine Ultraschalldiagnostik (zerebral/abdominell) und eine EEG-Untersuchung kamen ebenfalls in über 80% zum Einsatz (89.5% und 84.9%). Dies weist der Ultraschalluntersuchung verschiedenster Organsysteme (Herz, Niere und ZNS) eine hohe Relevanz bei der Detektion einer TSC zu. Insbesondere die Durchführung eines kardialen Ultraschalls als beinahe routinemäßiger Diagnostik einer TSC-Erkrankung in Deutschland kann als Ursache für eine so hohe Detektion von kardialen Rhabdomyomen gesehen werden (59.3%). Eine ähnliche Relevanz des kardialen Ultraschalls konnten *Yates et al.* feststellen, dort konnten bei insgesamt in 70% durchgeführten Echokardiografien bei 41% aller untersuchter TSC-Patienten Rhabdomyomen festgestellt werden [56]. Ob bei dem Einsatz von Echokardiografien in den jeweiligen Kliniken Deutschlands alle derartige Manifestationen bei den untersuchten Patienten erfasst wurden, kann nicht sicher gesagt werden, da keine Kontrolluntersuchungen durchgeführt wurden.

In Übereinstimmung mit anderen Studien ist auch das kraniale MRT, welches bei 74.4% durchgeführt wurde, ein wichtiges diagnostisches Mittel einer TSC-Erkrankung [56]. Deutlich seltener jedoch waren die Vorstellungen bei einem Dermatologen (33.7%) und Zahnarzt (1.2%). In Anbetracht der Häufigkeit der Hautmanifestationen bei der TSC-Erkrankung weißt vorliegende Studie hier ein deutliches Defizit bei der dermatologischen Facharztüberweisung in Deutschland auf. Bei 60% war jedoch eine augenärztliche Vorstellung erfolgt. Da in der TOSCA-Studie 12.6% aller TSC-Patienten retinale Hamartome aufwiesen, die mit einer Einschränkung des Gesichtsfelds, Sehverlust oder weiteren Symptomen einhergehen, gilt es, auch die Anzahl dieser Überweisungen zu erhöhen [22].

Ein wesentliches Ziel dieser Studie war die Ermittlung der **Inzidenz** der TSC-Erkrankung in Deutschland. Die jährliche Inzidenz für definitive oder mögliche TSC-Fälle konnte mit minimal 1:17.785 Lebendgeburten ermittelt werden. Unter Berücksichtigung der Korrekturfaktoren für die Erfassung der Inzidenz seltener Erkrankungen liegt die wahrscheinliche Inzidenz gemessen an vorliegendem Patientengut im Bereich von 1:6.760-1:13.520 Lebendgeburten in Deutschland. Die Korrekturfaktoren zu Minimierung der möglichen Unterschätzung vorhandener Fallzahlen wurden aus vergangenen durchgeführten ESPED-Erhebungen für seltene Erkrankungen ent-

nommen [110,111]. Das Risiko der Unterschätzung bleibt jedoch weiterhin in gewissem Maße bestehen, da keine Vergleichsmöglichkeit zur reellen Fallzahl an TSC-Erkrankungen gegeben ist und daher eine Dunkelziffer möglicher, nicht erfasster Erkrankungen weiterhin nicht auszuschließen ist. Insbesondere gilt dies, da eine so große Bandbreite und Ausprägungen möglicher TSC-Symptome bestehen.

Trotz dieser Einschränkung entspricht die erhobene Inzidenz im Wesentlichen der Angaben in der Literatur [3,21,22]. Diese beziehen sich in den meisten Fällen jedoch auf die epidemiologische Studie von *Osborne et al.* 1991, bei der eine Inzidenz von 1:5800 für die drei Bristol Health und sieben der Wessex Regional Health Distrikte beschrieben wurde. Eine aktuellere retrospektive Studie von *Hong et al.* aus dem Jahr 2016 ermittelte eine Inzidenzrate von 0·153 pro 100 000 Personenjahre (person years, PY) in Taiwan [113].

7 Zusammenfassende Beurteilung

Nach unserem besten Wissen ist dies die erste prospektive, bevölkerungsbasierte Studie zur Erfassung der Inzidenz und klinischen Präsentation der TSC-Erkrankung in Deutschland bei Kindern und Deutschland. Dabei wurden im Gegensatz zu den meisten bisher publizierten großen Studien die neuesten 2013 revidierten Diagnosekriterien von *Northrup et al.* verwendet [3,22,52,56].

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien [20,113] konnte unter Berücksichtigung von Korrekturfaktoren für seltene Erkrankungen [110,111] eine Inzidenz von 1:6.760-1:13.520 Lebendgeburten in Deutschland ermittelt werden.

In der insgesamt sehr jungen Studienkohorte wurde mit einem Median von sechs Monaten (Spannweite: fünf Monate pränatal bis 197 Monate postnatal) ein früheres Alter bei Erstdiagnose festgestellt, als in vergleichbaren Studien [22,57]. Dies kann neben der Altersbeschränkung der Studie auf unter 18 Jahre auf eine hohe Anzahl an pränatalen Diagnosen (22%) sowie eine Häufung von kardialen Rhabdomyomen (59%) zurückgeführt werden. Dem routinemäßigen Einsatz von kardialem Ultraschall sowohl regelhaft in der Schwangerschaft als auch bei der erweiterten Diagnostik im Rahmen der Abklärung eines Verdachts auf eine Tuberoöse Sklerose Complex-Erkrankung kommt hier eine besondere Bedeutung zu.

Bezüglich einer Altersabhängigkeit von TSC-Symptomen konnte ein Häufigkeitsgipfel an kardialen Rhabdomyomen im Säuglings- und Kleinkindalter festgestellt werden, während kortikale Dysplasien konstant vorhanden waren und faziale Angiofibrome frühestens mit dem Alter von sechs Jahren auftraten. Dies bestätigt die Erkenntnisse der TOSCA-Studie [22]. Ebenso trifft dies auf die Überpräsenz von TSC2- Mutationen in der Studienkohorte zu [22].

Da die Mehrzahl aller Patienten epileptische Krampfanfälle aufwiesen (69.8%) und auch Entwicklungsverzögerung keine Seltenheit waren (15%), ist eine frühe Diagnosestellung für die weitere Prognose eines Patienten von großer Wichtigkeit. Insbesondere die Altersgruppe der 0-2 -Jährigen verdient hier besondere Beachtung, da sich hier die häufigsten Symptome einer TSC-Erkrankung kardiale Rhabdomyome, Krampfanfälle und hypomelanotische Flecken meist schon manifestieren. Das Auftreten von Symptomen dieser Trias, welche die kürzlich veröffentlichte Studie von *Davis et al.* ebenfalls hervorstellte, sollte zu einer weiterführenden Diagnostik führen [55].

Neben oben erwähnter Echokardiografie ist auch die Durchführung von EEG- Untersuchungen und kranialen MRT wegweisend für die Diagnosestellung. Der Nachweis

von kortikalen Tuber und subependymalen Knoten stellte hier eine häufige Diagnose dar (51% und 48%). Gleichzeitig darf auch eine Vorstellung bei zuständigen Fachärzten insbesondere eines Dermatologen, Augen- und Zahnarztes keinesfalls verpasst werden (vgl. auch *Kingswood et al.* zu den retinalen Hamartomen in der TOSCA-Studie 2017).

Mit der Etablierung neuer Therapiemöglichkeiten, insbesondere des Einsatzes von mTOR-Inhibitoren bei subependymalen Riesenzellastrozytomen, renalen Angiomyolipomen und als zusätzliche Option bei Therapie-refraktären zerebralen Anfällen [72,88,98] sowie einer möglichst frühen Erstdiagnose kann der klinische Phänotyp der TSC-Erkrankung möglicherweise gemildert werden. Auch Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, die eine große Zahl unserer Patienten (12.8%) aufwies, können leichter vorgebeugt oder beherrscht werden, wenn eine frühe und engmaschige Überwachung von TSC-Patienten erfolgt. Eine Bedeutung dieser Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit kardialen Rhabdomyomen für die Prognose dieser ist bislang unklar. Hier werden weitere Studien zur Untersuchung dieses Sachverhaltes benötigt.

Mit vorangehend beschriebener Studie erhoffen wir uns, mit der Ermittlung der Inzidenz und der Präsentation der TSC-Erkrankung in Deutschland, einen Beitrag zum besseren Verständnis und damit auch zu einer besseren Therapie und Prognose dieser seltenen, komplexen Erkrankung zu leisten.

8 Literaturverzeichnis

1. Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH (1999) *Tuberous Sclerosis Complex*. Oxford University Press, USA, pp 325.
2. Rayer PFO (1835) *Traité theorique et pratique des maladies de la peau*. 2nd ed. Baillière, J. B., Paris.
3. Northrup H, Krueger DA (2013) Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 49:243-254.
4. Von Recklinghausen F (1862) Ein Herz von einem Neugeborenen, welches mehrere teils nach außen, teils nach den Höhlen prominierende Tumoren (Myomen) trug. *Monatschr Geburtsheilk*. 20:1-2.
5. Virchow R (1864-1865) *Die krankhaften Geschwülste: Dreissig Vorlesungen, gehalten während des Wintersemesters 1862-1863 an der Universität zu Berlin*. August Hirschwald, Berlin, pp 148.
6. Bourneville DM (1880) Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales: Idiotie et épilepsie hémiplegique. *Arch Neurol*. 1:69-91.
7. Hartdegen A (1881) Ein Fall von multipler Verhärtung des Grosshirns nebst histologisch eigenartigen harten Geschwülsten der Seitenventrikel ("Glioma gangliocellulare") bei einem Neugeborenen. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 11:117-131.
8. Balzer F, Ménérier P (1885) Etudes sur un cas d'adénomes sébacés de la face et du cuir chevelu. *Archives de Physiologie Normale et Pathologique. Série III*, 6:564-576.
9. Pringle JJ (1890) A case of congenital adenoma sebaceum. *Br J Dermatol*. 2:1-14.
10. Lund HZ (1957) Tumors of the skin. *Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C.*, pp 132–133.
11. Vogt H (1908) Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der verschiedenen Idiotieformen. II. Tuberoöse Sklerose. *Monatsschr Psychiatr Neurol*. 24:106-150.
12. Van der Hoeve J (1920) Eye symptoms in tuberous sclerosis of the brain. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 40:329-334.
13. Critchley M. *ECJC* (1932) Tuberous sclerosis and allied conditions. *Brain* 55:311-346.
14. Gomez MR (1979) *Tuberous Sclerosis*. 1st ed. Raven Press, New York.
15. Fryer AE, Chalmers A, Connor JM, Fraser I, Povey S, Yates AD, Yates JR, Osborne JP (1987) Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet*. 1:659-661.
16. Kandt RS, Haines JL, Smith M, Northrup H, Gardner RJ, Short MP, Dumars K, Roach ES, Steingold S, Wall S, Blanton SH, Flodman

- P, Kwiatowski DJ, Jewell A, Weber JL, Roses AD, Pericak-Vance MA (1992) Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker for polycystic kidney disease. *Nat Genet.* 2:37-41.
17. European medicines agency (2011) Assessment report. Votubia. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002311/WC500112240.pdf#page=1&zoom=auto,-82,818. (Accessed 30. August 2018 13:25)
 18. Nevin NC, Pearce WG (1968) Diagnostic and genetical aspects of tuberous sclerosis. *J Med Genet.* 5:273-280.
 19. Fisher OD, Stevenson AC (1956) Frequency of epiloia in Northern Ireland. *Br J Prev Soc Med.* 10:134-135.
 20. Osborne JP, Fryer A, Webb D (1991) Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 615:125-127.
 21. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S (2008) Tuberous sclerosis. *Lancet.* 372:657-668.
 22. Kingswood JC, d'Augeres GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, Cottin V, Curatolo P, Dahlin M, de Vries PJ, Feucht M, Fladrowski C, Gislimberti G, Hertzberg C, Jozwiak S, Lawson JA, Macaya A, Nabbout R, O'Callaghan F, Benedik MP, Qin J, Marques R, Sander V, Sauter M, Takahashi Y, Touraine R, Youroukos S, Zonnenberg B, Jansen AC (2017) Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 12:2.
 23. Sampson JR, Scahill SJ, Stephenson JB, Mann L, Connor JM (1989) Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. *J Med Genet.* 26:28-31.
 24. O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN (1998) Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet.* 351:1490.
 25. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, Lindhout D, van den Ouweland A, Halley D, Young J, Burley M, Jeremiah S, Woodward K, Nahmias J, Fox M, Ekong R, Osborne J, Wolfe J, Povey S, Snell RG, Cheadle JP, Jones AC, Tachataki M, Ravine D, Sampson JR, Reeve MP, Richardson P, Wilmer F, Munro C, Hawkins TL, Sepp T, Ali JB, Ward S, Green AJ, Yates JR, Kwiatkowska J, Henske EP, Short MP, Haines JH, Jozwiak S, Kwiatkowski DJ (1997) Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science.* 277:805-808.
 26. (1993) Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell.* 75:1305-1315.
 27. Capo-Chichi JM, Tcherkezian J, Hamdan FF, Decarie JC, Dobrzeniecka S, Patry L, Nadon MA, Mucha BE, Major P, Shevell M, Bencheikh BO, Joober R, Samuels ME, Rouleau GA, Roux PP,

- Michaud JL (2013) Disruption of TBC1D7, a subunit of the TSC1-TSC2 protein complex, in intellectual disability and megalencephaly. *J Med Genet.* 50:740-744.
28. Leiden Open Variation Database Tuberous sclerosis database. Tuberous sclerosis 1 (TSC1). http://chromium.lovd.nl/LOVD2/TSC/home.php?select_db=TSC1. (Accessed 31. August 2018 10:53)
 29. Leiden Open Variation Database Tuberous sclerosis database. Tuberous sclerosis 2 (TSC2). http://chromium.lovd.nl/LOVD2/TSC/home.php?select_db=TSC2. (Accessed 31. August 2018 10:41)
 30. Kozlowski P, Roberts P, Dabora S, Franz D, Bissler J, Northrup H, Au KS, Lazarus R, Domanska-Pakiela D, Kotulska K, Jozwiak S, Kwiatkowski DJ (2007) Identification of 54 large deletions/duplications in TSC1 and TSC2 using MLPA, and genotype-phenotype correlations. *Hum Genet.* 121:389-400.
 31. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, Choy YS, Reeve MP, Thiele E, Egelhoff JC, Kasprzyk-Obara J, Domanska-Pakiela D, Kwiatkowski DJ (2001) 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.* 68:64-80.
 32. Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, Thompson P, Cheadle JP, Ravine D, Roy S, Haan E, Bernstein J, Harris PC (1997) Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am J Hum Genet.* 61:843-851.
 33. Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, Thompson P, Hughes J, Maheshwar MM, Nellist M, Gamble V, Harris PC, Sampson JR (1994) Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease--a contiguous gene syndrome. *Nat Genet.* 8:328-332.
 34. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, Maynard J, Idziaszczyk S, Tomkins S, Sampson JR, Cheadle JP (1999) Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet.* 64:1305-1315.
 35. Zeng LH, Rensing NR, Zhang B, Gutmann DH, Gambello MJ, Wong M (2011) Tsc2 gene inactivation causes a more severe epilepsy phenotype than Tsc1 inactivation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *Hum Mol Genet.* 20:445-454.
 36. Tee AR, Fingar DC, Manning BD, Kwiatkowski DJ, Cantley LC, Blenis J (2002) Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proceedings*

- of the National Academy of Sciences of the United States of America. 99:13571-13576.
37. Laplante M, Sabatini DM (2012) mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 149:274-293.
 38. Polchi A, Magini A, Meo DD, Tancini B, Emiliani C (2018) mTOR Signaling and Neural Stem Cells: The Tuberous Sclerosis Complex Model. *Int J Mol Sci*. 19.
 39. Dibble CC, Elis W, Menon S, Qin W, Klekota J, Asara JM, Finan PM, Kwiatkowski DJ, Murphy LO, Manning BD (2012) TBC1D7 is a third subunit of the TSC1-TSC2 complex upstream of mTORC1. *Mol Cell*. 47:535-546.
 40. Saxton RA, Sabatini DM (2017) mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 169:361-371.
 41. Mayer K, Rott H-D (2013) Pathophysiologie. In: Hertzberg, C, Martin P (eds.) *Der Tuberöse Sklerose-Komplex (TSC)*. 1st ed. UNI-MED, Bremen, pp 21-22.
 42. Cloetta D, Thomanetz V, Baranek C, Lustenberger RM, Lin S, Oliveri F, Atanasoski S, Ruegg MA (2013) Inactivation of mTORC1 in the developing brain causes microcephaly and affects gliogenesis. *J Neurosci*. 33:7799-7810.
 43. Magri L, Cominelli M, Cambiaghi M, Cursi M, Leocani L, Minicucci F, Poliani PL, Galli R (2013) Timing of mTOR activation affects tuberous sclerosis complex neuropathology in mouse models. *Dis Model Mech*. 6:1185-1197.
 44. Zhou J, Shrikhande G, Xu J, McKay RM, Burns DK, Johnson JE, Parada LF (2011) *Tsc1* mutant neural stem/progenitor cells exhibit migration deficits and give rise to subependymal lesions in the lateral ventricle. *Genes Dev*. 25:1595-1600.
 45. Switon K, Kotulska K, Janusz-Kaminska A, Zmorzynska J, Jaworski J (2017) Molecular neurobiology of mTOR. *Neuroscience*. 341:112-153.
 46. Berdichevsky Y, Dryer AM, Saponjian Y, Mahoney MM, Pimentel CA, Lucini CA, Usenovic M, Staley KJ (2013) PI3K-Akt signaling activates mTOR-mediated epileptogenesis in organotypic hippocampal culture model of post-traumatic epilepsy. *J Neurosci*. 33:9056-9067.
 47. Magdalon J, Sanchez-Sanchez SM, Griesi-Oliveira K, Sertie AL (2017) Dysfunctional mTORC1 Signaling: A Convergent Mechanism between Syndromic and Nonsyndromic Forms of Autism Spectrum Disorder? *Int J Mol Sci*. 18.
 48. Yuan E, Tsai PT, Greene-Colozzi E, Sahin M, Kwiatkowski DJ, Malinowska IA (2012) Graded loss of tuberlin in an allelic series of brain models of TSC correlates with survival, and biochemical,

- histological and behavioral features. *Hum Mol Genet.* 21:4286-4300.
49. Grabole N, Zhang JD, Aigner S, Ruderisch N, Costa V, Weber FC, Theron M, Berntenis N, Spleiss O, Ebeling M, Yeo GW, Jagasia R, Kiiialainen A (2016) Genomic analysis of the molecular neuropathology of tuberous sclerosis using a human stem cell model. *Genome Med.* 8:94.
 50. Lam HC, Liu HJ, Baglini CV, Filippakis H, Alesi N, Nijmeh J, Du H, Lope AL, Cottrill KA, Handen A, Asara JM, Kwiatkowski DJ, Ben-Sahra I, Oldham WM, Chan SY, Henske EP (2017) Rapamycin-induced miR-21 promotes mitochondrial homeostasis and adaptation in mTORC1 activated cells. *Oncotarget.* 8:64714-64727.
 51. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G (2013) Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 49:255-265.
 52. Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J (2000) Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol.* 15:652-659.
 53. Hofbauer G, Weibel L (2013) Hautbefunde. In: Hertzberg, C, Martin P (eds.) *Der Tuberöse Sklerose-Komplex (TSC)*. 1st ed. UNI-MED, Bremen, pp 40-42.
 54. Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP (1996) The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol.* 135:1-5.
 55. Davis PE, Filip-Dhima R, Sideridis G, Peters JM, Au KS, Northrup H, Bebin EM, Wu JY, Krueger D, Sahin M (2017) Presentation and Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in Infants. *Pediatrics.* 140.
 56. Yates JR, Maclean C, Higgins JN, Humphrey A, le Marechal K, Clifford M, Carcani-Rathwell I, Sampson JR, Bolton PF (2011) The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Archives of disease in childhood.* 96:1020-1025.
 57. Kingswood C, Bolton P, Crawford P, Harland C, Johnson SR, Sampson JR, Shepherd C, Spink J, Demuth D, Lucchese L, Nasuti P, Gray E, Pinnegar A, Magestro M (2016) 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.* 20:296-308.

58. Ebrahimi-Fakhari D, Müller CSL, Altmeyer K, Yilmaz U, Flotats-Bastardas M, Zemlin M, Meyer S (2018) Tuberöse Sklerose im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd.* 166:65-78.
59. Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michalowicz R, Chmielik J (1998) Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol.* 37:911-917.
60. Gomez MR (1987) Neurocutaneous Diseases. A Practical Approach. In: Gomez, MR (ed.) *Tuberous sclerosis.* Butterworth, Boston, pp 30-52.
61. Fitzpatrick TB (1991) History and significance of white macules, earliest visible sign of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 615:26-35.
62. Schwartz RA, Fernandez G, Kotulska K, Jozwiak S (2007) Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol.* 57:189-202.
63. Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, Hirata H, Osuga K, Kagitani-Shimono K, Nonomura N (2017) Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. *Int J Urol.*
64. Blümcke I, Coras R (2013) Neuropathologische Befunde. In: Hertzberg, C, Martin P (eds.) *Der Tuberöse Sklerose-Komplex (TSC).* UNI-MED Verlag AG, Bremen, pp 33-38.
65. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA (2010) The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia.* 51:1236-1241.
66. Winterkorn EB, Pulsifer MB, Thiele EA (2007) Cognitive prognosis of patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 68:62-64.
67. Kurlermann G, Fiedler B (2013) Epileptische Anfälle. In: Hertzberg, C, Martin P (eds.) *Der Tuberöse Sklerose-Komplex (TSC).* 1st ed. UNI-MED, Bremen, pp 24-28.
68. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP (2006) The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 355:1345-1356.
69. Ruppe V, Dilsiz P, Reiss CS, Carlson C, Devinsky O, Zagzag D, Weiner HL, Talos DM (2014) Developmental brain abnormalities in tuberous sclerosis complex: a comparative tissue analysis of cortical tubers and perituberal cortex. *Epilepsia.* 55:539-550.
70. Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elfferich P, Wouters C, Maat-Kievit A, Zonnenberg B, Verhoef S, Halley D, van den Ouweland A (2005) 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.* 13:731-741.

71. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ (2015) Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol.* 14:733-745.
72. French JA, Lawson JA, Yapici Z, Ikeda H, Polster T, Nabbout R, Curatolo P, de Vries PJ, Dlugos DJ, Berkowitz N, Voi M, Peyrard S, Pelov D, Franz DN (2016) Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 388:2153-2163.
73. Goh S, Butler W, Thiele EA (2004) Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 63:1457-1461.
74. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF (2003) Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychological medicine.* 33:335-344.
75. de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, Hook D, King BH, Sahin M, Jansen A (2015) Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol.* 52:25-35.
76. de Vries PJ, Hunt A, Bolton PF (2007) The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC): a postal survey of UK families. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 16:16-24.
77. Tworetzky W, McElhinney DB, Margossian R, Moon-Grady AJ, Sallee D, Goldmuntz E, van der Velde ME, Silverman NH, Allan LD (2003) Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in the fetus and neonate. *Am J Cardiol.* 92:487-489.
78. Kwiatkowska J, Waldoch A, Meyer-Szary J, Potaz P, Grzybiak M (2017) Cardiac tumors in children: A 20-year review of clinical presentation, diagnostics and treatment. *Adv Clin Exp Med.* 26:319-326.
79. Alkalay AL, Ferry DA, Lin B, Fink BW, Pomerance JJ (1987) Spontaneous regression of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis. *Clin Pediatr (Phila).* 26:532-535.
80. Shafer RM, Mintzer J, Farina M, Alley R, Bishop M (1972) Clinical presentation of rhabdomyoma of the heart in infancy and childhood. *Am J Cardiol.* 30:95-103.
81. Smythe JF, Dyck JD, Smallhorn JF, Freedom RM (1990) Natural history of cardiac rhabdomyoma in infancy and childhood. *Am J Cardiol.* 66:1247-1249.
82. Bader RS, Chitayat D, Kelly E, Ryan G, Smallhorn JF, Toi A, Hornberger LK (2003) Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr.* 143:620-624.

83. Schlaegel F, Takacs Z, Solomayer EF, Abdul-Kaliq H, Meyberg-Solomayer G (2013) Prenatal diagnosis of giant cardiac rhabdomyoma with fetal hydrops in tuberous sclerosis. *J Prenat Med.* 7:39-41.
84. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA (2006) Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.* 70:1777-1782.
85. Cook JA, Oliver K, Mueller RF, Sampson J (1996) A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J Med Genet.* 33:480-484.
86. O'Callaghan FJ, Noakes MJ, Martyn CN, Osborne JP (2004) An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. *BJU Int.* 94:853-857.
87. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, Reynaud-Gaubert M, Boehler A, Brauner M, Popper H, Bonetti F, Kingswood C (2010) European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 35:14-26.
88. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, Sauter M, Nonomura N, Brakemeier S, de Vries PJ, Whittemore VH, Chen D, Sahmoud T, Shah G, Lincy J, Lebwohl D, Budde K (2013) Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 381:817-824.
89. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS (1991) Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 66:792-796.
90. Cudzilo CJ, Szczesniak RD, Brody AS, Rattan MS, Krueger DA, Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX, Young LR (2013) Lymphangioleiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest.* 144:578-585.
91. Franz DN, Brody A, Meyer C, Leonard J, Chuck G, Dabora S, Sethuraman G, Colby TV, Kwiatkowski DJ, McCormack FX (2001) Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 164:661-668.
92. Hancock E, Osborne J (2002) Lymphangioleiomyomatosis: a review of the literature. *Respir Med.* 96:1-6.

93. Avila NA, Kelly JA, Chu SC, Dwyer AJ, Moss J (2000) Lymphangioliomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology*. 216:147-153.
94. Johnson SR, Whale CI, Hubbard RB, Lewis SA, Tattersfield AE (2004) Survival and disease progression in UK patients with lymphangioliomyomatosis. *Thorax*. 59:800-803.
95. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP (2001) Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol*. 85:420-423.
96. Mlynarczyk G (1991) Enamel pitting: a common symptom of tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 71:63-67.
97. Jozwiak S, Pedich M, Rajszyk P, Michalowicz R (1992) Incidence of hepatic hamartomas in tuberous sclerosis. *Archives of disease in childhood*. 67:1363-1365.
98. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, Witt O, Kohrman MH, Flamini JR, Wu JY, Curatolo P, de Vries PJ, Whittmore VH, Thiele EA, Ford JP, Shah G, Cauwel H, Lebwohl D, Sahmoud T, Jozwiak S (2013) Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 381:125-132.
99. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost MD, Kuperman R, Witt O, Kohrman MH, Flamini JR, Wu JY, Curatolo P, de Vries PJ, Berkowitz N, Niolat J, Jozwiak S (2016) Long-Term Use of Everolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Final Results from the EXIST-1 Study. *PLoS One*. 11:e0158476.
100. Curatolo P, Bjornvold M, Dill PE, Ferreira JC, Feucht M, Hertzberg C, Jansen A, Jozwiak S, Kingswood JC, Kotulska K, Macaya A, Moavero R, Nabbout R, Zonnenberg BA (2016) The Role of mTOR Inhibitors in the Treatment of Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Evidence-based and Expert Opinions. *Drugs*. 76:551-565.
101. European medicines agency (2012) CHMP Type II variation assessment report. Votubia. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002311/WC500135711.pdf. (Accessed 1. September 2018 09:14)
102. European medicines agency (2017) Assessment report. Votubia. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002311/WC500222259.pdf. (Accessed 30.08.2018, 12:21 Uhr)
103. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, Brandt C, Kohrman MH, Wong M, Milh M, Wiemer-Kruel A, Voi M, Coello N, Cheung W, Grosch K, French JA (2018) Everolimus dosing recommendations for

- tuberous sclerosis complex-associated refractory seizures. *Epilepsia*. 59:1188-1197.
104. Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, Samuels J, Slopis J, Woerner A, Northrup H (2012) Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex: a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied rapamycin. *Drugs R D*. 12:121-126.
 105. Ebrahimi-Fakhari D, Muller CSL, Meyer S, Flotats-Bastardas M, Vogt T, Pfohler C (2017) Topical Rapamycin for Facial Angiofibromas in a Child with Tuberous Sclerosis Complex (TSC): A Case Report and Long-Term Follow-up. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 7:175-179.
 106. Eijkemans MJ, van der Wal W, Reijnders LJ, Roes KC, van Waalwijk van Doorn-Khosrovani SB, Pelletier C, Magestro M, Zonnenberg B (2015) Long-term Follow-up Assessing Renal Angiomyolipoma Treatment Patterns, Morbidity, and Mortality: An Observational Study in Tuberous Sclerosis Complex Patients in the Netherlands. *Am J Kidney Dis*. 66:638-645.
 107. Hunt A, Lindenbaum RH (1984) Tuberous sclerosis: a new estimate of prevalence within the Oxford region. *J Med Genet*. 21:272-277.
 108. Roach ES, Gomez MR, Northrup H (1998) Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol*. 13:624-628.
 109. Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland Forschungsstelle. Arbeitsweise. <http://www.esped.uni-duesseldorf.de/esped/forschungsstelle>. (Accessed 1. September 2018 10:18)
 110. Ebrahimi-Fakhari D, Zemlin M, Sauer H, Poryo M, Graf N, Meyer S (2018) [25 Years of ESPED as a Surveillance Tool for Rare Diseases in Children in Germany: A Critical Analysis]. *Klin Padiatr*. 230:215-224.
 111. von Kries R, Heinrich B, Hermann M (2001) Pädiatrische Epidemiologie in Deutschland: Forschungsinstrument ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland). *Monatsschr Kinderheilkd*. 149:1191-1197.
 112. Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, von Kries R, Heinrich B, Ebrahimi-Fakhari D, Flotats-Bastardas M, Gortner L, Zemlin M, Meyer S (2018) Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*. 13:117.
 113. Hong CH, Tu HP, Lin JR, Lee CH (2016) An estimation of the incidence of tuberous sclerosis complex in a nationwide

- retrospective cohort study (1997-2010). *Br J Dermatol.* 174:1282-1289.
114. Mann L, Ebrahimi-Fakhari D, Heinrich B, Flotats-Bastardas M, Gortner L, von Gontard A, Niemczyk J, Poryo M, Meyer S (2017) [ESPED-Survey: TSC-disease in children and adolescents: preliminary results from a German epidemiological survey]. *Wien Med Wochenschr.* 167:271-275.
 115. Mann L, Flotats-Bastardas M, Yimaz U, Gortner L, Graf N, Meyer S (2015) DGKJ-PO-NP-4. Tuberöse Sklerose Komplex-Erkrankung (TSC) bei Kindern und Jugendlichen. Eine neue ESPED-Studie. *Monatsschr Kinderheilkd.* 163:142.
 116. Mann L, Ebrahimi-Fakhari D, Poryo M, Heinrich B, Flotats-Bastardas M, Gortner L, Meyer S (2016) DGKJ-P126. ESPED-Studie: Tuberöse Sklerose Komplex-Erkrankung (TSC) bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd.* 164:319.
 117. Mann L, Ebrahimi-Fakhari D, Graf N, Heinrich B, Flotats-Bastardas M, Gortner L, Meyer S (2017) DGKJ-P141. ESPED-Erhebung zur TSC-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd.* 165:245-246.
 118. Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (2016) ESPED-Jahresbericht 2015. <http://www.esped.uni-duesseldorf.de/esped/resources/files/Jahresbericht%202015-2.pdf>. (Accessed 30. August 2018 12:57)
 119. Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (2017) ESPED-Jahresbericht 2016. <http://www.esped.uni-duesseldorf.de/esped/resources/files/Jahresbericht%202016.pdf>. (Accessed 30. August 2018 12:51)

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Altersabhängigkeit der TSC-Symptome nach <i>Ebrahimi-Fakhari et al.</i> [58]...	14
Abb. 2: Hypsarrhythmie im EEG eines Patienten mit West-Syndrom nach <i>Ebrahimi-Fakhari et al.</i> [58].....	16
Abb. 3: Studienablauf	27
Abb. 4: Beispielfrage aus dem TSC-Fragebogen	29
Abb. 5: Altersverteilung in der Studiengruppe getrennt nach Geschlecht.....	33
Abb. 6: Altersverteilung bei Erstdiagnose	34
Abb. 7: Zerebrale Manifestationen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Abhängigkeit des Alters.....	36
Abb. 8: Hautmanifestationen als initiales Symptom in Abhängigkeit des Alters.....	37
Abb. 9: Kardiale Symptome bei Erstdiagnose in Abhängigkeit des Alters	38
Abb. 10: Altersabhängige Manifestation von Herzrhythmusstörungen	38

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika von TSC1 und TSC2 nach <i>Curatolo et al.</i> [21].....	12
Tabelle 2: Diagnosekriterien gemäß den revidierten Leitlinien nach Northrup et al. 2013 [3].....	21
Tabelle 3: Übersicht über die Themen des Fragebogens.....	30
Tabelle 4: Altersverteilung in der Gesamtgruppe.....	32
Tabelle 5: Häufigkeiten für zerebrale Symptome.....	35
Tabelle 6: Symptome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	39
Tabelle 7: TSC-Symptome nach weiterführender Diagnostik	41
Tabelle 8: Angewandte Diagnostik im Rahmen der Erstdiagnose	44

Pulmonal: nein ja
Wenn ja: Ruhedyspnoe: nein ja
Belastungsdyspnoe: nein ja
Sonstiges:

Renal: nein ja
Wenn ja: Zeichen der Niereninsuffizienz (z. B. Odeme): nein ja
Sonstiges:

Diagnosestellung gemäß den revidierten TSC-Leitlinien 2013

Genetisch gesicherte Diagnose mit Nachweis einer pathogenetischen TSC1- oder TSC2-Mutation:
 nein ja Wenn ja, bitte Kopie des genetischen Befundes beifügen!

Klinisch gesicherte Diagnose: 2 Hauptkriterien oder 1 Hauptkriterium und ≥ 2 Nebenkriterien
Verdachtsfall: Entweder 1 Hauptkriterium oder ≥ 2 Nebenkriterien

Bitte Zutreffendes ankreuzen!

- Hauptkriterien:**
- Hypomelanotische Flecken (≥ 3 mit einem Mindestdurchmesser von 5 mm)
 - Angiofibrome (≥ 3) oder fibröser Plaque auf Stirn oder Kopfhaut
 - Unguale Fibrome (≥ 2)
 - Chagrin-Patch (lederartig verfestigte lumbosakrale Läsion)
 - Multiple Netzhauthamartome
 - Kortikale Dysplasien
 - Subependymale Knötchen
 - Subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA)
 - Kardiale Rhabdomyome
 - Lymphangioliomyomatose
 - Angiomyolipome (≥ 2)

- Nebenkriterien:**
- Konfettiartige Hautläsionen
 - Zahnschmelzdefekte (≥ 3)
 - Gingivale/enorale Fibrome
 - Retinaler achromatischer Fleck
 - Multiple Nierenzysten
 - Nichtrenale Hamartome

Welche Diagnostik wurde im Rahmen der Erstdiagnose durchgeführt:

Ultraschalluntersuchung des Abdomens, des Zerebrums: nein ja
Echokardiografie: nein ja
MRT-Untersuchung des Cerebrums: nein ja
CT-Untersuchung des Cerebrums: nein ja

Elektroenzephalografische Registrierung (EEG): nein ja
Röntgenuntersuchung des Thorax; CT –Thorax: nein ja
Augenärztliche Untersuchung: nein ja
Dermatologische Untersuchung: nein ja
Genetische Diagnostik: nein ja
Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie/Zahnärztliche-Untersuchung: nein ja
Lungenfunktionstestung: nein ja

Erfassung weiterer Ko-Morbiditäten:
Weitere relevante Grund-/Erkrankungen, die nicht oben genannt sind:

Weitere betroffene Familienmitglieder: nein ja
Wenn ja, wer?

Anlage 2: Exposé der TSC-Studie



Erhebungseinheit für seltene pädiatrische
Erkrankungen in Deutschland

Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.



Tuberöse Sklerose Komplex-Erkrankung (TSC) bei Kindern und Jugendlichen

Ziele:

Ermittlung der Inzidenz und Erfassung der klinischen Präsentation gesicherter Fälle der TSC-Erkrankung und der zugrunde liegenden Molekulargenetik bei Kindern <18 Jahren in Deutschland; Erfassung inzidenter Verdachtsdiagnosen („possible diagnosis“ gemäß den revidierten Leitlinien aus dem Jahr 2013; [1]), pränataler (z. B. kardiale Rhabdomyome) und perinatale Besonderheiten und klinischer Auffälligkeiten (z. B. Hautläsionen, wie „White spots“), angewandten Behandlungsstrategien sowie der Einsatz von mTOR-Inhibitoren; Entwicklung einer Konzeption von Interventionsstudien (Fallzahlschätzung, Studienprotokolle).

Darüber hinaus wird die Initiierung eines von ESPED unabhängigen TSC- Registers angestrebt.

Studienleitung:

Prof. Dr. med. Sascha Meyer, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Sektion Neuropädiatrie, 66421 Homburg
Tel.: 06841-1628313, Fax: 06841-1628452, sascha.meyer@uks.eu

Studiendauer: 2 Jahre, Beginn: 01.01.2015

Hintergrund:

Bei der tuberösen Sklerose (TSC) handelt sich um eine genetisch bedingte Multisystemerkrankung (betroffene Gene TSC1 und TSC2), die im Wesentlichen charakterisiert ist durch das Auftreten von Hamartomen im Gehirn, Herz, in Haut, den Augen, Nieren, Lunge und in der Leber. Aufgrund großer Unterschiede der Ausprägung sowie des Auftretens und des Verteilungsmusters der Hamartome zeigt der klinische Phänotyp eine hohe Variabilität. Nicht selten wird die Erkrankung erst im Kleinkindalter – meist nach 3 Jahren – manifest, sodass die klinischen Stigmata nicht immer geeignet sind, sehr früh eine Diagnose zu stellen. Im Jahr 2013 erfolgte eine Aktualisierung und Überarbeitung der Kriterien für die Diagnosestellung sowie der klinischen Überwachung der Patienten mit TSC-Erkrankung [1, 2]. Man geht heutzutage von einer Frequenz von rund 1:6.000 Geburten aus [3, 4].

Bezüglich neurologischer Auffälligkeiten ist zu erwähnen, dass rund 85% der Kinder und Jugendlichen mit TSC unter ZNS-Affektionen leiden (Epilepsie, geistige Entwicklungsretardierung, Verhaltensauffälligkeiten/-störungen, einschließlich Autismus). Epileptische Anfälle können fokaler Natur sein; allerdings kann es auch zum Auftreten eines West-Syndroms mit BNS-Anfällen und problematischer Prognose kommen. Durch das Entstehen und die Größenzunahme subependymaler Riesenzellastrozytome („subependymal giant cell astrocytoma“, SEGA) kann es durch Blockade des Foramen Monroi konsekutiv zu einer Liquorzirkulationsstörung mit hydrozephalem Aufstau und Anstieg des intrakraniellen Drucks kommen.

Die klinische Diagnose einer TSC-Erkrankung kann heutzutage bei rund 85% der Patienten molekulargenetisch gesichert werden (Genort für TSC1 auf Chromosom 9; Genlocus q34 und TSC2 auf Chromosom 16; Genlocus p13.3).

Fragestellungen:

1. Wie hoch ist die Häufigkeit der TSC-Erkrankung in Deutschland?
2. Wie ist die Altersverteilung bei Erstdiagnose? Wie hoch ist der Prozentsatz der Patienten, die bereits pränatal erkannt werden?
3. Ergebnisse der Molekulardiagnostik: Bei wie vielen der Patienten wurde diese durchgeführt und welche Verteilung (TSC1/TSC2) liegt vor?
4. Detaillierte Erfassung der klinischen, organspezifischen Symptomatik und Dysfunktion
5. Gibt es Risikofaktoren für einen schlechten, komplizierten Verlauf (insbesondere Auftreten einer schweren Epilepsie bzw. einer globalen Entwicklungsverzögerung)?
6. Welche Therapieformen werden bei Patienten mit TSC-Erkrankung eingesetzt? Welche antiepileptischen Medikamente (AEDs); wie viele der Patienten erhalten eine Therapieform mit mTOR-Antagonisten? Wie viele operative Therapien (wie z. B. neurochirurgische Resektion eines SEGAs)?

Falldefinition:

Eingeschlossen werden alle Kinder <18 Jahre, die die revidierten Diagnosekriterien für das Vorliegen einer TSC-Erkrankung aus dem Jahr 2013 erfüllen [1].

Gesicherter Fall: *Nachweis einer pathogenetischen TSC1- oder TSC2-Mutation bzw. durch Vorliegen von 2 Hauptkriterien oder 1 Hauptkriterium und ≥ 2 Nebenkriterien;*

Verdachtsfall: *Vorliegen von entweder 1 Hauptkriterium oder ≥ 2 Nebenkriterien*

Hauptkriterien

- | | |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| ▪ Hypomelanotische Flecken (≥ 3 mit einem Mindestdurchmesser von 5 mm) | ▪ Multiple Netzhauthamartome |
| ▪ Angiofibrome (≥ 3) oder frieböser Plaque auf Stirn oder Kopfhaut | ▪ Kortikale Dysplasien |
| ▪ Unguale Fibrome (≥ 2) | ▪ Subependymale Knötchen |
| ▪ Chagrin-Patch (lederartig verfestigte lumbosakrale Läsion) | ▪ Subepend. Riesenzellastrozytome (SEGA) |
| | ▪ Kardiale Rhabdomyome |
| | ▪ Lymphangiomeiomyomatose |
| | ▪ Angiomyolipome (≥ 2) |

Nebenkriterien

- | | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| ▪ Konfettiartige Hautläsionen | ▪ Gingivale/enorale Fibrome | ▪ Multiple Nierenzyten |
| ▪ Zahnschmelzdefekte (≥ 3) | ▪ Retinaler achromatischer Fleck | ▪ Nichtrenale Hamartome |

Logistik:

Bitte melden Sie jeden Erkrankungsfall nach obiger Falldefinition an ESPED. Danach erhalten Sie einen Fragebogen zur Erfassung der wichtigsten klinischen, genetischen und epidemiologischen Angaben (Rücksendung an ESPED-Zentrale). Darüber hinaus erhalten Sie einen Brief mit der Bitte um Weitergabe an die Eltern. Darin werden die Eltern um Einwilligung zur Teilnahme an einer Verlaufserfassung gebeten, die mittels standardisiertem Telefoninterview durchgeführt wird.

Literatur:

1. Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. *Pediatr Neurol* 2013; 49:255-65
2. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. *Pediatr Neurol* 2013; 49:243-54
3. Yilmaz U, Altmeyer K, Meyer S. *Radiologe*. 2013; 53:1091-8
4. O'Callaghan F, Shiell A, Osborne J, Martyn C. *Lancet* 1998; 352:318-319

10 Publikationen und Kongressbeiträge

Zentrale Ergebnisse der Studie wurden im November 2016 (online) und im Juli 2018 wie folgend publiziert:

- *Mann L, Ebrahimi-Fakhari D, Heinrich B, Flotats-Bastardas M, Gortner L, von Gontard A, Niemczyk J, Poryo M, Meyer S (2017) [ESPED-Survey: TSC-disease in children and adolescents: preliminary results from a German epidemiological survey]. Wien Med Wochenschr. 167:271-275 [114]*
- *Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, von Kries R, Heinrich B, Ebrahimi-Fakhari D, Flotats-Bastardas M, Gortner L, Zemlin M, Meyer S (2018) Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. Orphanet J Rare Dis. 13:117 [112]; Journal Impact Factor: 3.607*

Des Weiteren wurde die Arbeit bei dem Deutschen Kongress der Kinder- und Jugendmedizin der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) in den Jahren 2015, 2016 und 2017 vorgestellt, sowie ein Abstract der Vorstellung in der Monatsschrift Kinderheilkunde publiziert:

- *Mann L, Flotats-Bastardas M, Yimaz U, Gortner L, Graf N, Meyer S (2015) DGKJ-PO-NP-4. Tuberöse Sklerose Komplex-Erkrankung (TSC) bei Kindern und Jugendlichen. Eine neue ESPED-Studie. Monatsschr Kinderheilkd. 163(Supplement 2):142 [115]*
- *Mann L, Ebrahimi-Fakhari D, Poryo M, Heinrich B, Flotats-Bastardas M, Gortner L, Meyer S (2016) DGKJ-P126. ESPED-Studie: Tuberöse Sklerose Komplex-Erkrankung (TSC) bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschr Kinderheilkd. 164 (Supplement 3):319 [116]*
- *Mann L, Ebrahimi-Fakhari D, Graf N, Heinrich B, Flotats-Bastardas M, Gortner L, Meyer S (2017) DGKJ-P141. ESPED-Erhebung zur TSC-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschr Kinderheilkd. 165:245-246 [117]*

Ein jeweils aktueller Bericht der Studie wurde im ESPED-Jahresbericht 2015 und 2016 veröffentlicht (vollständig einsehbar auf der Internetseite der ESPED [118,119])

- *Mann L, Ebrahimi-Fakhari D, Meyer S, Flotats-Bastardas M et al. TSC-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen. ESPED-Jahresbericht 2015. 2015; 8-10*
- *Mann L, Ebrahimi-Fakhari D, Meyer S, Flotats-Bastardas M et al. TSC-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen. ESPED-Jahresbericht 2016. 2016; 11-14*

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Promotion beigetragen haben.

Zuerst gilt mein Dank meinem Betreuer und Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Sascha Meyer für seine außerordentlich freundliche und fachlich kompetente Unterstützung. Durch seine zahlreichen Ideen, seine schnellen Rückmeldungen und konstruktiven Kritiken konnte er mir stets helfen und mich motivieren. Jederzeit war er jedoch auch gerne bereit, meine Ideen anzuhören und Vorschläge anzunehmen. Die Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Sascha Meyer war mir eine Freude. Ich möchte mich an dieser Stelle auch für die Möglichkeit der Kongressbesuche und das Vertrauen im Rahmen der Posterpräsentationen bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. med. Marina Flotats-Bastardas für hilfreiche Anregungen und die Zusammenarbeit bei den Publikationen bedanken.

Daniel Ebrahimi-Fakhari, der den zweiten Teil der TSC-Studie betreut, gilt mein besonderer Dank für die gute Zusammenarbeit im Rahmen der Kongressbeiträge, Posterpräsentationen und der Publikationen sowie für zahlreiche konstruktive Korrekturvorschläge.

Frau Beate Heinrich und Herrn Prof. Dr. Rüdiger von Kries von ESPED, Düsseldorf, möchte ich meinen Dank ausdrücken für die Aufnahme unserer Studie in den ESPED-Studienpool, für die Koordination und zuverlässige Zusendung der Fragebögen sowie die datenschutzrechtliche Supervision unserer Studie. Persönlich danke ich Frau Heinrich für die moralische und fachliche Unterstützung bei den Posterpräsentationen sowie die Hilfsbereitschaft bei etwaigen Rückfragen. Frau Heinrich war ebenfalls eine große Hilfe bei der Erstellung der jährlichen ESPED-Jahresberichte.

Bei den Herren Prof. Dr. med. Norbert Graf, Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries, Prof. Dr. med. Ludwig Gortner, Prof. Dr. med. Michael Zemlin, Prof. Dr. med. Alexander von Gontard, Dr. med. Martin Poryo und Dr. med. Darius Ebrahimi-Fakhari sowie bei Frau Justine Niemczyk bedanke ich mich ebenfalls für die Zusammenarbeit im Rahmen der Publikationen.

Ich danke der Tuberöse Sklerose Deutschland e. V. sowie der Firma Novartis für die finanzielle Unterstützung unserer Studie.

Ein besonderer Dank gilt auch den betroffenen Kindern und Jugendlichen, deren Eltern sowie allen ärztlichen Kollegen und Kolleginnen für die Übermittlung der relevanten medizinischen Informationen.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern Albert und Claudia Mann, meinen Geschwistern, meinen Freunden und insbesondere meinem Freund Benjamin Franke für die moralische Unterstützung, hilfreichen Ratschläge und für die Geduld bedanken. Allen Korrekturlesern dieser Arbeit danke ich für die investierte Zeit und die guten Anregungen.