

# Diplomarbeit

# Tuberöse Sklerose

## Unter besonderer Berücksichtigung der Genotyp- Phänotyp- Korrelation

eingereicht von:

Julia Zeilinger

0213160

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.)

an der Medizinischen Universität Graz.

Ausgeführt an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von **OA. Dr. Ursula Gruber-Sedlmayr**

und **Univ.- Prof. Dr. med. Barbara Plecko- Startinig**

Ort, Datum

Unterschrift

Eidesstattliche Erklärung:

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am ..... Unterschrift

## **Vorwort**

Diese Diplomarbeit soll einen Einblick in das Krankheitsbild der Tuberösen Sklerose geben, insbesondere in die Genetik, die Vererbung und auch in die Behandlungsmöglichkeiten der epileptischen Anfälle.

Die Tuberöse Sklerose stellt ein sehr umfassendes Krankheitsbild dar, das durch die große Variabilität der Symptome oftmals gar nicht als solches erkannt wird. Daher soll diese Arbeit auch als Hilfsmittel für deren Erkennung dienen.

Der erste Teil beschreibt die Geschichte der Tuberösen Sklerose und gibt einen Überblick über die fakultativen Symptome, die allerdings in Kapitel 7 noch einmal ausführlicher behandelt werden.

Die darauf folgenden Kapitel stellen die genetischen Aspekte dieser Krankheit dar; die Vererbung, Wiederholungsrisiken und pränataldiagnostische Verfahren für die frühest mögliche Erkennung.

Das Thema Epilepsie ist Inhalt der nächsten Seiten. Hier werden Ursachen und Therapiemöglichkeiten näher erläutert.

Abschließend wird noch einmal genauer auf die allgemeine Symptomatik mit den verschiedenen Organmanifestationen eingegangen.

Diese Diplomarbeit soll nicht nur für Mediziner gestaltet sein, sondern soll auch für Betroffene oder Angehörige Informationen zu diesem Krankheitsbild bieten.

## Danksagung

Ich möchte vorerst allen Personen danken, die zum Gelingen dieser Diplomarbeit beigetragen haben.

Allen voran Herrn Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Müller, an dessen Klinik ich meine Arbeit verfassen durfte.

Frau Univ.-Prof. Dr. Barbara Plecko und Frau OA. Dr. Ursula Gruber- Sedlmayr danke ich dafür, dass sie mich während meiner Recherchen unterstützt, und mir beim Suchen meiner Quellen hilfreich zur Seite gestanden sind.

Sie ermöglichten mir, das von mir selbst gewählte Thema in einer Diplomarbeit umzusetzen, bei der ich nicht zuletzt didaktisch und organisatorisch, wichtige Erfahrungen sammeln konnte.

Weiters möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die immer an mich geglaubt hat und während meines Studiums voll und ganz hinter mir gestanden ist.

Meinem Vater danke ich besonders für die Unterstützung in den computertechnischen Fragen, die während der gesamten Arbeit immer wieder aufgetreten sind.

Bedanken möchte ich mich auch bei all jenen Personen, die sich die Mühe gemacht haben, die diese Diplomarbeit zu lesen und zu korrigieren.

Ganz besonders danke ich jedoch meinem Bruder Bernhard, der mich durch seine Krankheit dazu bewogen hat, dieses Thema zu meiner Diplomarbeit zu machen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	13
1.1 Geschichte	13
1.2 Das Krankheitsbild der Tuberösen Sklerose	15
1.3 Diagnosekriterien	20
<b>2 Die beiden TSC- Gene</b>	21
2.1 TSC1	21
2.2 TSC2	21
2.3 Genetische Interaktion	22
<b>3 Vererbung und Wiederholungsrisiken</b>	24
3.1 Zweitreffertheorie	24
3.2 Genetische Mosaik	24
<b>4 Genetische Beratung und Pränataldiagnostik</b>	26
4.1 Wiederholungsrisiken	26
4.2. Pränataldiagnostische Verfahren	27
4.2.1 Echokardiographie des Feten	27
4.2.2 Molekulargenetische Untersuchung	27
4.2.4 Präimplantationsdiagnostik	28
4.2.5 Polkörperdiagnostik	28
<b>5 Genotyp- Phänotyp- Korrelation</b>	29
5.1 Sporadische und familiäre Mutationen	29
5.2 No mutation identified	30
5.3 Weitere Resultate der Genotyp-Phänotyp Korrelation	31
5.4 „490 Genanalysen“	31
5.5 Geschlechtsspezifische Merkmale der TSC	32
5.6 Verschiedene Mutationsarten	33
5.7 Familiär vs. sporadisch	33

<b>6 Zentralnervöse Störungen</b>	35
6.1 Epileptische Anfälle bei Tuberöser Sklerose	35
6.2 Neuroanatomische Gegebenheiten bei TSC- Epilepsie	36
6.3 Medikamentöse Epilepsitherapie	41
6.4 Epilepsiechirurgie	43
6.5 Corpus Callosostomie	44
6.6 Vagusnervstimulation	45
6.7 Diskussion	45
<b>7 Mentale Entwicklung und psychische Auffälligkeiten</b>	47
7.1 Autistische Verhaltensweisen	48
7.2 Andere psychische Auffälligkeiten	49
7.3 Multidisziplinäre Intervention	50
<b>8 Nicht neurologische Manifestationen der Tuberösen Sklerose</b>	51
8.1 Renale Manifestationen	51
8.2 Haut	54
8.2.1 Eschenlaubflecken	54
8.2.2 Konfettiläsionen	55
8.2.3 Café au lait Flecken	55
8.2.4 Faziale Angiofibrome	56
8.2.5 Fibröse Stirnplaques	57
8.2.6 Chagrinhaut	57
8.2.7 Nagelfalzfibrome	58
8.3 Pulmonale Beteiligung	59
8.4 Kardiovaskuläre Manifestationen bei TSC	62
8.5 Augenbeteiligung bei TSC	65
8.6 Zähne und Zahnfleisch	66
8.7 Andere, seltene Organmanifestationen	67
<b>9 Diskussion</b>	69

## Abkürzungen und deren Erklärung

A.	Arteria
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitätssyndrom
ADPKD	autosomal dominant polycystic kidney disease
AML	Angiomyolipom
BNS	Blitz Nick Salaam
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
ERM	ezrin, radixin, moesin
FDG-PET	Fluordesoxyglucose- Positronenemissionstomographie
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GABA	Gamma amino Buttersäure
GAP	GTPase activating protein
IQ	Intelligenzquotient
LAM	Lymphangioliomyomatose
MDR	multidrug resistance
mTOR	mammalian target of rapamycin
NMI	no mutation identified
PCR	polymerase chain reaction
SPECT	single photon emission computed tomography
TSC	Tuberöse Sklerose Komplex
ZNS	Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

- Abb.1 Au K.S., Williams A.T., Gambello M.J.et al.: molecular genetic basis of tuberous sclerosis complex: from bench to bedside [Journal of Child Neurology/Vol.19, Sept. 2004]
- Abb.2 Au K.S., Williams A.T., Gambello M.J.et al.: molecular genetic basis of tuberous sclerosis complex: from bench to bedside [Journal of Child Neurology/Vol.19, Sept. 2004]
- Abb.3 Au K.S., Williams A.T., Gambello M.J.et al.: molecular genetic basis of tuberous sclerosis complex: from bench to bedside [Journal of Child Neurology/Vol.19, Sept. 2004]
- Abb.4 <http://www.rad-pb.de/e1543/e1546/e2797/e2798/tubskler.jpg>  
[Radiologie Alte Torgasse, Paderborn]
- Abb.5 <http://www.kinderradiologie-online.de>
- Abb 6 <http://www.ajnr.org/cgi/content-nw/full/28/1/54/F3>
- Abb.7 Franz D.N.: non neurologic manifestations of Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurology/ Vol.19, April 2004]
- Abb.8 Franz D.N.: non neurologic manifestations of Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurology/ Vol.19, April 2004]
- Abb.9 Clinique Dermatologique, Nantes ([www.dermis.net](http://www.dermis.net))
- Abb.10 Schwarz R. A., Fernández G., Kotulska K., Józwiak S.: Tuberous Sclerosis Complex: advances in diagnosis, genetics and management [American Academy of Dermatology, August 2007]
- Abb.11 Privatfoto mit Einverständnis der Eltern
- Abb.12 Schwartz Robert A., Fernandez G., Kotulska K., Józwiak S.: Tuberous Sclerosis Complex: advances in diagnosis, genetics, and management [American Academy of Dermatology, August 2007]
- Abb.13 Schwartz Robert A., Fernandez G., Kotulska K., Józwiak S.: Tuberous Sclerosis Complex: advances in diagnosis, genetics, and management [American Academy of Dermatology, August 2007]
- Abb.14 Franz D.N., non neurologic manifestations of Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurology/ Vol.19, April 2004]

- Abb.15 Franz D.N.: non neurologic manifestations of Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurology/ Vol.19, April 2004]
- Abb.16 “[www.aneurysma-studie.de/tomcat\\_start.html](http://www.aneurysma-studie.de/tomcat_start.html)“  
Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf  
(Prof. Prof. Dr. H. Zeumer, PD Dr. J. Fiehler)
- Abb.17 Franz D.N.: non-neurologic manifestations of Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurology/ Vol.19, April 2004]

## Zusammenfassung in Deutsch

Die Tuberöse Sklerose, die auch unter dem Namen ihrer Erstbeschreiber als Morbus Pringle- Bourneville bekannt ist, stellt eine autosomal dominante Erkrankung dar, die sich durch das Wachstum multipler Hamartome, geistiger Behinderung und epileptischen Anfällen charakterisiert.

Durch Defekte in den beiden TSC- Genen, die sich auf Chromosom 9 (TSC1) und 16 (TSC2) befinden, und als Tumorsuppressorgene dienen, kommt es in vielen Organen zum Wachstum dieser gutartigen Gewebstumore. Das am häufigsten betroffene Organ ist das Gehirn, in dem sich unter anderem Tubera der Hirnrinde, subependymale Gliaknoten und Riesenzellastrozytome entwickeln können. Die Tubera der Hirnrinde sind auch dafür verantwortlich, dass beinahe 80-90% aller TSC-Patienten an epileptischen Anfällen leiden.

Auch die Niere ist in diesem Krankheitsbild häufig eingeschlossen, deren Angiomyolipome bei erwachsenen TSC-Patienten oft schwerwiegende Komplikationen verursachen können.

Pathognomonisch für die Tuberöse Sklerose sind allerdings auch die typischen Hautveränderungen, die sich in hypomelanotischen Eschenlaubflecken, Chagrinflecken fazialen Angiofibromen und anderen Läsionen zeigen.

Die Behandlung der Tuberösen Sklerose ist bis dato rein symptomatisch mit dem Ziel, die epileptischen Anfälle zu minimieren und somit eine normale geistige Entwicklung zu gewährleisten.

Neueste Studien ergeben allerdings, dass die Auswirkung des Medikaments Rapamycin auf die Entstehung der Hamartome regressiv wirkt und auch in der Behandlung der Lungenmanifestation, der Lymphangioliomyomatose, eine immer bedeutendere Rolle spielt.

Weiters erwies sich, dass es in Bezug auf die Genetik einen Zusammenhang zwischen betroffenem Gen und dem Schweregrad des Phänotyps gibt. Patienten, deren TSC1- Gen einen Defekt aufweist, zeigen zumeist eine mildere Ausprägung der Tuberösen Sklerose als die mit einem mutierten TSC2- Gen.

Diese Arbeit soll sowohl einen Einblick in das genaue Krankheitsbild geben, dessen Variationsbreite eine sehr große ist, als auch die neuesten Erkenntnisse in der Genotyp- Phänotyp- Forschung vorstellen.

## **Abstract**

The Tuberous Sclerosis complex is an autosomal dominant disorder which is characterized by the trias of widespread hamartomas in nearly every part of the body, mental retardation and epilepsy.

TSC is caused by a genetic mutation in either one of the tumor suppressor genes TSC1 (on chromosome 9) and TSC2 (on chromosome 16). The variable expression of severity, the potential for cognitive dysfunction, and epilepsy compound the clinical picture

The brain is the most affected organ, in which tubera of the cortex, subependymal nodules, and giant cell astrocytomas can develop. Nearly 80-90% of the TSC-patients suffer from epilepsy, caused by the growth of the tubera.

After neurologic manifestations, renal lesions are the most common cause of morbidity and mortality in tuberous sclerosis complex because of the development of angiomyolipomas. The kidneys are also one of the most frequently involved organs. Typically for the TSC complex are also dermatological lesions such as hypomelanotic macules, chagrin patches and facial angiofibromas.

The treatment of TSC is symptomatically by the day. The aim is, to reduce epilepsy and guarantee a nearly normal mental development.

New studies show, that the medication rapamycin causes regression of the hamartomas and has also a positive effect on the pulmonal manifestation.

Moreover studies also demonstrate the correlation of the genetic defect and the phenotype, which the patient shows. A mutation of the TSC1- gene is associated by the clinic that is less severe than a TSC2- mutation.

This article should give an impression of the exact clinic of the TSC- complex and the newest studies concerning genotype- phenotype- correlation.

# 1 Einleitung

Als Tuberöse Sklerose ist ein sehr umfassendes Krankheitsbild bekannt, das viele Menschen mit schwerer geistiger Behinderung, epileptischen Anfällen und körperlicher Beeinträchtigung assoziieren. In dieser Arbeit soll auf die Entstehung der Erkrankung und den genetischen Hintergrund, auf die verschiedenen betroffenen Organe und auch auf Therapiemöglichkeiten der epileptischen Anfälle eingegangen werden. Es soll auch darauf hingewiesen werden, dass Tuberöse Sklerose nicht gleich Tuberöse Sklerose ist, und sich hier ein klinisch „buntes“ Bild präsentiert.

## 1.1 Geschichte

Die Tuberöse Sklerose (lat. „tuber“: Höcker, Beule und griech. „skleros“.: hart) war lange Zeit nicht als eigenständiges Krankheitsbild bekannt. Die Erstbeschreibungen betrafen zunächst nur Einzelsymptome von Haut und Gehirn, die im Laufe der Jahre zu einem Symptomenkomplex zusammengeführt wurden.

Erstmalige Aufzeichnungen in der Literatur gehen bis ins 19. Jahrhundert zurück, wo ein namentlich unbekannter Pariser Dermatologe 1835 faziale Angiofibrome als „Gefäßwucherungen“ beschrieb.

Fast gleichzeitig fielen „von Recklinghausen“ bei einem toten Neugeborenen multiple Herztumore auf, die teilweise die Herzkammern ausfüllten. Auch im Gehirn fand er einige Areale, die nicht der normalen Hirnstruktur entsprachen.

Den Begriff „Tuberöse Sklerose“ prägte allerdings erstmals der Pariser Neurologe Bourneville, der bei einigen Epilepsiekranken post mortem leicht höckerige, derbe Areale fand und diese als Anfallsursache vermutete.

Der schottische Arzt Pringle berichtete 1890 im englischen Sprachraum über faziale Angiofibrome; übernahm jedoch den falschen Ausdruck „Adenoma sebaceum“ aus dem Französischen.

Erst 1908 erkannte der deutsche Neurologe Vogt den Zusammenhang dieser Einzelsymptome. Er beschrieb die bis heute klassische Symptomentrias: Epilepsie, geistige Behinderung und Adenoma sebaceum, was nun eine klinische Diagnosestellung zu Lebzeiten der TSC- Patienten ermöglichte, und heute als

Vogt'sche Trias bekannt ist. Er erwähnte auch Tumoren des Herzens und der Niere als weitere Symptome der Tuberösen Sklerose.

Berg entdeckte 1913 dass die Krankheit einem autosomal dominanten Erbgang folgt. Er beschrieb die Tuberöse Sklerose in zwei und drei Generationen von Familien, in denen in jeder Generation Personen erkrankt waren.

Von 1920 bis 1950 wurden schließlich zerebrale Verkalkungen, Eschenlaubflecken der Haut, Autismus und Skelettbeteiligung mit der Tuberösen Sklerose in Zusammenhang gebracht.

Durch neue Diagnoseverfahren in den Siebziger und Achziger Jahren, wie die Sonographie der Nieren, die Computertomographie des Schädels, und schließlich die Magnetresonanztomographie, konnte die Diagnosestellung der Krankheit erleichtert werden.

1987 wurde erstmals das TSC1 Gen auf Chromosom 9 als Ursache der Tuberösen Sklerose beschrieben. 1992 folgte die Entdeckung des TSC2 Gens auf Chromosom 16.

Die Erkenntnis, dass beide Gene für die Entstehung der Tuberösen Sklerose verantwortlich sein konnten, erfolgte wenige Jahre später.

2001 veröffentlichte Hoges et al. eine Studie über das Zusammenspiel der beiden Gene im Hamartin- Tuberin- Komplex, auf den später noch genauer eingegangen wird.

Der Regulationsmechanismus des mTOR Pathways sowie Behandlungsversuche der Tubera und Hamartome mit dem Medikament Rapamycin sind derzeit Themen neuer wissenschaftlicher Studien.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> vgl. Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag) S.16-21

## **1.2 Das Krankheitsbild der Tuberösen Sklerose**

Die Tuberöse Sklerose ist eine autosomal dominante Erkrankung mit einer Inzidenz von 6-10/10 000, die durch eine Mutation in einem der beiden Tumorsuppressorgene TSC1 (auf Chromosom 9q34) oder TSC2 (auf Chromosom 16p13) ausgelöst wird. Sie ist gekennzeichnet durch das Wachstum so genannter Hamartome in fast allen Organsystemen, generalisierte Krampfanfälle und mentale Retardation.<sup>2</sup>

Etwa 70% der Krankheitsfälle sind sporadisch und werden durch eine Neumutation hervorgerufen, bei den restlichen 30% wurde die Erkrankung von einem Elternteil vererbt<sup>3</sup>.

Die Variationsbreite des Krankheitsbildes ist bei den Betroffenen sehr unterschiedlich und kann von einzelnen, diskreten Symptomen bis zu einem schwerwiegenden Komplex führen. Allerdings ist die Tuberöse Sklerose vollständig penetrant, was bedeutet, dass Patienten mit dieser Anlage immer- wenn auch manchmal nur diskrete- klinische Symptome haben. Das komplette Erscheinungsbild zeigt sich bei etwa 29% aller TSC- Betroffenen.<sup>4</sup>

Da die beiden Tumorsuppressorgene, die sich auf zwei verschiedenen Chromosomen befinden, ein beinahe identes Krankheitsbild hervorrufen, bedeutet das, dass beide Genprodukte in ein und demselben biochemischen Prozess interagieren. Das Genprodukt des TSC1-Gens Hamartin, und das des TSC2-Gens, Tuberin, bilden einen Komplex, der bei der Steuerung der Zellproliferation- und Differenzierung eine Rolle spielt.<sup>5</sup>

In dieser Arbeit soll vor allem auf die Unterschiede der beiden möglich betroffenen Gene TSC 1 und TSC2 eingegangen werden, die, wie bereits erwähnt, ein nahezu identes Krankheitsbild hervorrufen, sich aber je nach betroffenem Gen in Ausprägung und Schweregrad der Symptome unterscheiden.

---

<sup>2</sup> vgl. Sancak O., Nellist M., Goedbloed M., Elfferich P., Wouters C., Maat-Kievit A. et.al.: mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype- phenotype correlations and comparison of the diagnostic DNA techniques in TSC [European Journal of Human Genetics/Vol.13, June 2005]

<sup>3</sup> vgl. Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag) S.24

<sup>4</sup> vgl. Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag) S.25

<sup>5</sup> vgl. Au K-S, Williams AT et.al.: molecular genetic basis to tuberous sclerosis complex: from bench to bedside. [Journal of Child Neurology/Vol.19, Sept. 2004]

Bei der Tuberösen Sklerose ist das Gehirn das aus noch ungeklärten Gründen am häufigsten betroffene Organ;

aufgrund einer abnormalen zellulären Differenzierung und neuronaler Migration kommt es vor allem hier zu einem unkontrollierten Gewebswachstum:

Verkalkte Gliaknoten, Riesenzellastrozytome, Tubera der Hirnrinde und Zysten charakterisieren das Bild der Tuberösen Sklerose im ZNS.<sup>6</sup>

Besonders die Tubera der Hirnrinde können bei den Betroffenen zu epileptischen Anfällen führen. Epilepsie gilt als die häufigste neurologische Komplikation, und beinahe 80-90% der Patienten entwickeln diese im Laufe ihres Lebens. Typischerweise treten epileptische Anfälle bereits im frühen Kindes-, oder Säuglingsalter auf, was oftmals zur Erstdiagnose einer Tuberösen Sklerose führt.<sup>7</sup>

Ein weiteres, häufig betroffenes Organ ist die Niere: renale Angiomyolipome stellen durch die sich daraus entwickelnde Niereninsuffizienz die häufigste Todesursache bei erwachsenen Patienten mit TSC dar.<sup>8</sup>

Histologisch gelten diese Gewebsneubildungen in der Niere jedoch als gutartige Mischtumoren, die aus zahlreichen Blutgefäßen, Muskelzellen und Fettgewebe bestehen. Angiomyolipome können die Größe eines Kindskopfes erreichen und durch diese enorme Größe einen operativen Eingriff erforderlich machen.<sup>9</sup>

Bereits Kinder unter dem 10. Lebensjahr entwickeln ein oder mehrere Angiomyolipome; was einer beinahe gleich großen Häufigkeit wie bei Erwachsenen entspricht.<sup>10</sup>

---

<sup>6</sup> vgl. Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit, die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag) S.51-55

<sup>7</sup> vgl. Conolly M. B., Hendson G., Steinbok P.: tuberous sclerosis complex: a review of the management of epilepsy with emphasis on surgical aspects [Childs Nerv System/Vol.22, June 2006]

<sup>8</sup> vgl. Sheperd C.W, Gomez M.R, Lie J.T., Crowson C.S.: causes of death in patients with tuberous sclerosis [Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, August 1991]

<sup>9</sup> vgl. Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag) S.67

<sup>10</sup> vgl. Sparagana S. P., Roach E. S.: Tuberous sclerosis complex [Current opinion in Neurology 2000/Vol.13, April 2000]

Rhabdomyome des Herzens lassen sich bei 50% der betroffenen Kinder zum Zeitpunkt der Geburt, oder bereits intrauterin, nachweisen. Sie entstehen ab der zweiten Schwangerschaftshälfte, zeigen bis zur Geburt eine Wachstumstendenz und können zu schwerwiegenden Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen führen. Glücklicherweise sind diese Komplikationen, die einen intrauterinen Fruchttod, oder plötzlichen Kindstod verursachen können, selten. Die meisten Rhabdomyome bilden sich nach der Geburt zurück, und sind oft nach dem 10. Lebensjahr nicht mehr nachweisbar.<sup>11</sup>

Dermatologische Manifestationen gehören zu den fast immer zu beobachtenden Phänomenen der Tuberösen Sklerose: die charakteristischste Hautveränderung stellt der so genannte Eschenlaubfleck oder „Fitzpatrick-patch“ dar; eine hypomelanotische Läsion mit ovalem, blattförmigem Umriss, die bei bis zu 97% aller Betroffenen auftritt.

Mit Hilfe von ultraviolettem Licht („Wood´sches Licht“) kann diese selbst auf blasser Haut diagnostiziert werden.

Der Verdacht einer Tuberösen Sklerose sollte sich stellen, wenn hypomelanotische Flecken zusammen mit Epilepsien im Kleinkindesalter auftreten.<sup>12</sup>

Weitere recht häufig beschriebene dermatologische Manifestationen der Tuberösen Sklerose sind faziale Angiofibrome. Sie treten besonders oft im Gesicht, insbesondere um die Nasolabialfalten auf. Von Laien werden sie häufig mit einer Akne vulgaris verwechselt, da sie typischerweise ebenfalls in der Pubertät auftreten.<sup>13</sup>

Im Lumbosakralbereich finden sich des öfteren so genannte Chagrinflecken (franz.: Chagrin= genarbttes Leder), auch Pflasterstein- Muttermal genannt, die durch ihre raue und erhöhte Oberfläche auffallen.<sup>14</sup>

---

<sup>11</sup> vgl. Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit, die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag) S. 62-63

<sup>12</sup> vgl. Jozwiak S., Schwartz R.A., Janninger C.K., Michalowicz R. Chmielik J.: skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course and diagnostic significance [International Journal of Dermatology/Vol.37, Dec.1998]

<sup>13</sup> vgl. Lendvay T. S., Marshall F. F.: the tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations [Journal of Urology/Vol.169, May 2003]

<sup>14</sup> vgl.. Schwartz R. A., Fernandez G., Kotulska K., Józwiak S.: tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management [American Academy of Dermatology, August 2007]

Chagrinflecken können bereits bei der Geburt vorhanden sein, entstehen in der Regel jedoch erst im Erwachsenenalter.<sup>15</sup>

Weitere pathognomonische Haut- und Gewebsveränderungen stellen periunguale Fibrome und fibröse Stirnplaques dar.<sup>16</sup>

Zahnschmelzdefekte, und Zahnfleischfibrome sind die am häufigsten beobachteten Ausprägungen der TSC im Mundbereich.

Das Auge ist bei der Tuberösen Sklerose durch retinale Hamartome betroffen: nahezu die Hälfte der TSC- Patienten weisen solche Netzhautveränderungen auf, die sich bereits im frühen Kindesalter entwickeln können. Mit Hilfe einer Fluoreszenzangiographie sind die von Astrozyten abgeleiteten Tumore erkennbar. Sie können rund oder oval, flach und unscharf begrenzt sein.

Retinale Hamartome mit einer höckrigen Oberfläche werden auch als Maulbeertumoren bezeichnet. Normalerweise beeinträchtigen sie das Sehvermögen des Betroffenen kaum; es sei denn sie liegen im Bereich der Macula, der Stelle des schärfsten Sehens.<sup>17 18</sup>

Fast ausschließlich bei Frauen kommt es im Rahmen der Tuberösen Sklerose zu einer Lymphangioliomyomatose (LAM): eine Veränderung des Lungengewebes, das bei dieser Erkrankung von glatten Muskelzellen durchzogen wird.

In der Literatur wird die Häufigkeit des Auftretens einer LAM mit 1-4% der TSC-Patientinnen beschrieben. Gleichzeitig ist die Lymphangioliomyomatose mit einem milderem Verlauf des Tuberösen Sklerose Komplex vergesellschaftet: weniger intellektuelle Defizite und Anfallsleiden werden beschrieben.<sup>19</sup>

---

<sup>15</sup> vgl. Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit, die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag) S.45

<sup>16</sup> vgl. Lendvay Thomas S., Marshall Fray F.: the tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations [Journal of Urology/Vol. 169, May 2003]

<sup>17</sup> vgl. Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose (ISBN-Verlag) S.49

<sup>18</sup> vgl. Rowley, S.A., O'Callagan, F.J., Osborne, J.P.: ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study [British Journal of Ophthalmology/ Vol.85, April 2001]

<sup>19</sup> vgl. Lendvay T. S., Marshall F. F.: the tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations [Journal of Urology/Vol. 169, May 2003]

Das Durchschnittsalter dieser Patientinnen beträgt in etwa 33 Jahre mit einer Klinik, die sich in Dyspnoe, Hämoptyse, und einem Spontanpneumothorax äußern kann.

Da die Möglichkeit besteht, dass es durch hormonelle Veränderungen, wie einer Schwangerschaft, der Menstruation oder einer exogenen Östrogenzufuhr zu einer Exazerbation der LAM kommt, wird angenommen, dass die glatten Muskelzellen der Lymphangioliomyomatose Östrogen-, und Progesteronrezeptoren an ihrer Oberfläche tragen.

Diese Vermutung könnte auch erklären, warum es sich bei den Betroffenen fast ausschließlich um Frauen handelt.<sup>20</sup>

All diese oben genannten Organmanifestationen sind jedoch fakultativ und keines dieser Symptome ist immer nachweisbar. Einige davon haben keinen Krankheitswert, weisen jedoch darauf hin, dass die betroffene Person Anlageträger ist. Die klinischen Manifestationen können in diagnostische Haupt- und Nebenkriterien eingeordnet werden, die eine TSC sichern, wahrscheinlich oder möglich machen.<sup>21</sup>

Auf die verschiedenen Organmanifestationen der Tuberösen Sklerose wird in den späteren Kapiteln noch genauer eingegangen.

---

<sup>20</sup> vgl. Lendvay T. S., Marshall F. F.: the tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations [Journal of Urology/Vol. 169, May 2003]

<sup>21</sup> vgl.: Dr.rer.nat.Karin Mayer: <http://www.medizinische-genetik.de/>

### **1.3 Diagnosekriterien**

Diagnostische Kriterien für eine tuberöse Sklerose [nach Roach u. Sparagana 2004]<sup>22</sup>

#### Hauptkriterien:

1. faziale Angiofibrome oder Bindegewebsnävus der Stirn
2. nichttraumatische Nagelfalzfibrome
3. mehr als 3 hypomelanotische Flecken
4. Chagrinhaut
5. mehrere Hamartome der Netzhaut
6. Tubera der Hirnrinde
7. subependymale Gliaknoten
8. Riesenzellastrozytome
9. multiple Hamartome der Netzhaut
10. kardiales Rhabdomyom (eins oder mehrere)
11. pulmonale Lymphangioliomyomatose
12. Angiomyolipom der Niere

#### Nebenkriterien:

1. mehrere zufällig verteilte Zahnschmelzdefekte
2. hamartomatöse Rektumpolypen
3. Knochenzysten
4. radiäre Heterotopien in der weißen Hirnsubstanz („white matter lesions“)
5. Zahnfleischfibrome
6. Hamartome außerhalb der Nieren
7. unpigmentierter Fleck der Netzhaut
8. Konfettifleck der Haut
9. mehrere Nierenzysten

Eine Tuberöse Sklerose liegt definitiv vor, wenn

1. 2 Hauptkriterien, oder
2. ein Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien vorliegen.<sup>23</sup>

---

<sup>22</sup> vgl. Roach ES, Sparagana SP: diagnosis of tuberous sclerosis complex. [Journal of Child Neurology/Vol.19, Sept.2004]

<sup>23</sup> vgl. Lendvay T. S., Marshall F. F.: the tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations [Journal of Urology/Vol.169,May 2003]

## 2 die beiden TSC- Gene

702 *Journal of Child Neurology* / Volume 19, Number 9, September 2004

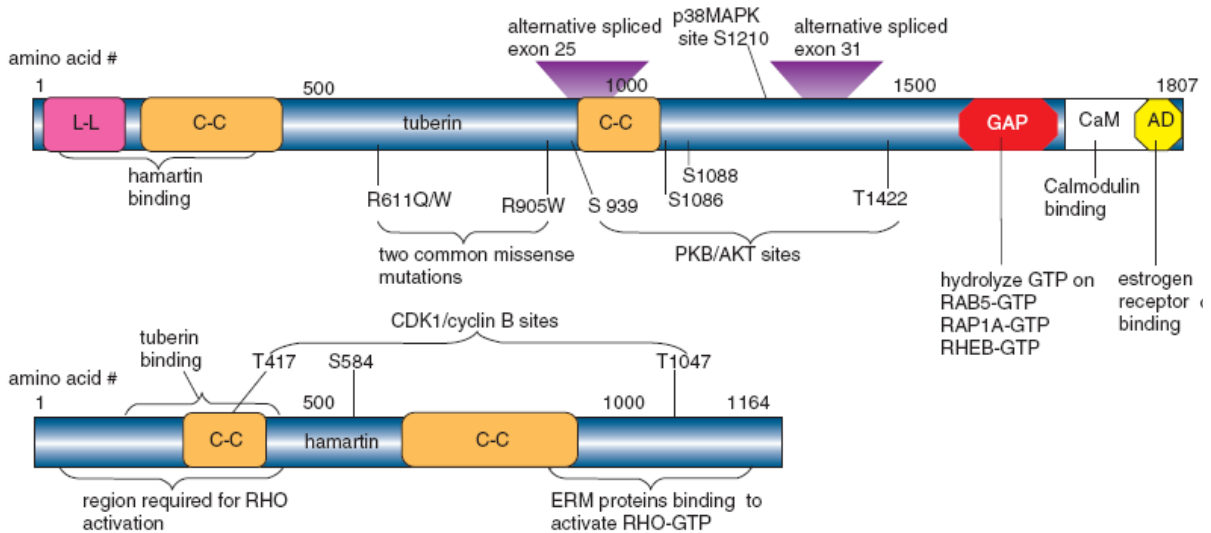


Abb.1: die beiden TSC-Gene (oberes Bild: das größere TSC2- Gen mit seiner komplexeren Struktur als das unten abgebildete TSC1-Gen)

### 2.1 TSC1

Das am langen Arm des Chromosom 9 lokalisierte TSC1 Gen (Chr. 9q34) codiert für ein Protein mit 1164 Aminosäuren, das erstmals 1997 als „Hamartin“ beschrieben wurde. Es ist das kleinere der beiden für die Tuberöse Sklerose verantwortlichen Gene, das bei einer Spontanmutation wegen seiner geringeren Komplexität auch seltener betroffen ist.

Hamartin bildet über eine C-C Domäne, die als Bindungsstelle dient, einen Komplex mit Tuberin.

Mit zytoskelettalen Proteinen verbindet es sich über eine ERM (ezrin, radixin, moesin)- Bindungsstelle, was bedeutet, dass Hamartin auch für die Zellmigration mitverantwortlich ist.

### 2.2 TSC2

Das TSC2 Gen befindet sich am kurzen Arm des Chromosom 16 (Chr. 16p13) und codiert für das 1807 Aminosäuren- lange Protein Tuberin.

Es besitzt eine weitaus komplexere Struktur als das TSC1- Gen, was zur Folge hat, dass 70% aller Spontanmutationen dieses Gen betreffen. TSC2 beinhaltet eine GAP-Bindungsstelle, die das angedockte Protein (Rheb) inaktiviert. Die Folge davon ist eine Hemmung des Zellwachstums, die im nächsten Kapitel näher beschrieben wird. Ebenfalls auf Chromosom 16 lokalisiert ist das PKD1-Gen, das für die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) verantwortlich gemacht wird. In 5% aller TSC2 Mutationen kann dieses Gen mit betroffen sein, was zur Folge hat, dass diese Patienten an einer zweiten Erbkrankheit, einer schweren Nierenkomplikationen, leiden (TSC2/PKD1 contiguous gene syndrome).<sup>24,25</sup>

### 2.3 genetische Interaktionen

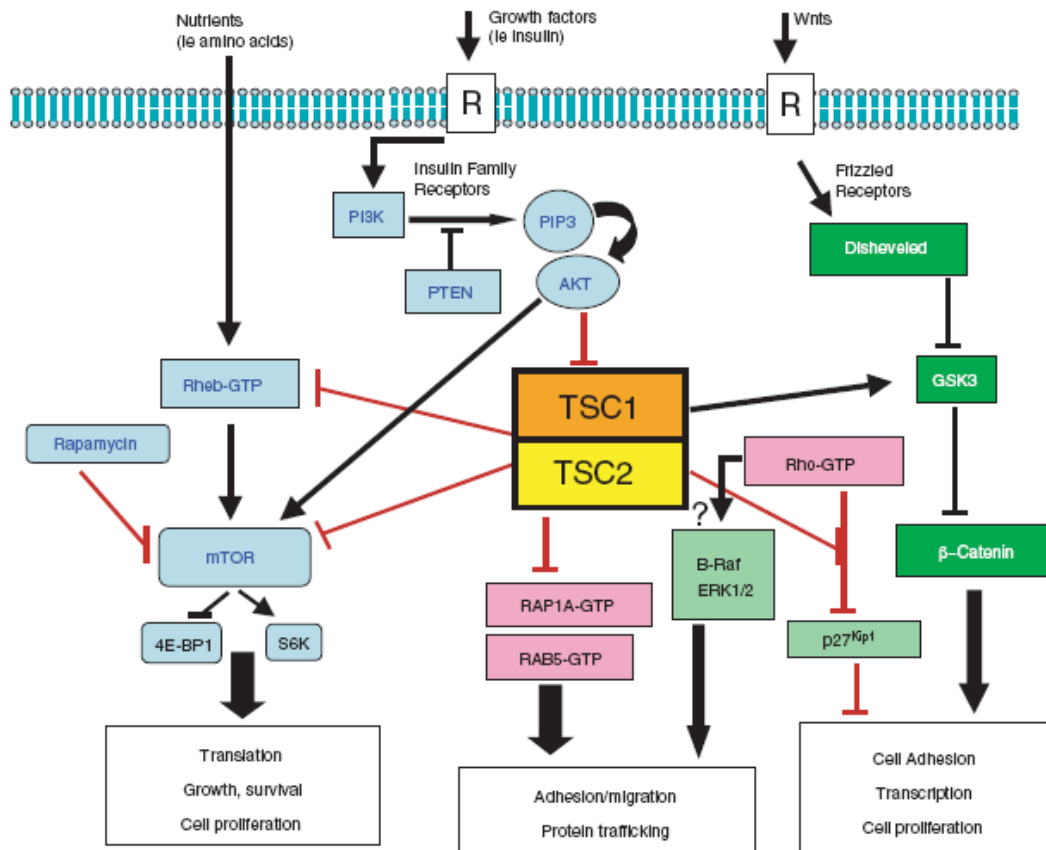


Abb.2: genetische Interaktion der TSC-Gene

<sup>24</sup> vgl.: Au K.S., Williams A.T., Gambello M.J.et al.: molecular genetic basis of tuberous sclerosis complex: from bench to bedside [Journal of Child Neurology/Vol.19, Sept. 2004]

<sup>25</sup> vgl. Rott, H.D.: Tuberoöse Sklerose- eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag) S.26

Die beiden Genprodukte der Tumorsuppressorgene Tuberin und Hamartin bilden im Zellplasma einen Komplex, der über die so genannten C-C (coiled-coil) Domänen, die beide Proteine besitzen, miteinander verbunden ist. Nur ein intakter Tuberin-Hamartin- Komplex kann Proteintranslation, Zellwachstum und Zellproliferation hemmen.

Dies geschieht über eine Phosphorylierung, also die Inaktivierung, zweier Gene: mTOR (mammalian target of rapamycin) und Rheb (Rhas homolog enriched in brain).

mTOR stimuliert normalerweise das Zellwachstum und die Zellproliferation über die Aktivierung der S6 Kinase, was wiederum das Zusammenfügen der Ribosomen im Zellzyklus und somit die Translation und in weiterer Folge die Proteinsynthese induziert.

Allerdings kann der Tuberin-Hamartin- Komplex ebenfalls über Phosphorylierung durch die Protein- Kinase B ausgeschaltet werden. Dies geschieht in Anwesenheit von Insulin oder anderen Wachstumsfaktoren.

Durch diese Phosphorylierung kommt es zu keiner Komplexbildung zwischen den beiden Proteinen und somit zur Enthemmung von mTOR, was wiederum zum unkontrollierten Zellwachstum führt. Daher gehört Insulin auch zur Gruppe der Wachstumshormone.

Auch das Medikament Rapamycin führt zur Inaktivierung von mTOR. Daher wird Rapamycin in mehreren Studien zur Behandlung von Hamartomen eingesetzt.

Ein intakter Tuberin- Hamartin- Komplex dient allerdings nicht nur der Zellwachstumskontrolle, sondern auch der Zelladhäsion, was bei dessen Inaktivierung zur Folge hat, dass das Wachstum der für die Tuberöse Sklerose typischen Hamartome in allen Körperorganen möglich ist.

Dieser Mechanismus läuft über die beiden Proteine RAP1A- GTP und RAB5-GTP, die ebenfalls durch den intakten Zellkomplex gehemmt werden.

Diese Pathways sind allerdings immer noch Thema zahlreicher Studien und bis jetzt noch nicht bis ins Detail erforscht.<sup>26</sup>

---

<sup>26</sup> Vgl. Au K.S., Williams A. T., Gambello M. J., Northrup H.: molecular genetic basis to tuberous sclerosis complex: from bench to bedside. [Journal of Child Neurology./Vol. 19, 2004]

## **3 Vererbung und Wiederholungsrisiken**

### **3.1 Zweitreffertheorie**

Die zu den Tumorsuppressorgenen gehörenden TSC-Gene wirken auf zellulärem Niveau autosomal rezessiv. Das heißt es bedarf zweier unabhängiger Mutationen um das Tumorsuppressorgen tatsächlich zu inaktivieren. Die Folge davon ist eine Hamartomentwicklung in den verschiedenen Organen.

Diese Theorie ist auch als „Zweitreffertheorie“ bekannt:

Die erste germinale Mutation („erster Treffer“) wird von einem Elternteil autosomal dominant vererbt oder entsteht durch eine Neumutation in einer elterlichen Keimzelle. Ist das der Fall, bedeutet es, dass bei einem TSC- Patienten in sämtlichen Körperzellen ein elterliches Gen defekt ist. Dieser dominante Erbgang betrifft also nur die Weitergabe der ersten Mutation. Die funktionstüchtige zweite Genkopie reicht noch für eine normale Zellentwicklung aus.

Durch eine spätere, nicht vererbte, zweite Mutation in den TSC- Genen, die im Laufe des Lebens spontan auftreten kann, kommt es in den betroffenen Zellen zu einer gestörten Funktion. Dieser Funktionsverlust äußert sich in vermehrter Zellteilung und verminderter Differenzierung, was erklärt, warum sich Hamartome in den Organen nur lokal entwickeln, und es zu keiner generellen Gewebsanomalie kommt.

Wenn eine befruchtete Eizelle bereits zwei inaktive TSC-Gen-Kopien hat, kann sich der Embryo nicht normal entwickeln und es kommt daher zu einem Schwangerschaftsabbruch.<sup>27</sup>

### **3.2 Genetische Mosaik**

Wenn in einem Organismus nicht alle Zellen einen genetischen Defekt aufweisen, sondern dieser nur in einem Teil vorhanden ist, spricht man von einem genetischen Mosaik. Dieses entsteht dann, wenn der Gendefekt erst nach der Befruchtung auftritt. Dadurch kommt es zu einem Gemisch von gesunden Zellen und Zellen mit einer defekten TSC -Kopie. Diese Patienten zeigen oft nur wenige Symptome und ein mild ausgeprägtes Krankheitsbild.

---

<sup>27</sup> vgl. Rott, H.D.: Tuberoöse Sklerose (ISBN-Verlag) (Sept.2001) 1. Auflage

TSC- Patienten, bei denen ein genetisches Mosaik vorliegt, sind immer die ersten Betroffenen in der Familie. Ihre Eltern gelten nicht als Anlageträger.

Eine Sonderform der genetischen Mosaik ist das Keimbahnmosaik.

In diesem Fall existieren die inaktiven TSC- Gene nur in den Keimzellen. Die Anlageträger sind völlig gesund und zeigen keine körperlichen Merkmale einer Tuberösen Sklerose.

Das Ausmaß der Häufigkeit eines Keimbahnmosaiks in den Keimzellen ist allerdings nicht bestimmbar. Die Betroffenen haben oft mehrere Kinder mit TSC, ohne dass bei den Eltern ein krankheitsspezifisches Symptom vorliegt und auf eine Tuberöse Sklerose rückgeschlossen werden kann.<sup>28</sup>

Eine Studie von Rose, Au et al., die 1999 in Texas durchgeführt wurde, beschäftigte sich mit 120 Familien, in denen eines oder mehrere Familienmitglieder an TSC erkrankt waren.

82 der 120 Familien wurden als sporadisch eingestuft (ein betroffenes Kind, keine betroffenen Eltern), 32 Familien, bei denen mehrere Familienmitglieder verschiedener Generationen an Tuberöser Sklerose litten (nachgewiesener autosomal dominanter Erbgang), und sieben Familien, die mehr als zwei betroffene Kinder hatten; die Eltern aber keinerlei Symptome zeigten.

Diese sieben Familien wurden klinisch und radiologisch auf Anzeichen einer Tuberösen Sklerose untersucht, mit dem Ergebnis, dass einzig und allein die betroffenen Kinder die Diagnosekriterien erfüllten.

Auch mittels PCR konnte man in der DNA, die aus den Lymphozyten der Eltern gewonnen wurde, keine somatische Mutation nachweisen. Die Untersuchung der Keimzellen wurde allerdings nicht durchgeführt.

Aufgrund dieses Studienergebnisses kann die Häufigkeit eines Keimbahnmosaiks mit 6% aller als sporadisch klassifizierten TSC- Patienten angenommen werden.

Da jedoch die Zahl der Teilnehmer an dieser Studie relativ gering war, und das Ergebnis nicht auf die Gesamtbevölkerung schließen lässt, geben die Autoren das Wiederholungsrisiko für weitere Kinder mit Tuberöser Sklerose mit 2-3% an, wenn bereits ein Kind von der Krankheit betroffen ist.<sup>29</sup>

---

<sup>28</sup> vgl. Rott H.D., Mayer K.: Informationsblatt: genetische Beratung und Pränataldiagnostik bei Tuberöse Sklerose Komplex (2007)

<sup>29</sup> vgl. Rose V. M., Au K.S., Pollom G., Roach S. E., Prashner H. R., Northrup H.: germ line mosaicism in tuberous sclerosis complex: how common? [American Journal of Human Genet./Vol.64, Apr; 1999]

## **4 Genetische Beratung und Pränataldiagnostik**

Da eine Prognose über den Schweregrad der Ausprägung bei den Nachkommen von Tuberöse Sklerose Patienten nicht gestellt werden kann, bietet der „Tuberöse Sklerose Verein Deutschland“ umfassende Informationen über eine genetische Beratung beziehungsweise einen Krankheitsnachweis in utero. Für Eltern, die bereits ein betroffenes Kind haben, und einen weiteren Kinderwunsch äußern, ist dies von besonderem Interesse.

Als pränataldiagnostische Verfahren kommen mitunter eine Echokardiographie des fetalen Herzens, eine molekulargenetische Untersuchung der fetalen Zellen, sowie eine Präimplantations- und Polkörperdiagnostik in Frage, auf die in dieser Arbeit noch genauer eingegangen werden wird.

### **4.1 Wiederholungsrisiken**

Da die Tuberöse Sklerose eine autosomal dominante Erkrankung ist, besteht ein Wiederholungsrisiko von 50% für die Nachkommen, wenn ein Elternteil nachweislich an Tuberöser Sklerose erkrankt ist. Bei 30% aller betroffenen Menschen erfolgte die Vererbung durch den Vater oder die Mutter. Bei den übrigen 70% ist die Erkrankung sporadisch aufgetreten und durch eine Neumutation verursacht worden.

Wenn bei beiden Elternteilen keinerlei krankheitsspezifische Symptome einer TSC vorliegen, ein Kind jedoch bereits betroffen ist, kann ein elterliches Keimbahnmosaik nicht ausgeschlossen werden. Das Erkrankungsrisiko für weitere Nachkommen liegt daher, wie zuvor beschrieben, bei 2-3%.

Bei diskreten Einzelsymptomen eines Elternteiles wird ein Mosaik des Betroffenen vermutet, dessen Ausmaß in den Keimdrüsen jedoch nicht bestimmbar ist. Das Risiko für erkrankte Kinder ist in diesem Fall nur sehr ungenau voraussagbar und liegt zwischen 5-50%.<sup>30</sup>

---

<sup>30</sup> vgl. Rott H.D., Mayer K.: Informationsblatt: genetische Beratung und Pränataldiagnostik bei Tuberöse Sklerose Komplex (2007)

## **4.2 Pränataldiagnostische Verfahren**

Um eine TSC bereits im Mutterleib diagnostizieren zu können liegen eine Reihe von diagnostischen Möglichkeiten vor:

### **4.2.1 Echokardiographie des Feten:**

Die Echokardiographie dient dem Ausschluss bzw. dem Nachweis von Rhabdomyomen des Herzens.

Diese kommen allerdings nur in etwa 50% aller TSC- Kinder vor und entstehen zumeist zwischen der 22. und 28. Schwangerschaftswoche. Ein normaler echokardiographischer Befund schließt also eine Tuberöse Sklerose nicht aus, und ist daher wenig aussagekräftig.

Wenn jedoch bei einem Feten von gesunden, nicht belasteten Eltern im Rahmen eines Vorsorgeultraschalls Tumore des Herzens nachgewiesen werden, liegt der Verdacht einer Tuberösen Sklerose nahe und sollte weitere pränataldiagnostische Maßnahmen nach sich ziehen.

### **4.2.3 Molekulargenetische Untersuchung**

Eine molekulargenetische Untersuchung kann mit fetalen Zellen aus einer Amniozentese, oder einer Chorionzottenbiopsie, die früher als die Amniozentese gemacht werden kann, durchgeführt werden. Aussagekräftig ist das Untersuchungsergebnis jedoch nur, wenn bei einem Elternteil eine Identifizierung der genetischen Mutation in einem der beiden TSC- Genen vorliegt. Eine Analyse beider Gene ohne einen Hinweis auf die Lokalisation der Mutation würde zu viel Zeit in Anspruch nehmen um einen eventuell gewünschten Schwangerschaftsabbruch noch zu ermöglichen.

Weltweit wurden bis jetzt über 650 verschiedene Mutationen nachgewiesen, wobei das TSC2 Gen mit einer Mutationshäufigkeit bis zu 75% öfter als das TSC1 Gen betroffen ist.

Mit einer Kombination mehrerer Analyseverfahren können heute bis zu 85% aller Mutationen entdeckt werden.

Als Material benötigt man 1-5ml Venenblut, aus dem anschließend leukozytäre DNA gewonnen, und mit verschiedenen Methoden auf genetische Veränderungen untersucht wird. Mittels Sequenzanalyse, die speziell für das Erfassen von

Punktmutationen dient, erkennt man bereits 80% aller Mutationen in den TSC-Genen. Deletionen können mit Hilfe einer Deletionsdiagnostik analysiert werden; und Verluste oder Rearrangierungen ganzer Gen- oder Chromosomenbereiche werden mittels molekularzytogenetischer Analyse (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) erfasst.<sup>31</sup>

#### **4.2.4 Präimplantationsdiagnostik**

Nach einer extrakorporalen Befruchtung werden die Eizellen in Kultur gehalten bis mehrere Zellteilungen abgelaufen sind. Dem Präembryo werden danach mehrere Zellen entnommen, die auf eine genetische Mutation hin untersucht werden. Wie bei der molekulargenetischen Untersuchung muss auch hier eine krankheitsverursachende Mutation eines Elternteils bekannt sein, da diese Diagnostik sonst keine Aussagekraft hat.

Implantiert werden ausschließlich Präembryonen ohne Mutation; da aber über 80% aller befruchteten Eizellen zu einem Abort führen, ist hier die Erfolgsrate als gering einzustufen.

Die Präimplantationsdiagnostik wird in Europa nur in den Niederlanden, Italien, Belgien und Schweden durchgeführt. In Österreich ist diese Untersuchung nach dem Embryonenschutzgesetz verboten.

#### **4.2.5 Polkörperdiagnostik**

Hierbei handelt es sich um eine indirekte Untersuchung der Eizelle allein, und dient somit nur zum Nachweis von defekten mütterlichen Erbanlagen. Die Polkörperdiagnostik ist eine äußerst seltene Untersuchung, und wird nur dann durchgeführt, wenn der Verdacht eines mütterlichen Gendefekts vorliegt. Väterliche Gendefekte oder Neumutationen werden hier nicht erfasst.

Es werden lediglich Zellen untersucht, die bei den Reifeteilungen der Eizelle vor der Befruchtung anfallen und nicht zur Bildung des Embryos beitragen.

Diese Untersuchung wird allerdings aufgrund ihres hohen Aufwandes nur in Einzelfällen angeboten.<sup>32</sup>

---

<sup>31</sup> vgl. Rott H.D., Mayer K.: Informationsblatt 08: „genetische Labordiagnostik bei Tuberöse Sklerose Complex“ (2007)

<sup>32</sup> vgl. Rott H.D., Mayer K.: Informationsblatt 04: genetische Beratung und Pränataldiagnostik bei Tuberöse Sklerose Komplex (2007)

## 5 Genotyp- Phänotyp- Korrelation

Obwohl ein Defekt in einem der beiden Tumorsuppressorgenen ein und dieselbe Krankheit verursacht, zeigen dennoch mehrere Studien, dass sich der Schweregrad des Krankheitsbildes je nach betroffenem Gen bis zu einem gewissen Grad unterscheiden kann.

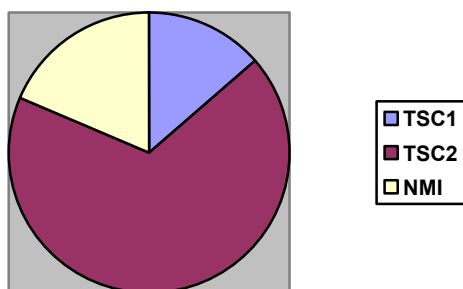
Dabora S., Jozwiak S., Franz D. et al. untersuchten die Genmutationen von 224 Patienten mit Tuberöser Sklerose hinsichtlich ihrer Genotyp- Phänotyp Korrelation und publizierten diese Studie im American Journal of Human Genetics 2001.

### 5.1 Sporadische und familiäre Mutationen

Untersucht wurden in dieser Studie unter anderem familiäre und sporadisch aufgetretene TSC1 und TSC2- Fälle aus den USA und Polen, mit einem Durchschnittsalter der Patienten von 11,5 Jahren. Man stellte dabei fest, dass in den familiären Tuberöse Sklerose- Fällen beide Gene gleich häufig betroffen waren.

In sporadisch aufgetretener TSC war das TSC2- Gen auf Chromosom 16 etwa sechsmal häufiger mutiert als das TSC1-Gen, was sich durch eine komplexere Genstruktur und die Größe des TSC2- Gens erklären lässt.

In der Population von 224 Patienten, bei denen die Tuberöse Sklerose entweder sporadisch oder familiär auftrat, konnte bei 186 eine krankheitsverursachende Mutation gefunden werden, was einem Prozentsatz von 83% entspricht. Davon hatten 28 einen Gendefekt im TSC1- Gen (12%), und 138 Patienten einen im TSC2 Gen (62%). 38 Personen mit Tuberöser Sklerose hatten trotz vorhandener Krankheitskriterien keinen identifizierbaren Gendefekt (so genannte „no mutation identified, NMI“).



Man kam zu der Erkenntnis, dass besonders Patienten mit einer nachweislich sporadischen Mutation bei der das TSC1- Gen betroffen war, eine signifikant mildere Ausprägung der Tuberösen Sklerose hatten als die Patienten mit einer sporadischen TSC2- Mutation.

Die Anfallshäufigkeit von sporadischen TSC1- Patienten war gegenüber denen mit einer nicht familiären TSC2 Mutation deutlich vermindert (96% bei TSC2 vs. 86% bei TSC1), und ebenso beobachtete man eine mentale Retardation in den TSC1 Fällen weniger häufig (46% bei TSC2 vs. 14% bei TSC1). Auch eine größere Anzahl an Tubera im Gehirn wurde bei TSC2 Patienten beobachtet.

Das Auftreten von Nierenzysten war jedoch bei den sporadischen Mutationen in beiden Genen gleich häufig zu sehen; allerdings war der Zeitpunkt des Auftretens bei den an TSC1 betroffenen Patienten ein späterer (26,3 Jahre vs. 13,8 Jahre).

Man erkannte auch ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von dermatologischen Manifestationen wie Angiofibromen oder fibrösen Stirnplaques bei sporadischen TSC2 Mutationen (40% vs. 10%)

Retinale Hamartome wurden ebenso mit einer gehäuften Frequenz bei Patienten mit einer sporadischen TSC2 Mutation beobachtet.

## ***5.2 No mutation identified***

Bei 38 der 224 Betroffenen konnte mittels PCR keine Mutation festgestellt werden. Diese, als „no mutation identified“ (=NMI) klassifizierten Patienten zeigten die leichteste Ausprägung einer Tuberösen Sklerose; beziehungsweise war die Schwere des Krankheitsbildes mit der einer TSC1 Mutation zu vergleichen.

Diese Gruppe hatte die vergleichsweise geringste Anfallsfrequenz, die kleinste Anzahl an kortikalen Tubera, subependymalen Knoten, und mentaler Retardation. Auch dermatologische Manifestationen wurden weniger häufig beobachtet.

Allerdings war der Schweregrad von Angiomyolipomen der Niere bei den NMI-Patienten ein durchaus gravierenderer als der der TSC1 Betroffenen.

### **5.3 Weitere Resultate der Genotyp-Phänotyp Korrelation**

Eine weitere Erkenntnis der Studie war, dass 138 von den insgesamt 139 Patienten mit mentaler Retardation, also 99%, auch an epileptischen Anfällen litten. Umgekehrt entwickelten auch Patienten ohne Krampfanfälle keine geistige Retardierung

Im Gegensatz dazu war die Korrelation zwischen der Anzahl der Tubera und geistiger Behinderung nicht signifikant.

Ein sehr wohl deutlicher und interessanter Zusammenhang bestand allerdings zwischen dem Vorkommen der renalen Angiomyolipome und mentaler Retardierung: der Schweregrad der geistigen Behinderung bei Patienten mit mehreren Angiomyolipomen war deutlich gesteigert verglichen mit TSC- Betroffenen ohne diese Nierenmanifestationen. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung gibt es jedoch nicht; lediglich der signifikante Zusammenhang konnte in dieser Studie veranschaulicht werden.<sup>33</sup>

### **5.4 „490 Genanalysen“**

2005 untersuchten Sancak O., Nellist M., Goedbloed M., et al. ebenfalls die Genotyp-Phänotyp Korrelation der Tuberösen Sklerose und veröffentlichten das Ergebnis im European Journal of Human Genetics.

490 Patienten mit bestätigter Tuberöser Sklerose, beziehungsweise mit dem Verdacht auf diese Erkrankung, wurden mittels DNA- Diagnostik auf Genmutationen geprüft.<sup>34</sup>

Bei 276 Patienten konnte aufgrund der ausgeprägten Symptomatik nach den Kriterien von Roach et al.<sup>35</sup> bereits eine definitive Diagnose einer Tuberösen Sklerose gestellt werden. Von den übrigen 214 waren nicht genügend Daten vorhanden, um eine TSC sicher zu diagnostizieren.

---

<sup>33</sup> vgl. Dabora S.L, Jozwiak S., Franz D.N., Roberts P.S, Nieto A., Chung J. et al.: mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs [American Journal of Human Genetics/Vol.68, Jan. 2001]

<sup>34</sup>vgl. Sancak O., Nellist M., Goedbloed M., Elfferich P., Wouters C., Maat-Kievit A. et al.: mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype- phenotype correlations and comparison of the diagnostic DNA techniques in TSC [European Journal of Human Genetics/Vol.13, June 2005]

<sup>35</sup> vgl. Roach E.S, DiMario F.J, Kandt R.S, Northrup H: Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. [Journal of Child Neurology/Vol.14, June 1999]

Auch in dieser Studie konnte bewiesen werden, dass ein Zusammenhang von Epilepsie und geistiger Retardierung besteht. Der interessante Aspekt, dass eine signifikante Verbindung zwischen Inzidenz renaler Angiomyolipome und geistiger Behinderung existiert, konnte auch hier nachgewiesen werden.

## **5.5 Geschlechtsspezifische Merkmale der TSC**

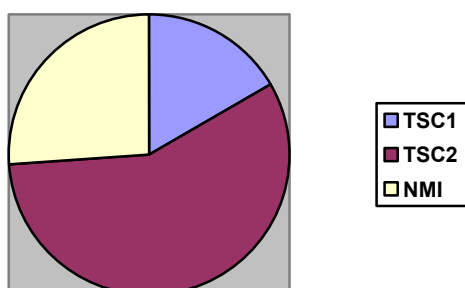
In dieser mit 490 TSC- Patienten durchgeführten Studie konnte eine völlig neue Erkenntnis gewonnen werden, da erstmals eine Geschlechterverteilung der Symptome zu erkennen war.

Zwar war die Altersverteilung, was das Auftreten der Symptome betrifft, bei Männern und Frauen dieselbe, jedoch konnte gezeigt werden, dass die Klinik bei Männern generell stärker ausgeprägt war als bei Frauen.

Mentale Retardierung, faziale Angiofibrome, retinale Phakome und gingivale Fibrome waren bei den männlichen TSC- Patienten signifikant häufiger. Außerdem bestand ein erhöhtes Risiko bei den männlichen Betroffenen, Autismus und Lerndefizite zu entwickeln.

Im Gegensatz dazu konnte die Lymphangioliomyomatose ausschließlich bei Frauen nachgewiesen werden.

Die Mutationsanalyse identifizierte 362 Mutationen bei den insgesamt 490 Patienten, was einer „mutation detection rate“ von 74% bedeutet. Davon befanden sich 280 Mutationen am TSC2- Gen, die restlichen 82 am TSC1- Gen.



Insgesamt wurden 235 unterschiedliche Mutationen nachgewiesen, von denen sich wiederum die meisten am TSC2- Gen befanden. Es stellte sich auch heraus, dass die GAP- Domäne des TSC2- Gens am häufigsten von Defekten betroffen war, die

essentiell für die intakte Tuberinfunktion und somit für die Proliferationskontrolle von Zellen ist.

Weniger komplexe Genmutationen fand man am TSC1-Gen; größere Genrearrangements und Missense Mutationen kamen so gut wie nie vor.

## **5.6 Verschiedene Mutationsarten**

Man untersuchte folgende unterschiedliche Mutationen im TSC2-Gen hinsichtlich ihrer späteren klinischen Manifestationen:

Es wurden Nonsense oder Frameshift Mutationen, die zu einer Verschiebung des Leserasters von Genen auf der DNA führen; Missense Mutationen, die sich sinnverändernd auf das spätere Genprodukt auswirken; so genannte „large abnormalities“ und Mutationen der GAP- Domäne miteinander verglichen.

Renale Veränderungen, also Angiomyolipome und Nierenzysten zeigten sich besonders häufig bei Nonsense oder Frameshift- Mutationen. Auch Eschenlaubflecken, fibröse Stirnplaques, Angiofibrome und unguale Fibrome fand man vermehrt bei dieser Art von Genveränderungen.

Im Gegensatz dazu korrelierten epileptische Anfälle und subependymale Knoten mit einer Mutation der GAP- Domäne, die besonders häufig durch eine Missense Mutation verändert war.

## **5.7 Familiär vs. sporadisch**

Als nächstes versuchte man auch hier, einen Unterschied zwischen familiärer TSC und sporadisch aufgetretenen Fällen zu finden.

Einerseits war das Alter, in dem die klinischen Manifestationen auftraten, bei familiären TSC- Patienten ein späteres, und auch die Symptomatik war weniger schwerwiegend als bei nichtfamiliärem Vorkommen. Andererseits zeigten sich hypomelanotische Flecken signifikant häufiger bei Patienten mit familiärer Belastung.

Generell konnte in dieser Studie bewiesen werden, dass Mutationen im TSC2- Gen eine schwerere klinische Ausprägung der Tuberösen Sklerose zur Folge hatte. TSC2- Mutationen, die sporadisch aufgetreten waren, hatten die schwerste klinische

Symptomatik. Dies zeigte sich besonders deutlich in der Anfallshäufigkeit und dem Auftreten von subependymalen Knoten.

Genauso wie bei Dabora S., Jozwiak S., Franz D. et al. stellte man fest, dass geistige Behinderung, renale Angiomyolipome und Nierenzysten weniger häufig in einer de novo TSC1 Mutation vorkamen, als bei TSC2.

Auch in dieser Studie war es bei 27 Patienten nicht möglich, eine krankheitsverursachende Mutation zu identifizieren. Bei dieser Population von Patienten waren auch die Symptome am wenigsten stark ausgeprägt; geistige Behinderung, epileptische Anfälle, Eschenlaubflecken und fibröse Stirnplaques wurden signifikant weniger gehäuft beobachtet, als bei nachgewiesenen Gendefekten.

Verglichen mit den TSC1- Mutationen bemerkte man jedoch ein vermehrtes Auftreten von renalen Angiomyolipomen und Nierenzysten in der „no mutation identified“ Gruppe.<sup>36</sup>

Aufgrund dieser Studien kann daher eine, wenn auch begrenzte, Prognose darüber gemacht werden, wie schwer in etwa die klinische Ausprägung bei einer neu diagnostizierten Tuberösen Sklerose sein kann, wenn die Mutation identifiziert wurde. Daher ist es sinnvoll, Betroffene auf die krankheitsauslösende Genmutation zu untersuchen.

---

<sup>36</sup>vgl. Sancak O., Nellist M., Goedbloed M., Elfferich P., Wouters C., Maat-Kievit A. et.al.: mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype- phenotype correlations and comparison of the diagnostic DNA techniques in TSC [European Journal of Human Genetics/Vol.13, June 2005]

## 6 Zentralnervöse Störungen

### 6.1 Epileptische Anfälle

Epilepsie ist eines der häufigsten Symptome der Tuberösen Sklerose.

Nahezu 80-90% aller TSC- Patienten entwickeln diese im Laufe ihres Lebens. Daher nimmt die Behandlung der Epilepsie auch den höchsten Stellenwert bei der Therapie der Tuberösen Sklerose ein.

Der Beginn epileptischer Anfälle äußert sich typischerweise bereits in der frühen Kindheit, wenn die Hirnreifung noch nicht abgeschlossen ist. Meist treten sie sogar noch vor Ende des ersten Lebensjahres auf.

Eltern beobachten in dieser Phase oftmals eine Stagnation der Entwicklung ihres Kindes, in manchen Fällen sogar eine Entwicklungsregression, die mit dem Beginn des Auftretens von epileptischen Krämpfen korreliert.

Die Inzidenz zur Entwicklung einer Epilepsie bei Kindern mit Tuberöser Sklerose liegt bei etwa einem Drittel. Im Gegensatz dazu treten bei rund 5% der Gesamtbevölkerung im Laufe ihres Lebens epileptische Anfälle auf.

Wiederum wird bei 25% aller infantilen Spasmen sekundär die Diagnose einer Tuberösen Sklerose gestellt.

Beinahe alle Anfallstypen können im Rahmen einer Tuberösen Sklerose beobachtet werden: tonische, tonisch- klonische, atonische, myoklonische Anfälle, atypische Absencen, partielle und komplex partielle Anfälle wurden in der Literatur beschrieben, wogegen klassische Absencen bei Tuberöse Sklerose Patienten nicht beschrieben wurden.<sup>37</sup>

Im Säuglingsalter handelt es sich bei den epileptischen Anfällen um so genannte BNS- Krämpfe, die heute auch unter dem Begriff „West Syndrom“ bezeichnet werden.<sup>38</sup>

---

<sup>37</sup> vgl. Thiele E.A.: managing epilepsy in tuberous sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, Sept. 2004]

<sup>38</sup> vgl. Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag) S.55-58

## 6.2 Neuroanatomische Gegebenheiten bei TSC-Epilepsie

Generell kann man die verschiedenen Gehirnmanifestationen der Tuberösen Sklerose in supra- und intratentorielle Läsionen einteilen.

Der Großteil ist supratentoriell zu finden. Bei den meisten Veränderungen handelt es sich um kortikale Tubera, subependymale Knoten und Riesenzellastrozytome.

Kortikale Tubera variieren in ihrer Größe, treten zumeist in der Übergangszone von der grauen zur weißen Substanz auf, und können auch multipel vorhanden sein. Es handelt sich um derbe Höcker, die auf der gesamten Hirnoberfläche vorhanden sind, und der Tuberösen Sklerose ihren eigentlichen Namen geben. Mehr als 80% aller TSC- Patienten weisen diese Art der zerebralen Veränderungen auf, die sich vorwiegend frontal und parietal manifestieren.

Selten, aber doch können sich kortikale Tubera in zystische Läsionen umwandeln, was jedoch kein erhöhtes Malignitätsrisiko mit sich bringt. Häufiger entsteht jedoch eine Kalzifizierung dieser Läsionen, die mittels T2-gewichtetem MRT gut dargestellt werden können, und mitunter ausschlaggebend für die Diagnose einer TSC sind.

Die Tubera der Hirnrinde sind größtenteils für das Entstehen epileptischer Anfälle verantwortlich. Außerdem wurde festgestellt, dass ein Zusammenhang zwischen Größe der Tubera, deren Anzahl, und die spätere kognitive Entwicklung der Patienten besteht.<sup>39</sup>

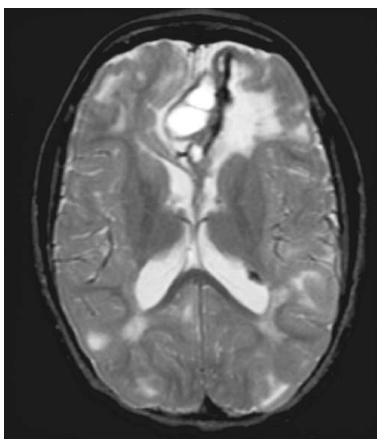


Abb.3  
MRT von zystisch degenerierten kortikalen Tubera

<sup>39</sup> vgl. Francis J., DiMario JR: brain abnormalities in Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, Sept. 2004]

Subependymale Knoten manifestieren sich entlang der Ventrikelwände, vor allem in den beiden Seitenventrikeln. Sie treten als kleine Vorwölbungen in den Liquorraum in Erscheinung, und können ebenfalls Verkalkungen aufweisen. Bei mehr als 80% aller Patienten mit Tuberöser Sklerose sind diese Läsionen vorhanden und gelten als krankheitsbeweisend für eine TSC.

Eine weitere Prädilektionsstelle stellt das Foramen Monroi dar, das zwischen drittem und viertem Ventrikel lokalisiert ist. Hier kann es zu einer Liquorabflussstörung mit konsekutivem Hydrozephalus kommen, der operativ mittels einer Liquordrainage behoben werden muss.

Subependymale Knoten gelten nicht als epileptogen.<sup>40</sup>

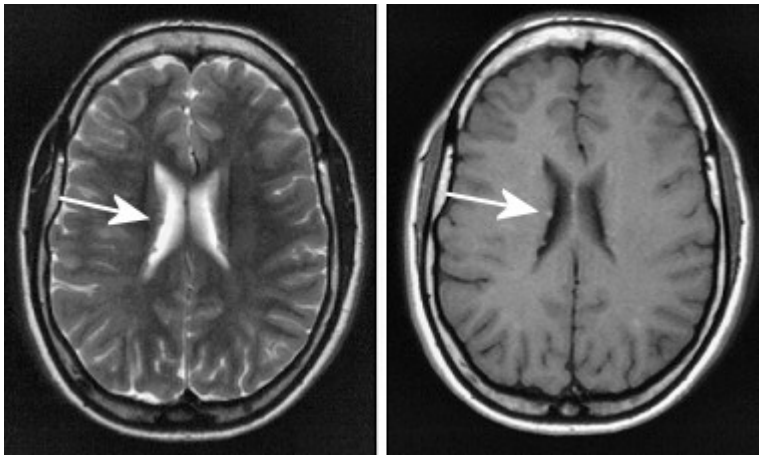


Abb.4

Links: T2-gewichtetes MRT mit subependymalen Knoten bei TSC;  
Rechts: T1- gewichtete Sequenz

Als Riesenzellastrozytome, die ihren Namen wegen ihrer typischen Histologie erhalten haben, werden große, um das Foramen Monroi lokalisierte Läsionen bezeichnet. Sie sind bei etwa 10-15% der TSC- Patienten vorhanden und zeigen ein stetiges, jedoch langsames Wachstum. Typischerweise erkennt man sie mittels MRT am Ende der ersten Lebensdekade.

Auch die Gegend um den Hypothalamus kann betroffen sein, was zur Folge hat, dass die Obstruktion dieser Struktur zu endokrinologischen Störungen führt.<sup>41</sup>

Histologisch besteht ein Riesenzellastrozytom aus Astrozyten und die für diesen Tumor typischen, großen Neuralzellen, die eine sichere Diagnosestellung mittels Histologie ermöglichen. Abzugrenzen ist er vom schnell wachsenden, solitären

<sup>40</sup> Vgl. Francis J., DiMario JR: brain abnormalities in Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurol./Vol.19, Sept. 2004]

<sup>41</sup> Vgl. Francis J., DiMario JR: brain abnormalities in Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurol./Vol.19, Sept. 2004]

Astrozytom, das als maligner Hirntumor eingestuft wird. Daher ist hier im Zweifelsfall eine neurochirurgische Intervention mit histologischer Abklärung angezeigt, um eine sichere Diagnose stellen zu können.<sup>42</sup>

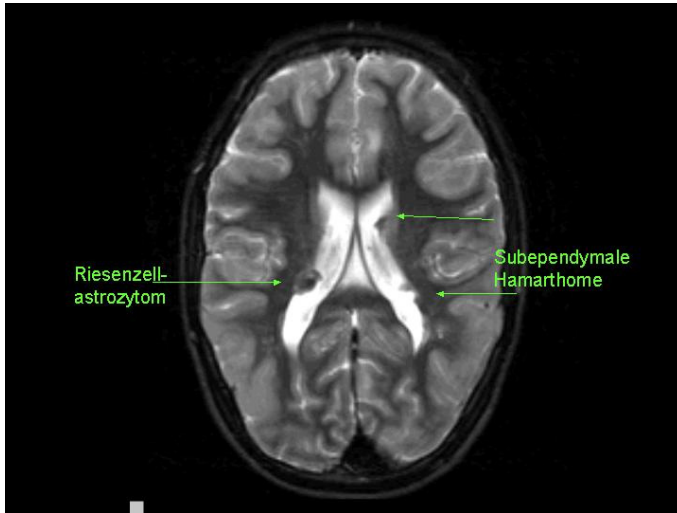


Abb.5  
Riesenzellastrozytom im rechten Seitenventrikel sowie mehrere subependymale Hamartome

Mittels Neuroimaging, der Darstellung des Gehirns in seiner Morphologie und Funktion mittels MRT, CT oder PET, können auch noch andere Abnormitäten dargestellt werden, die im Rahmen der Tuberösen Sklerose auftreten.

So genannte „White matter lesions“ werden in 20-30% der TSC- Patienten gefunden. Diese entstehen während der Embryonalentwicklung durch eine abnormale Wanderung der Nervenzellen, die von subependymalen Knoten ausgehen, und bis zum Cortex reichen können. Sie hinterlassen in der weißen Substanz „Inseln“ aus Nervenzellen.

Allerdings entstehen White matter lesions auch bei anderen Erkrankungen wie bei Hypertonie, nach lakunären Infarkten oder bei Multipler Sklerose.<sup>43</sup>

<sup>42</sup> vgl. Rott H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag) S.52

<sup>43</sup> vgl. Francis J., DiMario JR: brain abnormalities in Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurol./Vol.19, Sept. 2004]

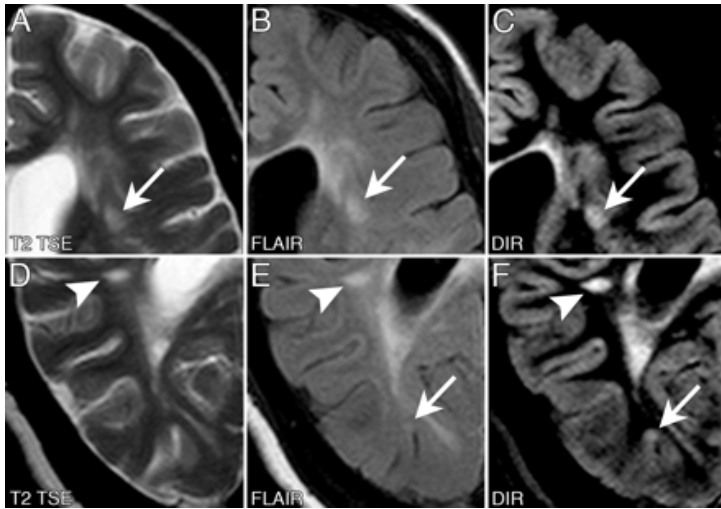


Abb.6

Mehrere white Matter lesions bei einer 40-jährigen Frau mit MS

In der Literatur wurde bei einigen TSC- Fällen auch eine Corpus Callosum- Agenesie beobachtet. Allerdings handelte es sich nicht um ein völliges Fehlen dieses Gehirnteiles, sondern lediglich um eine unvollständige Anlage.

Kortikale Dysplasien mit abnormalen Strukturen der Gyri wurden ebenfalls beschrieben. Diese beiden Abnormitäten sind allerdings keine Ursache für die Entstehung von epileptischen Anfällen.<sup>44</sup>

Man führt die Entwicklung einer TSC- Epilepsie vor allem auf das Vorhandensein von Tubera der Hirnrinde zurück. Diese bestehen aus dysplastischen Neuronen, Riesen-, und Gliazellen, von denen vermutet wird, dass sie eine abnorme Funktion der GABA Rezeptoren besitzen. Diese Transmembranproteine sind im Zentralnervensystem unter anderem an der Kontrolle der Motorik und am Schlaf beteiligt, indem sie inhibitorisch auf die elektrische Entladung von Nervenzellen wirken.

Bei einem Defekt kommt es zu einer unkontrollierten Entladung elektrischer Impulse und konsekutiv zu epileptischen Anfällen.

Die Tubera der Hirnrinde, die als Foci für Anfälle dienen, besitzen besonders viele solche defekten GABA- Rezeptoren, wobei das epileptogene Potential der einzelnen Läsionen variiert.<sup>45</sup>

<sup>44</sup> vgl. Inoe Y., Murata R.: CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis [Brain and Development/Vol.20, June 1998]

<sup>45</sup> vgl. Connolly M., Henderson G., Steinbock P.: tuberous sclerosis complex: a review of the management of epilepsy with emphasis on surgical aspects [Childs Nerv Syst./Vol.22, August 2006]

Der Grund, warum manche Tubera weniger anfallsauslösend wirken als andere, ist nach wie vor Thema wissenschaftlicher Studien.

Es steht jedoch fest, dass die Anzahl kortikaler Tubera mit der Schwere der Epilepsie und dem intellektuellen Defizit bei Tuberöse Sklerose Patienten korreliert.<sup>46</sup>

Außerdem beobachtete Curatolo et al. einen Zusammenhang zwischen Alter des Erstauftretens einer Epilepsie und der Lokalisation beziehungsweise Größe der kortikalen Tubera.<sup>47</sup>

---

<sup>46</sup> vgl. Goodman M, Lamm SH, Enge A, Shepherd CW, Houser OW, Gomez MR: Cortical tuber count: a bio marker indicating neurologic severity of Tuberous sclerosis complex [Journal of Child Neurol./Vol.12, Feb.1997]

<sup>47</sup> vgl. Curatolo P, Cusmai R, Cortesi F, Chiron C, Jambaque I, Dulac O.: Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis. [Dev. Med. Child Neurol./Vol.33, August 1991]

### **6.3 Medikamentöse Epilepsiebehandlung**

Therapie der Wahl bei Epilepsie im Rahmen der Tuberösen Sklerose sind in erster Linie Antiepileptika. Studien zur Folge hat besonders die Therapie mit Sabril®, das den Wirkstoff Vigabatrin enthält, ein gutes Outcome bei der Epilepsiebehandlung. Dieser ist in seiner chemischen Struktur ähnlich der des Neurotransmitters GABA und hemmt die GABA- Transaminase, die für dessen Abbau zuständig ist. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung der GABA- Konzentration und zur Verhinderung unkontrollierter Nervenimpulsentladungen.

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils, das unter anderem Gesichtsfeldausfälle durch ophthalmologische Toxizität beinhaltet, wird dieses Medikament jedoch nur in Europa eingesetzt.<sup>48</sup>

Auch ältere Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Benzodiazepine werden nach wie vor zur Epilepsiebehandlung bei Tuberöser Sklerose angewandt.

Von den neueren Antiepileptika sind Topiramat, Lamotrigin, Oxcarbazepin und Levetiracetam häufig in Verwendung.

Leider gibt es einen großen Anteil an therapieresistenten Epilepsien, die auch bei Kombination mehrerer Antiepileptika keine Anfallsfreiheit erreichen. Auf Grund dessen vermutet man eine Pharmakoresistenz, deren Mechanismus auf der Existenz von so genannten „multidrug resistance transporters (MDR1) in einigen kortikalen Tubera beruht.“<sup>49</sup>

Die bisher neueste Therapieoption, die bis dato Thema vieler wissenschaftlicher Studien ist, stellt die Behandlung mit Rapamycin dar, das auch unter dem Namen Sirolimus bekannt ist.

Dabei handelt es sich nicht um ein Antiepileptikum, sondern um ein Makrolidantibiotikum, das aus dem Bakterium „Streptomyces hygroscopicus“ gewonnen wird. Sirolimus wird in der Medizin vor allem zur Immunsuppression nach

---

<sup>48</sup> vgl. Thiel E.A.: managing epilepsy in tuberous sclerosis complex [Journal of Child Neurol./Vol.19, Sept. 2004]

<sup>49</sup> vgl. Lazarowski A, Lubieniecki F, Camarero S., Pomata H., Bartuluchi M., Sevlever G., Taratuto A.L.: Multidrug resistance proteins in tuberous sclerosis and refractory epilepsy.[Pediatr Neurol./Vol.30, Feb. 2004]

Organtransplantationen eingesetzt, um eine Abstoßung zu verhindern. Im Zellplasma bildet es zusammen mit dem mammalian target of rapamycin (mTOR) einen Komplex, was zur Folge hat, dass der dysregulierte Pathway mit dem bei der Tuberösen Sklerose nachfolgenden, unkontrollierten Zellwachstum wieder „normalisiert“ wird.

MTor wird durch Rapamycin gehemmt, und somit die Zellproliferation gebremst.

Eine orale Therapie mit Rapamycin kann, Studien zufolge, sogar eine Regression der TSC- assoziierten Astrozytome hervorrufen.

Franz, Tudor et al. publizierten 2006 eine Studie, in der fünf TSC- Patienten mit Astrozytomen mit Rapamycin in einer für die Immunsuppression standardisierten Dosierung (5-15ng Serumspiegel), behandelt wurden.

Die Therapiedauer betrug bis zu 20 Monate, und es zeigte sich bei allen fünf Patienten eine Tumorregression.<sup>50</sup>

Weiters kann Rapamycin zur Behandlung einer Lymphangioliomyomatose dienen<sup>51</sup>, und auch die Therapie renaler Angiomyolipome bei einem 19jährigen TSC- Patienten mit Rapamycin war erfolgreich.<sup>52</sup>

Für die Zukunft würde eine pränatale Therapie mit Rapamycin bei Kindern mit TSC eine wesentliche Verbesserung der Entwicklung und eine mildere Verlaufsform der TSC bedeuten, wie es beispielsweise bei der Phenylketonurie bereits der Fall ist.<sup>53</sup>

Eine kaum angewandte, jedoch weitere Möglichkeit der konservativen Epilepsitherapie besteht in der Einhaltung einer ketogenen Diät.

Normalerweise bezieht der Körper seine Energie aus Kohlenhydraten um den Blutzuckerspiegel aufrecht zu erhalten. Diese werden in Glucose umgewandelt und dienen auch zur Energieversorgung des Gehirns.

Bei der ketogenen Diät besteht die Nahrung fast ausschließlich aus Fetten, die als alternative Energiequelle in Ketonkörper umgewandelt werden, und so der

---

<sup>50</sup> vgl. Franz DN, Leonard J, Tudor C, Chuck G, Care M, Sethuraman G, et al.: Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. [Ann Neurol, March 2006]

<sup>51</sup> vgl. Steagall WK, Taveira-DaSilva AM, Moss J.: Clinical and molecular insights into lymphangioliomyomatosis. [Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis./Vol.22, Dec. 2005]

<sup>52</sup> vgl. Wienecke R, Fackler I, Lisenmaier U, Mayer K, Licht T, Kretzler M. Antitumoral activity of rapamycin in renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. [American Journal of Kidney Diseases/Vol.48, Sept. 2006]

<sup>53</sup> vgl. Schwartz R. A., Fernandez G., Kotulska K., Józwiak S.: tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management [American Academy of Dermatology, August 2007]

Stoffwechsel des Fastens imitiert wird. Somit wird auch das Gehirn mit Keton anstatt von Glucose versorgt.

Obwohl die positive Wirkungsweise auf das Anfallsgeschehen in mehreren Studien nachgewiesen wurde, ist der Mechanismus nicht vollständig geklärt. Außerdem kann diese Form der Diät nur unter diätologischer Aufsicht und nur nach Ausschluss von etwaigen Gegenanzeigen durchgeführt werden.

Erste Erfolge sind erst nach zirka 8 Wochen unter strengem Einhalten des Ernährungsplans zu verzeichnen.<sup>54 55</sup>

## **6.4 Epilepsiechirurgie**

Da bei einem Großteil der Patienten mit Tuberöser Sklerose mehrere Tubera in beiden Hemisphären der Hirnrinde als Foci für Anfälle dienen, und kein einzelner Herd als Anfallsauslöser identifizierbar ist, ist die chirurgische Intervention bei TSC zumeist sehr schwierig und nur selten sinnvoll.

Wenn allerdings nach gründlicher Evaluierung ein anfallsauslösender Focus identifiziert und anschließend erfolgreich entfernt werden kann, ist die Chance auf eine postoperative Anfallsfreiheit groß.

Diese Evaluierung besteht aus einem Video-EEG, MRI, neuropsychologischen Tests, iktalem und interiktalem SPECT (single photon emission computed tomography), PET (Positronenemissionstomographie) und FDG-PET, die einen erhöhten Zuckerstoffwechsel während des Anfalls zeigt, und so die Bestimmung der genauen Lokalisation anfallsauslösender Tubera ermöglicht.

Auch wenn in vielen Fällen mehrere Tubera vorliegen, besteht die Chance, dass nur ein einziger ein epileptogenes Potential besitzt.

Bei der restriktiven Chirurgie strebt man die vollständige Entfernung des anfallsauslösenden Focus und des umliegenden epileptogenen Gewebes an.

---

<sup>54</sup> vgl. Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag S.57)

<sup>55</sup> vgl. Thiel E.A.: managing epilepsy in tuberous sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, Sept. 2004]

Öfters zeigen sich diese Areale makroskopisch blasser als das benachbarte Hirngewebe, und der betroffene Gyrus erscheint aufgetrieben.

Mit Hilfe eines intraoperativen Ultraschalls, der die Tubera als echogene Läsionen darstellt, und mittels rahmenloser Stereotaxie, können während der Operation die epileptogenen Regionen mit dem zuvor angefertigten MR verglichen werden. Dadurch wird eine genauere Entfernung der Foci vom gesunden Hirngewebe garantiert.

Regionen des Gehirns, die beispielsweise für Sprache, Motorik und Sensorik zuständig sind, sollten wenn möglich ganz besonders geschont werden, um nachfolgende Schäden zu vermeiden.

Ebenfalls schwierig gestaltet sich die Operation, wenn die Tubera eine umfassende Gefäßversorgung besitzen und die Gefahr einer Blutung besteht.

## **6.5 Corpus Callosotomie**

Eine Ultima Ratio ist die Callosotomie, die chirurgische Durchtrennung des Corpus Callosum, der beide Hirnhälften miteinander verbindet. Hierbei soll verhindert werden, dass sich epileptische Anfälle von einer Gehirnhälfte auf die andere ausbreiten. Dies bringt eine Verminderung der Anfallsstärke, da die Krampfanfälle zwar gleich oft auftreten, sich aber kaum mehr generalisieren. So wird beispielsweise die Sturzgefahr verringert.

Die Trennung der beiden Gehirnhälften bewirkt allerdings bei den Patienten ein so genanntes „split brain“ Syndrom.

Dieses äußert sich darin, dass Dinge, die im linken Gesichtsfeld, also in der rechten Hälfte der Netzhaut, gesehen werden, nicht benannt, sondern nur beschrieben werden können.

Umgekehrt können Gegenstände, die im rechten Gesichtsfeld auftauchen nur benannt und nicht beschrieben werden. Der Grund dafür ist, dass sich das Sprachzentrum zumeist in der linken Hemisphäre befindet, die Objektbeschreibung allerdings in der rechten Hirnhälfte lokalisiert ist.<sup>56</sup>

---

<sup>56</sup> vgl. <http://de.wikipedia.org/wiki/Callosotomie>

## **6.6 Vagusnervstimulation**

Eine weitere operative Maßnahme zur Verbesserung der Anfallsfrequenz ist die Vagusnervstimulation (VNS).

Hierbei wird der Nervus vagus mit einer Elektrode umwickelt und der elektrische Impuls auf den Nerv übertragen. Dabei handelt es sich um einen Impulsgenerator („Schrittmacher“) in einem Titangehäuse, der in Vollnarkose unter den Brustmuskel implantiert wird.

Von dort aus wird ein dünnes Kabel bis zum Hals vorgeschoben und anschließend der Nerv damit umwickelt.<sup>57</sup>

Die FDA (American Food and Drug Administration) empfiehlt generell für Epilepsiepatienten als Mindestalter für den Eingriff das vollendete 12. Lebensjahr in Kombination mit unbehandelbaren epileptischen Anfällen.

Für den Einsatz der VNS bei Tuberöser Sklerose gibt es allerdings kaum veröffentlichte Studien; Parain et al. untersuchte 2001 die Effektivität hinsichtlich Anfallsfreiheit durch die Vagus Nerv Stimulation bei TSC- Patienten.

Die Population der teilnehmenden Patienten war allerdings eine nur sehr kleine, die lediglich aus 10 Patienten bestand. Jedoch zeigte sich bei 9 Patienten eine mehr als 50%ige Besserung der Anfallshäufigkeit, bei fünf Patienten besserten sich die Anfälle sogar um 90%.

Daher geht man davon aus, dass die Vagus Nerv Stimulation eine weitere mögliche Therapieoption bei Tuberöser Sklerose darstellt. Das Outcome ist allerdings ein weniger gutes als das der resektiven Epilepsiechirurgie und die Indikation der Vagusnervstimulation sollte anderen Krankheiten vorbehalten sein.<sup>58</sup>

## **6.7 Diskussion**

Epilepsie im Säuglingsalter gilt generell als eine der schwerwiegendsten Komplikationen der Tuberösen Sklerose, da sie Auswirkungen auf die geistige Entwicklung des Betroffenen hat. Generell leiden fast 80- 90% aller TSC- Patienten im Laufe ihres Lebens an epileptischen Anfällen.

---

<sup>57</sup> vgl. <http://www.meduni-graz.at/neurologie/epilepsie/vagusstimulation.html>

<sup>58</sup> vgl. Parain D, Penniello MJ, Berquen P, et al: Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. [Journal of Pediatr. Neurol./Vol.25, Sept. 2001]

Obwohl die Entstehung der Epilepsie weitgehend geklärt ist, bleiben jedoch noch einige Fragen offen:

Warum erreichen einige Patienten eine Anfallsfreiheit, wogegen andere Betroffene selbst unter mehrfacher medikamentöser Therapie immer noch unter epileptischen Anfällen leiden?

Des Weiteren ist unklar, warum manche Tubera ein höheres epileptogenes Potential aufweisen als andere. Selbst bei Vorkommen multipler Läsionen kann es der Fall sein, dass nur einer davon als krampfauslösend gilt.

In seltenen Fällen werden sogar beim Auftreten vieler Tubera keinerlei epileptische Anfälle beschrieben.

Es stellt sich daher die Frage, ob es daher vielleicht Risikofaktoren gibt, die die Entwicklung einer Epilepsie begünstigen können?

Generell gilt es zu sagen, dass es wahrscheinlich nicht nur einen Entstehungsmechanismus der epileptischen Anfälle beim Krankheitsbild der Tuberosen Sklerose gibt, und dieser mit großer Wahrscheinlichkeit nicht nur mit dem Vorhandensein kortikaler Tubera in Zusammenhang steht.<sup>59</sup>

---

<sup>59</sup> vgl. Thiele E.A.: managing epilepsy in tuberous sclerosis complex [Journal of Child Neurology Nr.19, Sept. 2004]

## 7 Mentale Entwicklung und psychische Auffälligkeiten

Epileptische Anfälle im frühen Kindes- und Säuglingsalter werden oft als schlechte Prognose hinsichtlich der späteren geistigen Entwicklung gewertet.

Daher ist es besonders wichtig, bereits im Kleinkindesalter eine Anfallsfreiheit zu erreichen, was allerdings oft nicht möglich ist.<sup>60</sup>

Vor allem beeinträchtigen BNS- Krämpfe, die in Serien auftreten, die intellektuelle Entwicklung.

Eine geistige Behinderung tritt bei einem Teil der TSC- Patienten auf, wobei sich diese sehr unterschiedlich präsentieren kann.

Bei etwa zwei Drittel der Betroffenen wird die Intelligenz als annähernd normal bis leicht vermindert beschrieben; der IQ reicht hier von 20 bis 130.

Die übrigen 30% haben eine starke mentale Beeinträchtigung mit einem Intelligenzquotienten unter 20, was einer geistigen Behinderung entspricht.

Kinder, die von Geburt an an einer schweren Behinderung leiden, zeigen auch im Laufe ihrer Entwicklung nur sehr wenige Fortschritte. In manchen Fällen kann es auch zu einem Entwicklungsstopp kommen.

Trotzdem findet beim Großteil aller Kinder, die an Tuberöser Sklerose leiden, eine Weiterentwicklung statt. Eine professionelle Förderung der Betroffenen kann diese Weiterentwicklung weiter positiv beeinflussen.<sup>61</sup>

Auch andere psychische Auffälligkeiten finden sich bei 10-20% aller Tuberöse Sklerose Patienten. Diese reichen von Hyperaktivität über Konzentrationsschwäche bis hin zur Autoaggression. Häufig, aber nicht immer, gehen diese Verhaltensauffälligkeiten mit dem Vorhandensein epileptischer Anfälle einher.

Die mitunter am meisten beobachtete Verhaltensabnormalität ist der Autismus.<sup>62</sup>

Kinder, die im Rahmen der Tuberösen Sklerose an einer geistigen Behinderung leiden, haben ein höheres Risiko, eine Verhaltensstörung zu entwickeln als jene mit

---

<sup>60</sup> vgl. Connolly M., Henderson G., Steinbok P.: tuberous sclerosis complex: a review of the management of epilepsy with emphasis on surgical aspects. [Childs Nerv Syst./Vol.8, August 2006]

<sup>61</sup> vgl. Prather P., de Vries Petrus: behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, April 2004]

<sup>62</sup> vgl. Rott H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag) S.59-61

normaler Intelligenz. Dies beschreiben Prather und de Vries in ihrem 2004 im Journal of Child Neurology publizierten Artikel:

Mehr als 60-70% aller Kinder mit einer intellektuellen Einschränkung leiden zusätzlich an einer Verhaltensauffälligkeit, wogegen dies nur etwa bei 20-30% der Kinder mit Tuberöser Sklerose ohne geistige Behinderung der Fall ist. Vergleichsweise dazu zeigen generell nur 5-10% aller Kinder eine Verhaltensstörung.<sup>63</sup>

## **7.1 autistische Verhaltensweisen**

Von der Definition her ist der Autismus eine tiefgreifenden Entwicklungsstörung, die sich in der Schwierigkeit zwischenmenschliche Kontakte führen zu können, äußert.

Das gemeinsame Auftreten von Autismus und Tuberöser Sklerose wurde bereits vor 50 Jahren beschrieben. In der Normalbevölkerung liegt die Prävalenz einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung bei 0,1-1%.

Als Ursache nimmt man eine unspezifische Störung der Gehirnfunktion an, die mitunter auch durch die Lokalisation der Tubera, der Anfallshäufigkeit und deren Effekt auf die geistige Entwicklung beeinflusst wird.<sup>64</sup>

Ein Autismus liegt in der Regel von der Geburt an vor und die Betroffenen haben grundlegende Unterschiede in der Verarbeitung von Sinneseindrücken, der Art der Wahrnehmung und der Intelligenzentwicklung.

Etwa 25% aller TSC- Patienten leiden an frühkindlichem, oder atypischen Autismus, der sich durch z. B. dem Ausbleiben einer Lächelreaktion äußert.

Weiters scheint auch das Interesse am sozialen Umfeld zu fehlen und die Sprachentwicklung ist vermindert oder fehlt zur Gänze. Viele Eltern leiden unter der scheinbaren Gleichgültigkeit ihres Kindes.

Zusammen mit dem atypischen Autismus und dem Asperger- Syndrom liegt der Prozentsatz der an Autismus betroffenen Tuberöse- Sklerose- Patienten wie bereits erwähnt, bei bis zu über 25%.<sup>65</sup>

---

<sup>63</sup> vgl. Prather P., de Vries Petrus: behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, April 2004]

<sup>64</sup> vgl. Wiznitzer M.: autism and tuberous sclerosis [Journal of Child Neurol./Vol.19, April 2004]

## **7.2 Andere psychische Auffälligkeiten**

Während der Pubertät bis hin ins Erwachsenenalter können sich bei TSC- Patienten schwere affektive Störungen wie Depression oder Angststörungen manifestieren. Auch Schizophrenie, Schlafstörungen, Autoaggression, oder Manie werden bei einem Teil der Patienten beobachtet.

Laut Lishman besteht sogar ein Zusammenhang zwischen Temporallappenepilepsie und der Entwicklung einer Psychose.<sup>66</sup>

Auch wenn die Intelligenz bei Tuberöse Sklerose Patienten normal entwickelt ist, besteht dennoch ein signifikant höheres Risiko, eine psychische Erkrankung zu entwickeln, als bei der Normalbevölkerung. Dabei stehen die Diagnosen Autismus und ADHS (Aufmerksamkeitsdefizithyperaktivitätssyndrom) im Kindesalter im Vordergrund; Depression und Angststörungen manifestieren sich zumeist erst in der Adoleszenz.<sup>67</sup>

Auch eine Lernschwäche wird bei Kindern mit Tuberöser Sklerose vermehrt beobachtet. Betroffene Kinder haben bei hinreichender Intelligenz im Vergleich mit Gleichaltrigen Defizite beim Schreiben, Lesen oder Rechnen. Etwa 2-20% aller Schulkinder in der Normalbevölkerung sind davon betroffen; bei TSC- Patienten ist dieser Prozentsatz signifikant höher. Obwohl es keine relevanten Studien dazu gibt, zeigt die klinische Erfahrung der Neuropädiater eine sehr hohe Rate an Lernschwächen im Rahmen dieses Krankheitsbildes- auch wenn die Intelligenz normal ausgebildet ist.<sup>68</sup>

---

<sup>65</sup> vgl. Waltereit R.: Informationsblatt Nr.11 „Autismus bei Tuberöser Sklerose“ (2006)

<sup>66</sup> vgl. Lishman WA: organic psychiatry [3rd Oxford Blackwell Science, 1998]

<sup>67</sup> vgl. Prather P., de Vries Petrus: behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, April 2004]

<sup>68</sup> vgl. Prather P., de Vries Petrus: behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, April 2004]

### **7.3 Multidisziplinäre Intervention**

Um eine möglichst gute intellektuelle Entwicklung der Persönlichkeit der betroffenen Kinder zu gewährleisten, ist es nötig, an mehreren Punkten anzusetzen.

Eine Frühförderung mit einer Sprach- oder Ergotherapie; einer Psychotherapie bei Verhaltensauffälligkeiten, oder einer medikamentösen Behandlung beim Auftreten epileptischer Anfälle gehören zum Therapieplan der Tuberösen Sklerose.

Es ist sehr wichtig, die Kinder von Klein auf individuell zu fördern.

Bei einigen ist der regelmäßige Besuch beim Psychiater, Psychologen oder Neurologen erforderlich; und besonders bei lernschwachen Kindern oder Patienten mit ADHS können hier große Erfolge verzeichnet werden.<sup>69</sup>

---

<sup>69</sup> vgl. Prather P., de Vries Petrus: behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex [Journal of Child Neurology 19, April 2004]

## 8 Nicht neurologische Manifestationen der Tuberösen Sklerose

David Neal Franz beschreibt in seinem 2004 im Journal of Child Neurology veröffentlichten Artikel die häufigsten Symptome der Tuberösen Sklerose, die nicht mit neurologischen Komplikationen assoziiert sind und sich oft erst im Erwachsenenalter präsentieren. Die ausschlaggebenden Symptome, die auch zur Diagnose einer Tuberösen Sklerose dienen, werden im Folgenden noch einmal zusammengefasst.

### 8.1 Renale Manifestationen

Nach den neurologischen Komplikationen sind renale Läsionen am häufigsten für Morbidität und Mortalität verantwortlich. In bis zu 80% aller TSC- Patienten sind renale Angiomyolipome vorhanden. Diese bestehen, wie der Name sagt, aus Gefäßen (Angio), Muskel (Myo)- und Fettzellen (Lipos), und können auch in anderen Organen auftreten, wie beispielsweise in Leber, Pankreas und in seltenen Fällen auch im lymphatischen Gewebe. Die extrarenalen Angiomyolipome verursachen jedoch in der Regel keine klinischen Symptome und neigen auch selten zu Blutungen.



Abb.7  
Bilaterale diffuse infiltrierende Angiomyolipome, die durch einen Pneumothorax aufgrund einer Lymphangiomyomatose zufällig entdeckt wurden. Der Patient hat eine normale Nierenfunktion.

Renale Angiomyolipome sind sehr häufig mit der Diagnose einer Tuberösen Sklerose vergesellschaftet. Der Zufallsbefund einer solchen Läsion sollte immer Anlass dazu geben, nach weiteren Symptomen dieses Krankheitsbildes zu suchen.

Meist sind renale Angiomyolipome bilateral zu finden, und bei Männern und Frauen gleich häufig vorhanden. Typischerweise treten sie bereits im Kindes- und Jugend- oder frühem Erwachsenenalter auf.

Diese Art von Tumoren entsteht aus einer Vorläuferzelle des renalen Gewebes, das bereits eine Mutation durchschritten hat. Durch eine zweite, zufällige Mutation des gesunden Allels kommt es zur Ausbildung der Tumorzelle, deren genetische Information an die Tochterzellen weitergegeben wird. Sie können an jeder Stelle des Organs gefunden werden und treten zumeist multipel auf. Bei Läsionen, die größer als 6cm sind, besteht die Gefahr einer retroperitonealen Blutung, auch Wunderlich-Syndrom genannt. Diese kann lebensbedrohlich sein. Weitere Komplikationen äußern sich in einer Hypertension und chronischen Niereninsuffizienz.

Wenn im Ultraschall ein Angiomyolipom entdeckt wird, hängt die Vorgehensweise von der Größe, der Lokalisation und der Anzahl ab. Bei einer einzelnen Läsion, die im Ultraschall kleiner als 4cm erscheint, wird diese regelmäßig, meist im Abstand von einem halben Jahr, kontrolliert.

Bei Angiomyolipomen von einer Größe von 4 bis 6cm, oder dem Verdacht einer vermehrten Vaskularisierung, werden zusätzlich zum konventionellen Ultraschall eine Dopplersonographie und ein MRT veranlasst, um sich ein genaueres Bild zu verschaffen. Das MRT gibt Auskunft über mögliche Aneurysmen oder dysplastische Gefäße, die ein erhöhtes Risiko für eine Spontanruptur darstellen. Weiters kann festgestellt werden, ob eine Embolisation als Therapieoption in Frage kommt.

Diese wird empfohlen, wenn die Angiomyolipome größer als 6cm sind, und eine vaskuläre Dysplasie vorliegt. Studien zufolge haben sie die Tendenz, zu wachsen und symptomatisch zu werden. Daher ist bei großen Läsionen die selektive Embolisation Therapie der Wahl. Die postembolischen Komplikationen, die aufgrund des nekrotischen Tumorgewebes auftreten, können mittels einer Behandlung mit Corticoiden deutlich gebessert werden. Diese äußern sich typischerweise mit Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Flankenschmerz.

Nur im Ausnahmefall wird ein Angiomyolipom chirurgisch reseziert. Dies gilt nur beim Auftreten einer obstruktiven Symptomatik, einer uterolpelvinen Verwachsung oder

einer malignen Transformation. Diese ist äußerst selten, jedoch in manchen Fällen möglich.

Auch wird, wie vorhin beschrieben, der Einsatz von Rapamycin zur Therapie der renalen Angiomyolipome klinisch geprüft.

Es besteht außerdem ein Zusammenhang zwischen der Größe eines Angiomyolipoms und dem Auftreten einer pulmonalen Beteiligung im Rahmen der Tuberösen Sklerose. Große renale Läsionen erhöhen das Risiko, eine Lymphangioliomyomatose zu entwickeln, da glatte Muskelzellen aus den Angiomyolipomen ausgeschwemmt werden, und sich im Lungengewebe absiedeln.

Zusammen mit Angiomyolipomen treten auch Nierenzysten vermehrt auf, die solitär oder multipel, zumeist erst im Erwachsenenalter in Erscheinung treten. Einzelne Zysten sind asymptomatisch.

In 3 bis 5% der Fälle ist die Tuberöse Sklerose mit einem Gendefekt assoziiert. Das PKD- Gen (polycystic kidney disease) liegt auf Chromosom 16 direkt neben dem TSC2- Gen, und verursacht beim Betroffenen zahlreiche Nierenzysten, die das normale Nierengewebe verdrängen. Die Folge ist eine progressive Niereninsuffizienz, die schlussendlich eine Nierentransplantation unumgänglich macht.

Im Gegensatz zu einfachen Nierenzysten wird die polycystische Nierenerkrankung bereits im Kindesalter manifest.

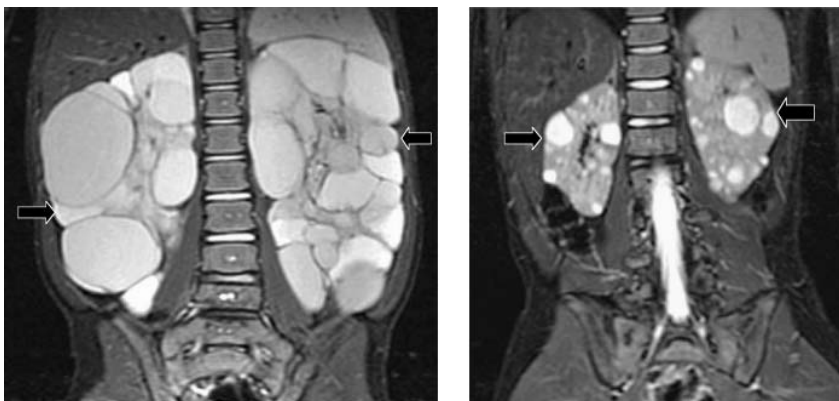


Abb.8

Im linken Bild erkennt man massiv vergrößerte Nieren, deren gesundes Nierengewebe durch multiple Zysten komplett verdrängt wird.

Rechts sind einige kleinere Nierenzysten erkennbar, die keinen Einfluss auf das umliegende Parenchym haben.

## **8.2 Haut**

Hautmanifestationen im Rahmen der Tuberösen Sklerose zählen zu den häufigsten Befunden dieser Erkrankung und sind mitunter auch die ersten Symptome, die den Eltern betroffener Kinder ins Auge fallen. Eine sorgfältige dermatologische Untersuchung ist der einfachste und effizienteste Weg, den Verdacht einer Tuberösen Sklerose zu bestätigen.

### **8.2.1 Eschenlaubflecken**

Eine 1998 im Journal of Dermatology veröffentlichte Studie von Józwiak et al. zeigte die häufigsten dermatologischen Manifestationen einer Tuberösen Sklerose anhand von 106 Kindern.

Es stellte sich heraus, dass hypomelanotische Flecken die mit Abstand häufigsten Läsionen bei TSC darstellen. Sie sind nur wenig heller als die umliegende Haut und haben eine blattartige Form, was auch zu dem englischen Namen „ashleaf macules“, Eschenlaubflecken, führte.

Eschenlaubflecken wurden bei 103 von 106 Kindern beobachtet. Außerdem waren die meisten dieser Läsionen bereits zum Zeitpunkt der Geburt, oder kurz danach vorhanden. Die Verteilung am Körper ist asymmetrisch, jedoch mit bevorzugter Lokalisation am Stamm. Die 103 Kinder wiesen eine unterschiedliche Anzahl der Flecken auf, die von zwei bis über 20 reichte. Daher gilt als Richtlinie, dass mehr als fünf Eschenlaubflecken verdächtig auf eine Tuberöse Sklerose sind.<sup>70</sup>

Im Vergleich dazu findet sich ein hypomelanotischer Fleck in 5% der Normalbevölkerung.<sup>71</sup>

Histologisch findet man eine normale Melanozytenzahl, die jedoch einen verminderten Melatoningehalt aufweist. Auch auf der Kopfhaut können sich Eschenlaubflecken manifestieren, die dann als weiße Haarsträhnen imponieren.

Um Eschenlaubflecken besser darstellen zu können, wird ein langwelliges UV- Licht verwendet („Wood´sches Licht“).

---

<sup>70</sup> vgl. Józwiak S., Schwartz R.A., Janninger C.K., Michalowicz R., Chmielik J.: skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance [International Journal of Dermatology/Vol. 37, Dec. 1998]

<sup>71</sup> vgl. Schwartz Robert A., Fernandez Geover et al: tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management [Journal of American Dermatology/Vol.57, August 2007]



Abb.9  
Eschenlaubflecken am Stamm eines fünfjährigen TSC- Patienten

### 8.2.2 Konfetti- Läsionen

Weniger oft sieht man diese multiplen, nur 1-3mm im Durchmesser kleinen, hellen Flecken, die besonders am Oberarm gesprenkelt vorkommen, und dort dicht aneinander gruppiert stehen. Daher auch der Name Konfetti- Läsionen. Sie stellen die zweite Gruppe der Hypopigmentationen im Rahmen der Tuberösen Sklerose dar. Nur drei der untersuchten Kinder in der Studie von Józwiak et al. wiesen ein solches Merkmal auf.



Abb.10: Konfetti- Läsionen am Unterarm

### 8.2.3 Café au lait Flecken

Diese 1-3cm großen, hyperpigmentierten Flecken treten zumeist am Stamm auf, und haben eine milchkaffeeartige Farbe. Auch sie sind bereits im Kleinkindesalter vorhanden, und zeigen sich jedoch nur einzeln. Mit einer Prozentzahl von 28,3 in der besagten Studie von Józwiak et al. zählen sie zu den weniger häufigen Hautläsionen bei der Tuberösen Sklerose.

## 8.2.4 Faziale Angiofibrome

Diese für die Tuberöse Sklerose typischen, rötlichen, knötchenartigen Läsionen im Gesichtsbereich treten in bis zu 80% bei den TSC- Betroffenen auf. Vogt brachte die fazialen Angiofibrome erstmals 1908 mit dem Krankheitsbild der Tuberösen Sklerose in Zusammenhang.

Meist sind sie schmetterlingsförmig um Nase und Wangen verteilt, reichen bis zur Nasiolabialfalte und manifestieren sich erst nach dem zweiten Lebensjahr, wo sie zunächst als eher unscheinbare, kleine, rötlich- gelbe Knötchen erscheinen. In der Pubertät werden sie oft mit Akne vulgaris verwechselt, da sie häufig erst um dieses Lebensalter herum eine Wachstumstendenz zeigen. Der frühere Name „Adenoma sebaceum“, also Talgdrüsentumor, deutet noch immer auf diesen Irrtum hin.<sup>72 73</sup>

Da die fazialen Angiofibrome eine beträchtliche kosmetische Beeinträchtigung darstellen können, stehen als mögliche Behandlungsmethoden eine Dermabrasion, eine Shave Exzision, Verödungsmethoden und eine Lasertherapie zur Verfügung. Allerdings können diese aus Bindegewebe und Gefäßen bestehenden Tumoren nachwachsen.<sup>74</sup>



Abb.11  
Faziale Angiofibrome und fibröse Stirnplaques bei einem 22-jährigen Patienten mit TSC

<sup>72</sup> vgl. Schwartz Robert A., Fernandez Geover et al: tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management [Journal of American Dermatology/Vol.57, August 2007]

<sup>73</sup> vgl. Rott H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit, die auch unter die Haut geht (ISBN- Verlag, S.43)

<sup>74</sup> vgl. Rott H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit, die auch unter die Haut geht (ISBN- Verlag, S.44)

### 8.2.5 Fibröse Stirnplaques

Eine morphologische Variante der fazialen Angiofibrome stellen die so genannten fibrösen Stirnplaques dar. Es handelt sich hier um leicht erhabene, gelb-braune oder hautfarbene Plaques, die meist langsam, über Jahre hinweg an Größe zunehmen.

Im Gegensatz zu den Angiofibromen können sie in jedem Lebensalter auftreten und bereits bei der Geburt vorhanden sein.<sup>75</sup>

Etwa 18-25% aller Patienten mit TSC weisen dieses typische Merkmal auf.<sup>7677</sup>

### 8.2.6 Chagrinhaut

Das aus dem französischen abgeleitete Wort „chagrin“, genarbttes Leder, beschreibt eine für die Tuberosöse Sklerose ebenfalls charakteristische Hautläsion. Die großen Areale verdickter Haut mit der Textur von grobem Leder gaben dieser Läsion ihren Namen. Histologisch erkennt man eine Vermehrung von Kollagen und elastischen Fasern.

Józwiak et al. fanden diese Art der Hautveränderung bei 51 der 106 Kinder, die bevorzugterweise am Rücken auftritt, und vor allem der Lumbosakralbereich eine Prädilektionsstelle darstellt. Das Auftreten dieser Hauterscheinung häuft sich mit zunehmendem Alter. Chagrinflecken können auch multipel vorkommen. Die Größe der einzelnen Läsionen reicht dabei von einigen Millimetern bis zu über 10cm im Durchmesser.<sup>78</sup>



Abb.12  
Chagrinflecken im Lumbosakralbereich eines TSC-Patienten

<sup>75</sup> vgl. Roach ES, Gomez M.R., Northrup T.: tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria [Journal of Child Neurology/Vol. 13, Dec. 1998]

<sup>76</sup> vgl. Józwiak S., Schwartz R.A., Janninger C.K., Michalowicz R., Chmielik J.: skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance [International Journal of Dermatology/Vol.37, Dec. 1998]

<sup>77</sup> vgl. Rott H.D.: Tuberosöse Sklerose- eine Krankheit, die auch unter die Haut geht (ISBN- Verlag, S45)

<sup>78</sup> vgl. Schwartz R. A., Fernandez G., Kotulska K., Józwiak S.: tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management [American Academy of Dermatology/Vol.57, August 2007]

### 8.2.7 Nagelfalzfibrome

Diese Gewebswucherungen an den Finger- oder Zehennägeln sind auch unter dem Namen „Koenen Tumor“ bekannt. Der niederländische Arzt Koenen brachte nämlich diese Läsionen erstmals 1932 bei einer Familie mit dem Krankheitsbild der Tuberosen Sklerose in Verbindung.

Nagelfalzfibrome treten typischerweise erst im späteren Lebensalter auf und manifestieren sich erst ab dem Zeitpunkt der Pubertät. Józwiak et al. beschreiben in ihrer Studie keinen einzigen Fall eines Koenen-Tumors bei Kindern unter zwei Jahren.<sup>79</sup>

Unguale oder periunguale Fibrome sind charakteristischerweise hautfarbene oder rötliche Knötchen, die am Nagelrand oder im Nagelbett wachsen. Hier erscheint der betroffene Nagel gerillt oder unförmig, was darunter ein Nagelfalzfibrom vermuten lässt. Histologisch gleichen sie den fazialen Angiofibromen.

Auch Menschen ohne Tuberosen Sklerose können solche Nagelfalzfibrome beispielsweise nach einem Trauma entwickeln. Daher gilt als wichtiges Diagnosekriterium für eine TSC das Auftreten atraumatischer periungualer Fibrome.



Abb.13  
Multiple periunguale Fibrome eines erwachsenen TSC-Patienten

---

<sup>79</sup> Józwiak S., Schwartz R.A., Janninger C.K., Michalowicz R., Chmielik J.: skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance [International Journal of Dermatology/Vol.37, Dec. 1998]

### **8.3 Pulmonale Beteiligung bei TSC**

Drei Arten der Lungenveränderung im Rahmen der Tuberösen Sklerose sind bisher bekannt.

Eine nahezu ausschließlich bei jungen Frauen vorkommende Manifestation der Tuberösen Sklerose ist die Lymphangioliomyomatose. Hierbei handelt es sich um eine progressive und oftmals fatale Lungenerkrankung, die das gesunde Lungengewebe durch eine Infiltration glatter Muskelzellen ersetzt und so zur irreversiblen Schädigung der Lunge führt.

Eine benigne Hypertrophie von Typ 2 Pneumozyten, die für die Surfactant-Produktion zuständig sind, verursacht eine so genannte multifokale mikronoduläre Pneumozytenhyperplasie. Diese ist asymptomatisch und nicht mit pulmonalen Beschwerden assoziiert. Im CT sind mehrere knotenähnliche Veränderungen zu sehen, die nicht mit einem metastasierendem Tumor verwechselt werden dürfen.

Eine dritte mögliche pulmonale Manifestation der Tuberösen Sklerose ist der benigne hellzellige Lungentumor, auch „Zuckertumor“ genannt. Außer einer fokalen bronchialen Obstruktion verursacht auch diese Läsion keinerlei Symptome.<sup>80</sup>

Laut einer Studie von Castro, Sheperd, Gomez et al. kommt eine Lymphangioliomyomatose bei etwa 1-4% aller jungen Frauen mit Tuberöser Sklerose vor. Im Gegensatz dazu besteht das Erkrankungsrisiko bei der Normalbevölkerung nur bei 1: 1 000 000.<sup>81</sup>

Bei der Lymphangioliomyomatose handelt es sich um eine Aussaat von glatten Muskelzellen aus Angiomyolipomen der Niere über die Blutbahn. Diese benigne Metastasierung führt zu einer Ansiedelung der Muskelzellen zwischen den Lungenbläschen und Kapillaren und somit zum zystischen Umbau der Lungenstruktur.<sup>82</sup>

Dieser führt zu einem Verlust des funktionstüchtigen Lungengewebes, der sich üblicherweise um das 30. Lebensjahr in einer progressiven Lungeninsuffizienz

---

<sup>80</sup> vgl. Franz D.N.: non-neurologic manifestations of Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, April 2004]

<sup>81</sup> vgl. Castro M., Sheperd C.W., Gomez M.R., Lie J.T., Ruy J.H.: pulmonary tuberous sclerosis [Chest, 107, 1995]

<sup>82</sup> vgl. Rott H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN- Verlag S. 72)

manifestiert. Die Lungeninsuffizienz schreitet meist rasch voran und erfordert in den meisten Fällen eine Lungentransplantation innerhalb der nächsten 4-9 Jahre.<sup>83 84</sup>

Studien zufolge liegt, abgesehen von den Angiolipomen der Niere, auch eine hormonale Komponente vor, die eine Lymphangioliomyomatose begünstigt. Beide, Angiomyolipome und die glatten Muskelzellen der LAM, besitzen Östrogenrezeptoren an ihrer Oberfläche.<sup>85</sup>

Dies erklärt, warum es während einer Schwangerschaft, der Menstruation und der Einnahme östrogenhaltiger Medikamente zu einer Exazerbation der Symptomatik und einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Pneumothorax kommt. Die Symptome der LAM äußern sich in trockenem Husten, Dyspnoe, Hämoptysis, Chylo-, oder einem Spontanpneumothorax.<sup>86 87</sup>

Bei etwa 40% aller Frauen mit Tuberöser Sklerose ohne Beschwerden, die in Richtung einer LAM deuten könnten, zeigen sich im CT radiologische Veränderungen im Sinne einer Lymphangioliomyomatose. Jedoch entwickeln aus bisher ungeklärten Gründen nicht alle von ihnen das Krankheitsbild der LAM.<sup>88</sup>

Faktum ist, dass Patientinnen mit den größten Angiomyolipomen auch das höchste Risiko für die Entwicklung einer Lymphangioliomyomatose haben. Die biologische Aktivität der großen renalen Angiomyolipome ist also hinsichtlich einer Metastasierung nicht außer Acht zu lassen.

Eine allgemein anerkannte Therapie der LAM gibt es bis jetzt noch nicht. Allerdings kann das Fortschreiten der Erkrankung hinausgezögert werden. Als besonders wichtig erscheint das regelmäßige Screening der TSC- Patientinnen, auch wenn keine pulmonale Symptomatik vorliegt.

---

<sup>83</sup> vgl. Franz D.N.: non-neurologic manifestations of Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, April 2004]

<sup>84</sup> vgl. Castro M, Shepherd CW, Gomez MR, et al: Pulmonary tuberous sclerosis. [Chest 1995; 107]

<sup>85</sup> vgl. Loggindou H., Ao X., Russo I., Henske E.P.: frequent estrogen and progesterone receptor immunoreactivity in renal angiomyolipomas from women with pulmonary LAM. [Chest./Vol.117, Jan.2000]

<sup>86</sup> vgl. Hauck R.W., König G, Permanetter W., Weiss M., Wockel W., Fruhmann G.: Tuberous sclerosis with pulmonary involvement. [Respiration./Vol.57, Apr.1990]

<sup>87</sup> vgl. Johnson S.R., Tattersfield A.E.: clinical experience of lymphangioliomyomatosis in the UK. [Thorax./Vol.55, Dec.2000]

<sup>88</sup> vgl. Franz D.N.: non-neurologic manifestations of Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, April 2004]

Um die Entwicklung einer LAM zu verhindern, gilt es, die Risikofaktoren dafür gering zu halten, die aus Östrogenzufuhr und Rauchen bestehen.

Weiters ist auch Vorsicht bei bronchopulmonalen Infekten geboten, und eine ausreichende Immunisierung durch beispielsweise eine Pneumokokkenimpfung sinnvoll.

Ein Großteil der LAM- Patientinnen leidet außerdem unter einem hyperreagiblen Bronchialsystem, der einen Benefit aus einer  $\beta$ -adrenergen Medikation zieht. Auch eine antiöstrogene Therapie mit Tamoxifen® und hoch dosiertes Progesteron spielen in der Behandlung der LAM eine Rolle. Jedoch liegt bis jetzt kein Studienergebnis vor, das tatsächlich einen positiven Effekt dieser Therapiemöglichkeiten auf die Lymphangioliomyomatose beweist.

Eine Behandlung mit Rapamycin hat erste Erfolge bei LAM- Patientinnen gebracht; allerdings ist diese erst in der vorklinischen Versuchsphase.<sup>89</sup>

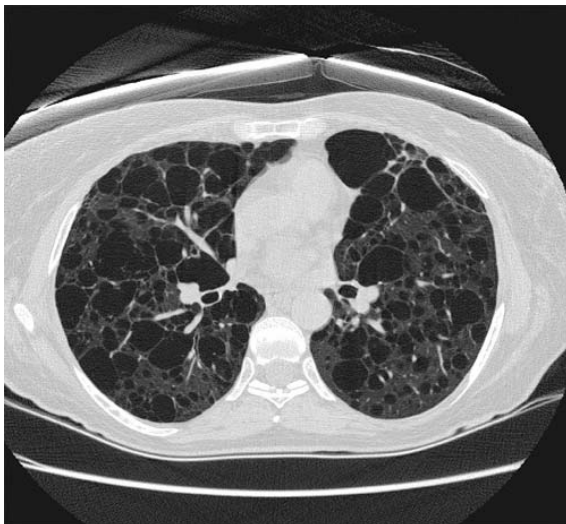


Abb.14  
Endstadium einer TSC-LAM mit zystischem Umbau des Lungengewebes

---

<sup>89</sup> vgl. Franz D.N.: non-neurologic manifestations of Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurology 19, April 2004]

## 8.4 Kardiovaskuläre Manifestationen bei TSC

Eine kardiale Beteiligung im Rahmen der Tuberösen Sklerose ist bei etwa 50% aller TSC- Patienten vorhanden. Es handelt sich dabei um Rhabdomyome, die typischerweise intrauterin oder im frühen Kindesalter auftreten. Diese Art der Tumore kann sich bereits zwischen der 22. und 28. Gestationswoche entwickeln und besteht aus Myozyten.

Bei 70-80% aller Kinder, bei denen im Ultraschall ein Rhabdomyom entdeckt wird, wird später eine Tuberöse Sklerose diagnostiziert.

Ein Rhabdomyom verursacht zumeist kardiale Arrhythmien; je nach Lokalisation ob im Vorhof oder dem Ventrikel äußern sich diese in supraventrikulären oder ventrikulären Tachykardien, die mitunter lebensbedrohlich sein können.<sup>90</sup>

Die häufigste Lokalisation der kardialen Rhabdomyome ist der linke Ventrikel; sehr selten sind sie rechts zu finden. Mittels Echokardiographie oder MRT sind sie gut darstellbar.

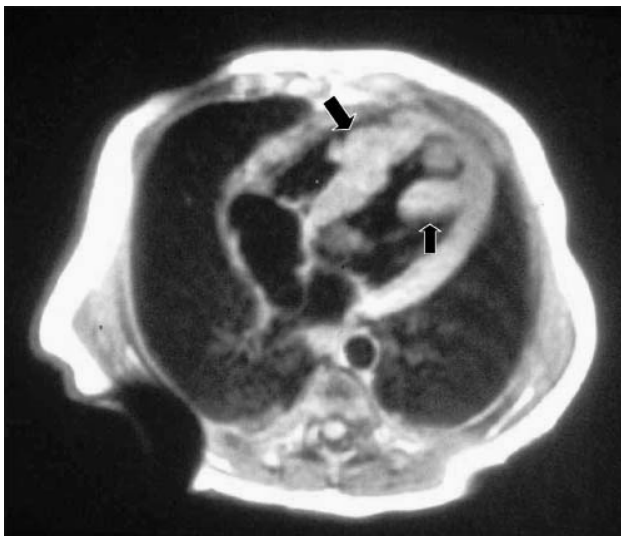


Abb.15  
MRT eines kardialen Rhabdomyom, das das Septum infiltriert und in den rechten Ventrikel reicht

Eine seltene Komplikation stellt der fetale Hydrops dar, der durch eine intrauterine Schädigung des Herzmuskels entstehen kann. Hier kommt es aufgrund des Herzversagens zu einer diffusen Wassereinlagerung im gesamten Körper des Feten

<sup>90</sup> vgl. Franz D.N.: non-neurologic manifestations of Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, April 2004]

und dadurch zum intrauterinen Fruchttod. Ein Rhabdomyom kann in seltenen Fällen auch die Emboliequelle eines Myocardinfarktes sein.

Diese schwerwiegenden Komplikationen treten jedoch nur selten auf und der Großteil der kardialen Rhabdomyome bildet sich noch vor, oder kurz nach der Geburt zurück. Innerhalb der ersten vier Lebensjahre sind sie meist zur Gänze verschwunden und nach dem 10. Lebensjahr nicht mehr nachweisbar.

Im Fall einer bereits vorhandenen Rhythmusstörung kann diese mit Antiarrhythmika gut behandelt werden und verschwindet nach Regression der Rhabdomyome von selbst.<sup>91</sup>

Auch die Bildung von Aneurysmen im Rahmen der Tuberösen Sklerose ist häufig. Diese entstehen durch eine hamartomatöse Fehlentwicklung der Gefäßwände und sind in nahezu allen Gefäßen möglich. Histologisch findet man einen Verlust von Elastinfasern, ähnlich wie beim Marfan Syndrom.

Seltene Lokalisationen wie die in der A. carotis, A. axillaris und den Nierenarterien werden beschrieben; die schwerwiegendsten Komplikationen verursachen sie allerdings wenn sie die Aorta oder intrakranielle Arterien betreffen. Eine Spontanruptur kann durch den enormen Blutverlust tödlich sein.<sup>92</sup>

Die meisten Rupturen treten bereits im Kindes- oder Jugendalter auf und werden bei TSC- Patienten fälschlicherweise oft als Myocardinfarkt oder epileptischer Anfall gedeutet.

Für die Diagnostik eines Aortenaneurysmas stehen Echokardiographie und MRT zur Verfügung. Intrakranielle Aneurysmen sind am besten mittels Angiographie oder MR-Angio darstellbar.

Die Operationsindikation besteht bei besonders großen Gefäßaussackungen oder schnell wachsenden Aneurysmen. Der Verschluss der intrakraniellen Arterienaneurysmen kann mittels Katheterembolisation oder offener Operation

---

<sup>91</sup> vgl. Rott H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit, die auch unter die Haut geht (ISBN- Verlag, S.62-63)

<sup>92</sup> vgl. Lendvay T.S., Marshall F.F.: the tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations [Journal of Urology/Vol.169, May 2003]

erfolgen. Jedoch ist das Risiko für intraoperative Komplikationen groß, die aus Blutungen oder einem Schlaganfall bestehen können.<sup>93</sup>



Abb.16  
Aneurysma der Hirnversorgenden Arterien

---

<sup>93</sup> vgl. Rott H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit, die auch unter die Haut geht (ISBN- Verlag, S.64-65)

## **8.5 Augenbeteiligung bei TSC**

Dass das Krankheitsbild der Tuberösen Sklerose auch eine ophthalmologische Komponente beinhalten kann, entdeckte 1921 erstmals der Arzt Van der Hoeve. Er bemerkte bei einem Patienten mit TSC Läsionen an der Netzhaut des Auges, die er mit dem griechischen Wort für Fleck, „phakos“ beschrieb.<sup>94</sup>

Es handelt sich hierbei um von Astrozyten abgeleitete Tumore, die bei etwa der Hälfte aller TSC- Patienten beobachtet werden, zu einem Drittel beidseits vorhanden sind, und bereits im Kindesalter auftreten können.

Durch ihre Transparenz heben sie sich kaum vom Hintergrund ab und sind daher schwer zu erkennen. Mittels Fluoreszenzangiographie oder durch die spätere Verkalkungen dieser Tumore fällt die Diagnosestellung leichter.

Charakteristisch für die Tuberöse Sklerose sind jedoch retinale Hamartome mit einer höckrigen Oberfläche, die auch als „Maulbeertumoren“ bezeichnet werden.<sup>95</sup>

Solange Sehnerv oder Makula nicht von retinalen Hamartomen betroffen sind, sind diese Läsionen asymptomatisch und oft nur Zufallsbefunde.

Generell werden in der Literatur drei Typen der Augenbeteiligung bei TSC beschrieben: Maulbeertumore, retinale Hypopigmentationen, die einem dermalen Eschenlaubfleck entsprechen, und Angiofibrome des Augenlids.<sup>96</sup>

---

<sup>94</sup> vgl. Lendvay T.S., Marshall F.F.: the tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations [Journal of Urology/Vol.169, May 2003]

<sup>95</sup> vgl. Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit, die auch unter die Haut geht (ISBN- Verlag, S.49)

<sup>96</sup> vgl. Franz D.N.: non-neurologic manifestations of Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, April 2004]

## 8.6 Zähne und Zahnfleisch

Zahnschmelzdefekte, so genannte „dental pittings“ gehören zu den Nebenkriterien einer TSC. Sie sind bei den Betroffenen fast zu 100% vorhanden; kommen jedoch auch in der Normalbevölkerung, besonders im Rahmen einer glutensensitiven Enteropathie vor.<sup>97</sup>

Diese Art der Zahnschmelzdefekte tritt bereits im Milchgebiss auf und ist auch bei den bleibenden Zähnen zu beobachten. Es handelt sich hier um kleine, rundliche Löcher im Zahnschmelz, die eine besondere Anfälligkeit für Karies darstellen. Durch das Anfärben mit Kaminrot sind sie gut erkennbar.<sup>98</sup>

Eine Variante dieser Zahnschmelzdefekte, die auch als „Krater“ bezeichnet wird, ist besonders groß und bereits mit freiem Auge sichtbar. Sie können sich zu richtigen Röhren ausweiten und bis ins Zahninnere reichen. Um hier die Entstehung von Karies zu verhindern, werden diese Läsionen mittels Kunstharz verschlossen.

Eine Studie von Flanagan, O'Connor et al. beschreibt 1997 das Vorkommen von über 14 dentalen Pits in 70% der Patienten. Auch bei anderen Krankheiten kann es zum Auftreten von Zahnschmelzdefekten kommen wie beispielsweise bei Vitamin- D-Mangelzuständen, beim Pseudohypoparathyreoidismus oder bei Zöliakie.<sup>99</sup>

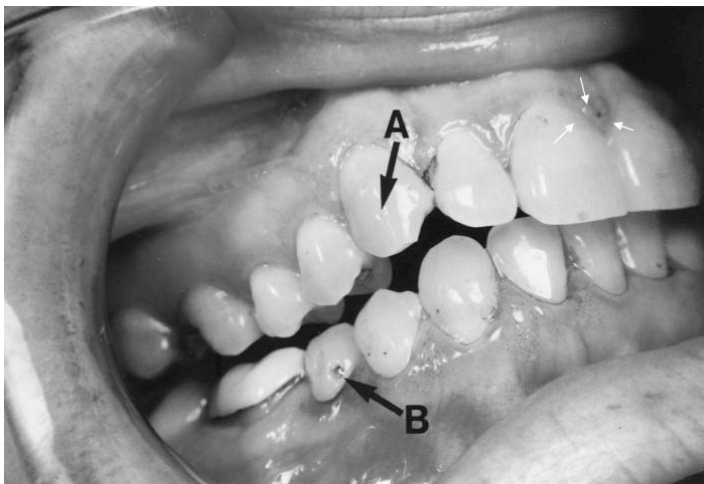


Abb.17  
Zahnschmelzdefekt (A), Zahnschmelzkrater (B)  
und Zahnfleischfibrome (weiße Pfeile) bei einem  
Patienten mit Tuberöser Sklerose

<sup>97</sup> vgl. Joshua D., Sparling MC., Hong C.H., Brahim J.S., Moss J., Darling T. N.: oral findings in 58 adults with tuberous sclerosis complex [American Academy of Dermatology, Inc., January 2007]

<sup>98</sup> vgl. Rott H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN- Verlag S.48)

<sup>99</sup> vgl. Flanagan N., O'Connor WJ., McCartan B., Miller S., Mc Menamin J., Watson R.: developmental enamel defects in tuberous sclerosis: a clinical genetic marker? [Journal of Med. Genetics, Vol.34, August 1997]

Weiters finden sich bei Patienten mit Tuberöser Sklerose oft Zahnfleischfibrome und hyperplastische Zahnfleischwucherungen, die durch die Einnahme von Phenytoin hervorgerufen werden.

Multiple Zahnfleischfibrome sind ebenfalls Nebenkriterium der TSC und sind eigentlich gutartige Tumore im Sinne eines Hamartoms. Die Hauptlokalisation ist das den Zähnen angrenzende, oder interdentale Zahnfleisch. Größere Zahnfleischfibrome können mitunter in einer Malokklusion des Gebisses resultieren und bedürfen einer chirurgischen Intervention und orthodontischen Techniken.<sup>100</sup>

Bei den hyperplastischen Zahnfleischwucherungen handelt es sich wie vorhin erwähnt um eine Gewebsvermehrung, die aus der Einnahme von Phenytoin resultiert. Klinisch sind diese von Zahnfleischfibromen allerdings nur schwer zu unterscheiden.

Zahnfleischfibrome können wachsen, und sich des öfteren entzünden. Dies erschwert die tägliche Zahnpflege und bildet somit auch Nährboden für kariesverursachende Bakterien.

Erwachsene mit Tuberöser Sklerose leiden öfter als die Normalbevölkerung an Parodontose, da sich die Mundhygiene schwieriger gestaltet, und Zahnfleischwucherungen durch die antiepileptische Medikation begünstigt werden kann.<sup>101</sup>

## **8.7 Andere seltene Organmanifestationen**

Auch im Verdauungstrakt, der Leber, der Milz und im Knochen kann sich die Tuberöse Sklerose zeigen.

Hamartomatöse Polypen im Kolon sind in bis zu 50% der Betroffenen zu finden, haben aber keinen Krankheitswert.

Auch Angiomyolipome der Leber bedürfen keiner Intervention. Sie sind zumeist Zufallsbefund und treten oft zusammen mit Nierentumoren auf.

---

<sup>100</sup> vgl. Franz D.N.: non-neurologic manifestations of Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, April 2004]

<sup>101</sup> vgl. Rott H.D.: Informationsblatt 02: Zahnprobleme bei Patienten mit Tuberöser Sklerose Komplex (TSC) 2006

Neubildungen an der Bauchspeicheldrüse sind extrem selten und stehen auch nicht immer mit einer Tuberösen Sklerose in Zusammenhang. Bei einzelnen Patienten wurden Angiomyolipome oder Insulinome beobachtet.

Hämangiomatöse Tumore sind auch vereinzelt in der Milz zu finden.

Im Knochen zeigt sich die Tuberöse Sklerose mit Zysten und Tumoren, die am häufigsten im Schädel zu finden sind. Auch Sklerosen können mitunter bestehen.

Aufgrund von Bettlägrigkeit, Bewegungsmangel und der Nebenwirkung von Antiepileptika kommt es im Rahmen der TSC unter anderem auch zu einer Osteoporose.

Einzelbeobachtungen beschreiben auch hormonell aktive Tumore in Schilddrüse, Nebenschilddrüse, den Keimdrüsen, der Nebenniere und der Bauchspeicheldrüse.

Manifestationen der Tuberösen Sklerose im Skelettmuskel und die peripheren Nerven wurden bisher nicht in der Literatur beschrieben.<sup>102</sup>

---

<sup>102</sup> vgl. Rott H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN- Verlag S.77-78)

## 9 Diskussion

Die Tuberöse Sklerose stellt ein sehr umfassendes Krankheitsbild dar, und ist in seiner Manifestation äußerst unterschiedlich. Sie reicht von diskreten Einzelsymptomen wie solitären Angiomyolipomen der Niere bis hin zu einer schwer ausgeprägten Krankheit mit geistiger Behinderung und körperlicher Beeinträchtigung. Die klassische Trias von Epilepsie, mentalen Defiziten und fazialen Angiofibromen ist in nur einem Drittel aller Patienten vorhanden.

Durch eine Mutation in einem der beiden Tumorsuppressorgenen kommt es zu multiplen gutartigen Tumoren im gesamten Körper, wobei nahezu alle Organe betroffen sein können und das Auftreten von epileptischen Anfällen zu den schwerwiegendsten Komplikationen zählt.

Studien zufolge besteht ein Zusammenhang zwischen dem mutierten Tumorsuppressorgen und der Ausprägung der Erkrankung. Weniger betroffen sind Patienten, deren Krankheitsursache im TSC1- Gen liegt. Hier besteht eine mildere Form der Tuberösen Sklerose, die mitunter gar nicht als solche diagnostiziert wird. Rund zwei Drittel der Tuberösen Sklerose entsteht spontan, der Erbgang ist jedoch autosomal dominant.

Bei den Spontanmutationen ist zumeist das TSC2- Gen betroffen, das durch seine Größe und Komplexität einen besseren Angriffspunkt für Mutationen bietet.

Die Tatsache, dass familiäre Tuberöse Sklerose Fälle zumeist milder ausgeprägt sind als solche, die durch eine Spontanmutation entstehen, hat den Grund, dass nur jene Betroffenen eine Familie gründen, die physisch und psychisch auch dazu in der Lage sind.

Da 50% der Nachkommen von Tuberöse Sklerose Patienten diese ebenfalls bekommen, ist eine umfassende pränatale Untersuchung wichtig. Es können allerdings nur stark begrenzte Vorhersagen darüber gemacht werden, wie sich das Kind später entwickelt, wenn klinisch der Verdacht auf eine Tuberöse Sklerose besteht. Dazu ist ein Gentest mit der Bestimmung des betroffenen Tumorsuppressorgens nötig. Selbst dann sind Krankheitsverlauf und die Ausprägung individuell verschieden.

Falls in der Pränataldiagnostik eine Tuberöse Sklerose des Feten diagnostiziert wird, wäre das ein legaler Grund für einen Schwangerschaftsabbruch.

Eine genetische Beratung stellt sich als sinnvoll dar, wenn bereits ein Kind an Tuberöser Sklerose erkrankt ist, und die Eltern einen weiteren Kinderwunsch äußern. Hier wird eine ausführliche Familienanamnese erhoben und eine Untersuchung der beiden Elternteile hinsichtlich einer TSC veranlasst. Die Symptome des Kindes können in manchen Fällen so mild ausgeprägt sein, dass sie gar nicht als Tuberöse Sklerose diagnostiziert werden. Diese Tatsache ist den Eltern oftmals nicht bewusst.

Wenn ein Familienmitglied bereits an einer Tuberösen Sklerose erkrankt ist, sollten auch die anderen Angehörigen hinsichtlich Symptome untersucht werden. Der Tuberöse Sklerose- Verband Deutschland empfiehlt hier zunächst eine ausführliche klinische Untersuchung, bei der auf folgende Merkmale geachtet werden soll:

Hautmanifestationen können des öfteren sehr diskret sein und faziale Angiofibrome können beispielsweise mit einer Akne vulgaris verwechselt werden.

Rillen im Fingernagel können auf einen Nagelfalztumor hinweisen, der selten, aber doch, unter dem Nagel wächst. Auch Auffälligkeiten der Nagelform können durch einen solchen Tumor entstehen. Da die Zehennägel weniger oft inspiziert werden als die Fingernägel, können Nagelfalztumore auch schlichtweg übersehen werden.

Andere Hautmanifestationen wie hypomelanotische Flecken sind bei hellhäutigen Menschen oft nicht leicht erkennbar. Das Wood´sche Licht, bei dem es sich um ein langwelliges UV- Licht handelt, hilft eine solche Hautläsion zu diagnostizieren. Allerdings haben auch 5% der Menschen ohne Tuberöser Sklerose hypomelanotische Flecken.

Chagrinflecken können oft als sehr kleine Läsionen imponieren, die sich im Lendenbereich befinden, durch die Kleidung bedeckt und somit übergangen werden. Auch Zahnfleischfibrome, die leicht mit Hyperplasien verwechselt werden können, werden nicht immer entdeckt. Bei vielen Menschen kommt es im Rahmen von Zahnextraktionen zu einem vermehrten Wachstum des Zahnfleisches.<sup>103</sup>

---

<sup>103</sup> vgl. Rott H.D.: Tuberöse Sklerose, eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag S.83-84)

Wenn diese, oben genannten Befunde zusammen mit epileptischen Anfällen auftreten, muss immer an eine Tuberöse Sklerose gedacht werden, auch wenn die Symptome nur diskret sind.

Weitere klinische Untersuchungen wie eine Oberbauchsonographie zur Diagnostik oder zum Ausschluss eines Angiomyolipoms sind beim Verdacht auf eine TSC ebenfalls nicht zu übergehen. Eine Studie von Fujii et al. 1995 ergab, dass von 18000 Personen ohne Tuberöse Sklerose 24 ein Angiomyolipom der Niere hatten.<sup>104</sup>

Somit werden renale Angiomyolipome doch sehr eng mit dem Krankheitsbild der Tuberösen Sklerose in Zusammenhang gebracht.

Mit Hilfe einer Echokardiographie können kardiale Rhabdomyome entdeckt werden, die bereits ab der 20. Schwangerschaftswoche zu wachsen beginnen. In utero stellt diese Art der Diagnostik eine wichtige Untersuchungsmethode einer möglichen Tuberösen Sklerose dar.

Retinale Hamartome müssen von einem Retinoblastom, das einen bösartigen Netzhauttumor darstellt, unterschieden werden. Retinale Hamartome sind jedoch auch erst für die Tuberöse Sklerose beweisend, wenn sie multipel sind und Verkalkungen aufweisen.

Besonders wichtig zur Diagnose einer Tuberösen Sklerose ist allerdings eine Untersuchung des Gehirnschädels mittels MRT oder CT. Alle für diese Erkrankung typischen Veränderungen wie verkalkte Gliaknoten, Riesenzellastrozytome oder verkalkte Tubera können hier erkannt werden.<sup>105</sup>

---

<sup>104</sup> vgl. Fujii Y., Ajima J., Oka K. et al.: benign renal tumors detected among healthy adults by abdominal ultrasonography [Journal of European Urology/Vol.27, February 1995]

<sup>105</sup> vgl. Rott H.D.: Tuberöse Sklerose, eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag S.83-84)

# Literaturverzeichnis

## 1 Einleitung

Au K-S, Williams AT et.al.: molecular genetic basis to tuberous sclerosis complex: from bench to bedside. [Journal of Child Neurology/Vol.19, Sept.2004]

Dr.rer.nat.Karin Mayer: <http://www.medizinische-genetik.de/>

Jozwiak S., Schwartz R.A., Janninger C.K., Michalowicz R. Chmielik J.: skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course and diagnostic significance [International Journal of Dermatology/Vol.37, Dec.1998]

Lendvay T. S., Marshall F. F.: the tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations [Journal of Urology/Vol.169, May 2003]

Roach ES, Sparagana SP: diagnosis of tuberous sclerosis complex. [Journal of Child Neurology/Vol.19, Sept.2004]

Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag)

Rowley, S.A., O'Callagan, F.J., Osborne, J.P.: ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study [British Journal of Ophthalmology/ Vol.85, April 2001]

Sancak O., Nellist M., Goedbloed M., Elfferich P., Wouters C., Maat-Kievit A. et.al.: mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of the diagnostic DNA techniques in TSC [European Journal of Human Genetics/Vol.13, 2005]

Schwartz R. A., Fernandez G., Kotulska K., Józwiak S.: tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management [American Academy of Dermatology, Aug. 2007]

## 2 die beiden TSC Gene

Au K.S., Williams A.T., Gambello M.J.et al.: molecular genetic basis of tuberous sclerosis complex: from bench to bedside [Journal of Child Neurology/Vol.19, Sept.2004]

Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag)

## 3 Vererbung und Wiederholungsrisiken

Rose V. M., Au K.S., Pollom G., Roach S. E., Prashner H. R., Northrup H.: germ line mosaicism in tuberous sclerosis complex: how common? [American Journal of Human Genet./Vol.64, Apr. 1999]

Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose (ISBN-Verlag) (Sept.2001) 1. Auflage

Rott H.D., Mayer K.: Informationsblatt: genetische Beratung und Pränataldiagnostik bei Tuberöse Sklerose Komplex (2007)

#### **4 genetische Beratung und Pränataldiagnostik**

Rott H.D., Mayer K.: Informationsblatt: genetische Beratung und Pränataldiagnostik bei Tuberöse Sklerose Komplex (2007)

#### **5 Genotyp- Phänotyp- Korrelation**

Dabora S.L, Jozwiak S., Franz D.N., Roberts P.S, Nieto A., Chung J. et al.: mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs [American Journal of Human Genetics/Vol.68, Jan. 2001]

Roach E.S, DiMario F.J, Kandt R.S, Northrup H: Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. [Journal of Child Neurology/Vol.14, June1999]

Sancak O., Nellist M., Goedbloed M., Elfferich P., Wouters C., Maat-Kievit A. et.al.: mutation analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of the diagnostic DNA techniques in TSC [European Journal of Human Genetics/Vol.13, June 2005]

#### **6 Zentralnervöse Störungen**

Connolly M., Hendson G., Steinbock P.: tuberous sclerosis complex: a review of the management of epilepsy with emphasis on surgical aspects [Childs Nerv Syst./Vol.22, Aug. 2006]

Curatolo P, Cusmai R, Cortesi F, Chiron C, Jambaque I, Dulac O.:Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis. [Dev. Med. Child Neurol./Vol.33, August 1991]

Francis J., DiMario JR: brain abnormalities in Tuberous Sclerosis complex [J.Child Neurol/Vol.19, Sept.2004]

Franz DN, Leonard J, Tudor C, Chuck G, Care M, Sethuraman G, et al.: Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. [Ann Neurol, March 2006]

Goodman M, Lamm SH, Enge A, Shepherd CW, Houser OW, Gomez MR: Cortical tuber count: a bio marker indicating neurologic severity of Tuberous sclerosis complex [Journal of Child Neurol./Vol.12, 1997]

Inoe Y., Murata R.: CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis [Brain and Development/Vol.20, June 1998]

Lazarowski A, Lubieniecki F, Camarero S., Pomata H., Bartuluchi M., Sevlever G., Taratuto A.L.: Multidrug resistance proteins in tuberous sclerosis and refractory epilepsy.[Pediatr Neurol./Vol.30, Feb. 2004]

Lishman WA: organic psychiatry [3rd Oxford Blackwell Science, 1998]

Parain D, Penniello MJ, Berquen P, et al: Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. [Pediatr Neurol./Vol.25, Sept. 2001]

Prather P., de Vries Petrus: behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, April 2004]

Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag)

Schwartz R. A., Fernandez G., Kotulska K., Józwiak S.: tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management [American Academy of Dermatology/Vol.57, Aug. 2007]

Steagall WK, Taveira-DaSilva AM, Moss J.: Clinical and molecular insights into lymphangiomyomatosis. [Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis./Vol.22, Dec. 2005]

Thiele E.A.: managing epilepsy in tuberous sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, 2004]

Wienecke R, Fackler I, Lisenmaier U, Mayer K, Licht T, Kretzler M. Antitumoral activity of rapamycin in renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. [American Journal of Kidney Diseases/Vol.48, Sept. 2006]

<http://de.wikipedia.org/wiki/Callosotomie>

<http://www.meduni-graz.at/neurologie/epilepsie/vagusstimulation.html>

## **7 Mentale Entwicklung und psychische Auffälligkeiten**

Connolly M., Hendson G., Steinbock P.: tuberous sclerosis complex: a review of the management of epilepsy with emphasis on surgical aspects [Childs Nerv Syst./Vol.22, Aug. 2006]

Lishman WA: organic psychiatry [3rd Oxford Blackwell Science, 1998]

Prather P., de Vries Petrus: behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, April 2004]

Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag)

Waltereit R.: Informationsblatt Nr.11 „Autismus bei Tuberöser Sklerose“ (2006)

Wiznitzer M.: autism and tuberous sclerosis [Journal of Child Neurol./Vol.19, April 2004]

## **8 Nicht neurologische Manifestationen der Tuberösen Sklerose**

Castro M., Sheperd C.W., Gomez M.R., Lie J.T., Ruy J.H.: pulmonary tuberous sclerosis [Chest, 107, 1995]

- Flanagan N., O'Connor WJ., McCartan B., Miller S., Mc Menamin J., Watson R.: developmental enamel defects in tuberous sclerosis: a clinical genetic marker? [Journal of Med. Genetics, Vol.34, August 1997]
- Franz D.N.: non-neurologic manifestations of Tuberous Sclerosis complex [Journal of Child Neurology/Vol.19, April 2004]
- Hauck R.W., König G, Permanetter W., Weiss M., Wockel W., Fruhmann G.: Tuberous sclerosis with pulmonary involvement. [Respiration./Vol.57, Apr.1990]
- Johnson S.R., Tattersfield A.E.: clinical experience of lymphangiomyomatosis in the UK. [Thorax./Vol. 55, Dec.2000]
- Joshua D., Sparling MC., Hong C.H., Brahim J.S., Moss J., Darling T. N.: oral findings in 58 adults with tuberous sclerosis complex [American Academy of Dermatology, Jan. 2007]
- Józwiak S., Schwartz R.A., Janninger C.K., Michalowicz R., Chmielik J.: skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance [International Journal of Dermatology/Vol.37, Dec. 1998]
- Rott, H.D.: Informationsblatt 02: Zahnprobleme bei Patienten mit Tuberöser Sklerose Komplex (TSC) 2006
- Rott, H.D.: Tuberöse Sklerose- eine Krankheit, die auch unter die Haut geht (ISBN- Verlag)
- Roach ES, Gomez M.R., Northrup T.: tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria [Journal of Child Neurology/Vol.14, June 1998]
- Schwartz Robert A., Fernandez G., Kotulska K., Józwiak S. et al.: tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management [Journal of American Dermatology/Vol.57, Aug. 2007]
- Loggindou H., Ao X., Russo I., Henske E.P.: frequent estrogen and progesterone receptor immunoreactivity in renal angiomyolipomas from women with pulmonary LAM. [Chest./Vol. 117, Jan. 2000]
- Lendvay T.S., Marshall F.F.: the tuberous sclerosis complex and its highly variable manifestations [Journal of Urology/Vol.169, May 2003]

## 9 Diskussion

- Fujii Y., Ajima J., Oka K. et al.: benign renal tumors detected among healthy adults by abdominal ultrasonography [Journal of European Urology Vol.27, Feb. 1995]
- Rott H.D.: Tuberöse Sklerose, eine Krankheit die auch unter die Haut geht (ISBN-Verlag)

# Lebenslauf

## ***Persönliche Daten***

Name	Julia Zeilinger
Anschrift	Kirchenplatz 4, 4541 Adlwang
Geburtsdatum/ Geburtsort	16.05.1984, Kirchdorf a.d. Krems
Staatsangehörigkeit Familienstand	Österreich ledig

## ***Schulische Ausbildung***

Volksschule Adlwang	1990/91-1993/94
Gymnasium der Abtei Schlierbach	1994/95-2001/02
	Matura am 12. Juni 2002

## ***Studium***

Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz	WS 2002-SS2008
--	----------------

## ***Famulaturen***

Chirurgie (LKH Steyr)	06.09.- 24.09.2004 (3)
Innere Medizin (LKH Steyr)	05.09.- 23.09.2005 (3)
Neurologie (LKH Steyr)	11.09.- 22.09.2006 (2)
Orthopädie (LKH Steyr)	30.07.- 10.08.2007 (2)
Allgemeinmedizin (Lehrpraxis, Kremsmünster)	15.08.- 02.09.2005 (4)
	24.07.- 18.08.2006 (4)
	03.09.- 28.09.2007 (4)