



Zur Geschichte der Tuberösen Sklerose

**zusammengestellt
zum 20-jährigen Jubiläum 2005
des
Tuberöse Sklerose Deutschland e.V.**

von
Hans-Dieter Rott, Karin Mayer, Birgit Walther und Ralf Wienecke

Die Geschichte der *Tuberösen Sklerose* (TSC) lässt sich zwanglos in vier Episoden einteilen.

- Zunächst erscheinen Erstbeschreibungen und Arbeiten zur systematischen Einordnung der TSC als eigenständiges Krankheitsbild.
- Mit Beginn des 20. Jahrhunderts folgen zahlreiche Veröffentlichungen zu den vielfältigen Manifestationen dieser Krankheit.
- Ab den 70er Jahren wird die Diagnostik durch neue Methoden, insbesondere durch die Schnittbildverfahren und die Molekulargenetik erweitert.
- Neuerdings zeichnen sich neue therapeutische Ansätze ab, die auf einem molekularen Verständnis der Krankheit beruhen.

Diese Episoden sind thematische Schwerpunkte der Forschung und Entwicklung, die allerdings zeitlich teilweise überlappen.

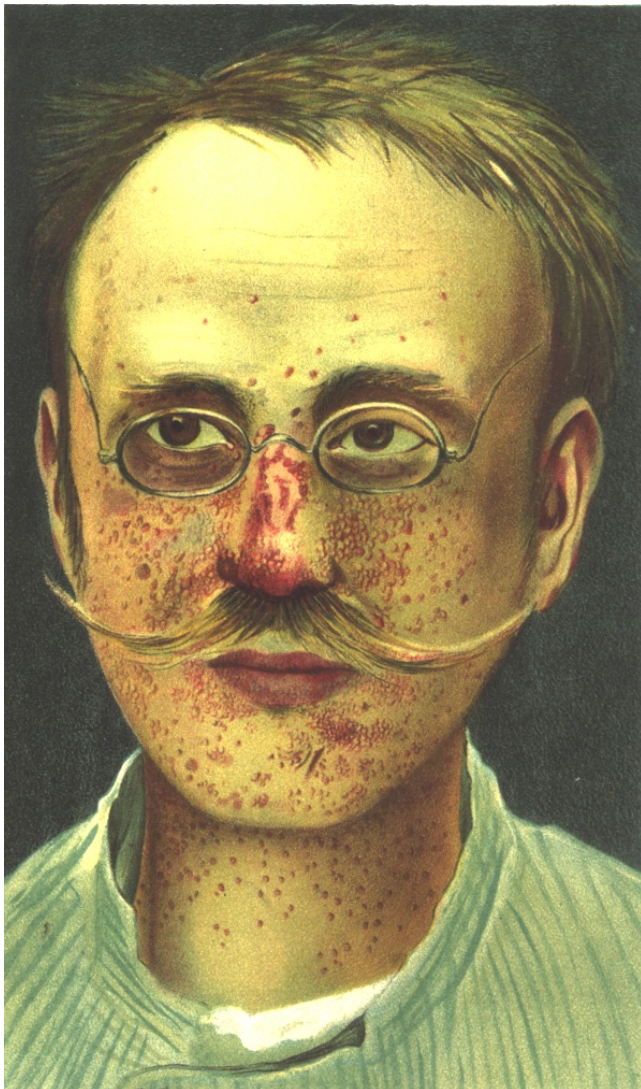


Abbildung 1:
TS Patient aus dem Jahr 1903 aus
München.

[Kothe, R. Zur Lehre der
Talgdrüsengeschwülste. Arch Dermatol Syph,
63: 273-8 (1903)]

Kothe hat in seinem Artikel auch die
Nagelangiobrome beschrieben, die 1932 von
Koenen wiederentdeckt wurden.

1. Erstbeschreibungen und Arbeiten zur systematischen Einordnung

In der Medizingeschichte finden sich zunächst nur Beschreibungen einzelner Symptome der TSC und erst nach Jahrzehnten erkennt man sie als komplexes Krankheitsbild mit vielfältigen Organmanifestationen und ordnet sie der Gruppe der Phakomatosen zu.

Im *Atlas der Hautkrankheiten* des Pariser Dermatologen Rayer (1835) [23] ist erstmals eine Patientin abgebildet, die offenbar faciale Angiofibrome hat (Abb. 2), welche als Gefäßwucherungen (*végétations angiomateuses*) bezeichnet wurden. Die TSC wurde hier gezeichnet, aber nicht beschrieben.

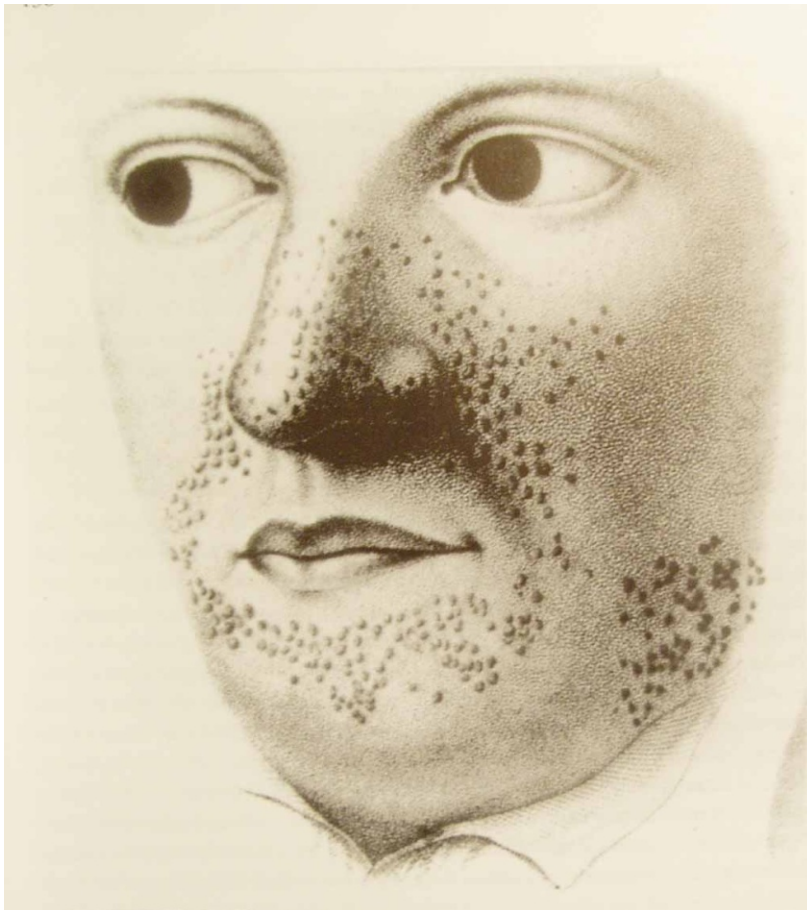
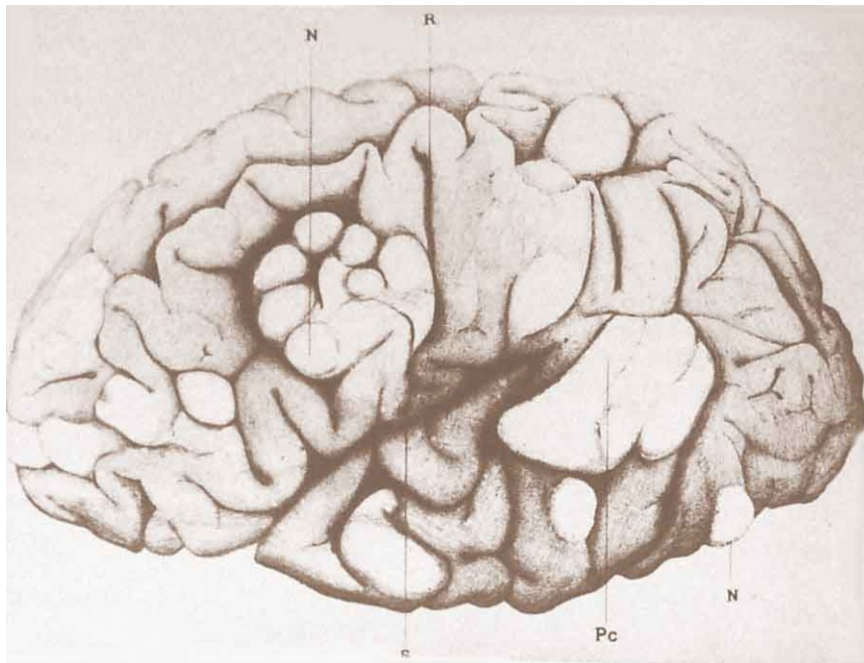


Abbildung 2:
Erste Darstellung facialear Angiofibrome
[Rayer 1835]

1862 verstirbt in Berlin ein Neugeborenes nach wenigen Atemzügen. Bei der Obduktion findet der Pathologe von Recklinghausen [35] im Herzen multiple Tumoren („Myome“), die teilweise die Herzkammern ausfüllten und einen normalen Blutfluss behinderten. Im Gehirn fiel eine größere Zahl auffällig fester Areale auf. Diese Einzelbeobachtung konnte keinem bekannten Krankheitsbild zugeordnet werden und wurde als pathologisch-anatomische Kuriosität mitgeteilt.

Erst 1880 beschrieb dann Bourneville [6] die TSC als eine eigene neue Sonderform der Epilepsien. Bourneville war Nervenarzt in der Salpêtrière, einer renommierten Nervenklinik in Paris, und fand bei drei obduzierten Epilepsiekranken an der Oberfläche des Gehirns einzelne Areale, die etwas

aus der Oberfläche hervorragten und sich derb anfühlten. Er bezeichnete diese Veränderungen als tuberöse Sklerose der Hirnwindungen (*Sclérose tubéreuse des convolutions cérébrales*, von griech. *skleros*: derb und lat. *tuber*: Beule/Höcker). Bourneville vermutete, dass sie die Ursache des Krampfleidens der Patienten waren. Ein Jahr später berichtete er zusammen mit Brissaud [7] über einen weiteren Patienten mit sklerotischen Tubera und mit Gliaknoten in den seitlichen Ventrikelwänden (Abb. 3). Dieser Patient hatte außerdem Nierentumoren und die Autoren nahmen einen Zusammenhang mit den Tubera im Gehirn an.



a)



b)

**Abbildung 3:
Erste Darstellung
zerebraler Tubera (a)
und periventrikulärer
Knoten (b)**

Die von Rayer gezeichneten fazialen Angiofibrome wurden erstmalig 1885 von den französischen Dermatologen Balzer und Ménétrier [2] und Hallopeau und Leredde [13] ausführlich beschrieben und fälschlich als Talgdrü-

sentumoren gedeutet. Daher wählten sie die Bezeichnung „*Adenoma sebaceum*“¹. Der Schotte Pringle [22], der damals als Hautarzt in London tätig war, berichtete erstmals 1890 im englischen Sprachraum über faziale Angiofibrome und übernahm die falsche Bezeichnung der französischen Erstautoren.

In den folgenden 18 Jahren waren die tuberöse Sklerose als eine Sonderform der Epilepsie und das „*Adenoma sebaceum*“ als Hautkrankheit zwei unabhängige Krankheiten ohne erkennbare gemeinsame Ursache. Erst der deutsche Neurologe Vogt [32] erkannte das „*Adenoma sebaceum*“ als Teilmanifestation der tuberösen Sklerose von Bourneville. Er behielt die Benennung *tuberöse Sklerose* bei und benannte als klassische Manifestationen Epilepsie, Schwachsinn und „*Adenoma sebaceum*“ (Vogt'sche Trias²). Vogt erwähnte aber bereits Tumoren des Herzens und der Nieren als weitere Komplikationen.

Berg (1913) [3] beschrieb erstmalig die TSC in zwei und drei Generationen und belegte die erbliche Verursachung und den dominanten Erbgang.

Der holländische Augenarzt van der Hoeve (1920) [34] beschrieb die Manifestationen am Auge und fasste die tuberöse Sklerose, die Neurofibromatose Typ 1 (von Recklinghausen) und die von Hippel-Lindau'sche Krankheit unter dem Begriff Phakomatosen zusammen (von griech. *phakos*: Linse, Fleck). Kennzeichnend für diese Krankheitsgruppe waren Manifestationen im Hirn, im Auge und an der Haut. Charakteristisch war außerdem eine erbliche Genese mit dominantem Erbgang und multiples Auftreten der charakteristischen Läsionen. Die Gruppe der Phakomatosen wurde später mit fraglicher Berechtigung zunächst um die Sturge-Weber'sche Krankheit erweitert und später dann noch um eine Vielzahl weiterer Krankheitsbilder. Ob das Konzept der Phakomatosen überhaupt sinnvoll ist, wird heute angezweifelt. Die TSC ordnet man heute der Gruppe der Suppressor-Gen-Krankheiten zu. Dieses Konzept hat eine tragfähige molekulargenetische Basis, die auf der Zweittreffer-Theorie nach Knudson [17] beruht.

Die Vielfalt der Manifestationen hatte zu mehreren Erstbeschreibungen einzelner Symptome geführt und dadurch zunächst auch zu einer verwirrenden Nomenklatur. In Frankreich wird die TSC auch heute noch nach dem französischen Erstbeschreiber *Maladie de Bourneville* benannt, wobei die Krankheit in ihrer ganzen Komplexität gemeint ist. Im angelsächsischen Sprachraum heißt die TSC auch *Pringles' Disease*. In Deutschland wurde die TSC *Bourneville-Pringle'sche Krankheit* genannt. Deutsche Dermatologen sprechen aber auch von *M. Pringle*, wenn sie allein die fazialen Angiofibrome meinen. In allen Ländern wird die Bezeichnung *tuberöse Sklerose* (*Sclérose tubéreuse*, *tuberous sclerosis*) verstanden, die sich zunehmend durchsetzt. Da sich aber die TSC in der Regel nicht allein im Gehirn manifestiert, ist man in Amerika übereingekommen, die Krankheit als *tuberous sclerosis complex* zu bezeichnen und mit TSC abzukürzen.

¹ Dieser Ausdruck sollte heute jedoch nicht mehr verwendet werden, da es sich um Angiofibrome handelt.

² Heute würden wir von zerebralen Krampfanfällen, geistiger Behinderung und fazialen Angiofibromen sprechen.

Daher werden die beiden entsprechenden Gene TSC1 und TSC2 genannt. Die Tuberosöse Sklerose Deutschland e. V. hat entschieden, die Bezeichnung *tuberosöse Sklerose* beizubehalten, aber die internationale Abkürzung TSC zu verwenden.

2. Publikationen zu klinischen Manifestationen

Nach den Erstbeschreibungen wurde in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts eine Vielzahl von Arbeiten publiziert, welche die Variationsbreite klinischer Manifestationen belegen. Schuster (1914) [27] beobachtet erstmals einen Patienten mit normaler Intelligenz. Lagos u. Gomez (1967) berichteten später, dass 38% ihrer Patienten nicht geistig behindert sind [18]. Lutenbacher (1918) beschrieb Lungenkomplifikationen im Sinne einer Lymphangiomyomatose (LAM) [19], Van der Hoeve (1920) die Beteiligung der Augen [34], Markus (1924) die Skelettbeteiligungen [20] und Critchley u. Earl (1932) die hypomelanotischen Flecken der Haut [8]. Seltener Manifestationen der TSC in Zähnen, Verdauungstrakt, Leber, Milz, Bauchspeicheldrüse, Schilddrüse, Nebenschilddrüsen, Hoden und Arterien folgten dann in den 60er bis 80er Jahren und vereinzelt noch später [Übersichten bei 9 und 12].

Die Frage, in wie weit die TSC eine Präkanzerose ist und die Entstehung von Malignomen generell begünstigt, ist allerdings bis heute nicht zufrieden stellend zu beantworten. Zwar wurde von einzelnen TSC-Patienten mit relativ seltenen Tumoren wie einem Sarkom, einem Chordom oder einem Seminom berichtet, aber systematische Studien zu dieser Frage fehlen.

3. Neue diagnostische Verfahren

Als die drei wesentlichsten Innovationen der Medizin in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts gelten die Schnittbildverfahren (Ultraschall, CT, MRI und PET), die Molekulargenetik und die Immunologie. Diese Entwicklungen dauerten von den gedanklichen Konzepten bis zur technischen Realisierung und der anschließenden routinemäßigen Anwendung in der medizinischen Diagnostik meist mehrere Jahrzehnte und dabei waren unterschiedliche Arbeitsgruppen beteiligt. So erfordern z. B. die Schnittbildverfahren hohe Rechenkapazitäten, welche moderne Elektronik voraussetzen. Die Einführung dieser Verfahren lässt sich daher nicht auf eine Autorengruppe oder ein einziges Datum reduzieren. Daher sind in Tabelle 1 deren erste Anwendungen bei der TSC aufgeführt, auch wenn es sich dabei nicht um herausragende wissenschaftliche Leistungen handeln musste.

3.1 Bildgebung

Die *Ultraschalldiagnostik* begann den 60er Jahren und war in der Mitte der 70er Jahre so weit entwickelt, dass innere Organe wie Leber und Nieren detailliert darstellbar waren und in der Geburtshilfe Fruchtwasserentnahmen möglich wurden. Da die Ultraschalldiagnostik kostengünstig und ohne Strahlenbelastung arbeitet, hat sie sich sehr schnell in der diagnostischen

Routine etabliert. Jetzt wurde es möglich, Nieren sonographisch auf Tumoren und Zysten zu untersuchen, deren Größe zu vermessen und ein Wachstum zu kontrollieren. In der Pränataldiagnostik wurden die fetalen Rhabdomyome des Herzens sichtbar (Vgl. Abb. 4). Dieses Verfahren ist außerdem Voraussetzung für die Entnahme von Fruchtwasserproben zur vorgeburtlichen Diagnostik.

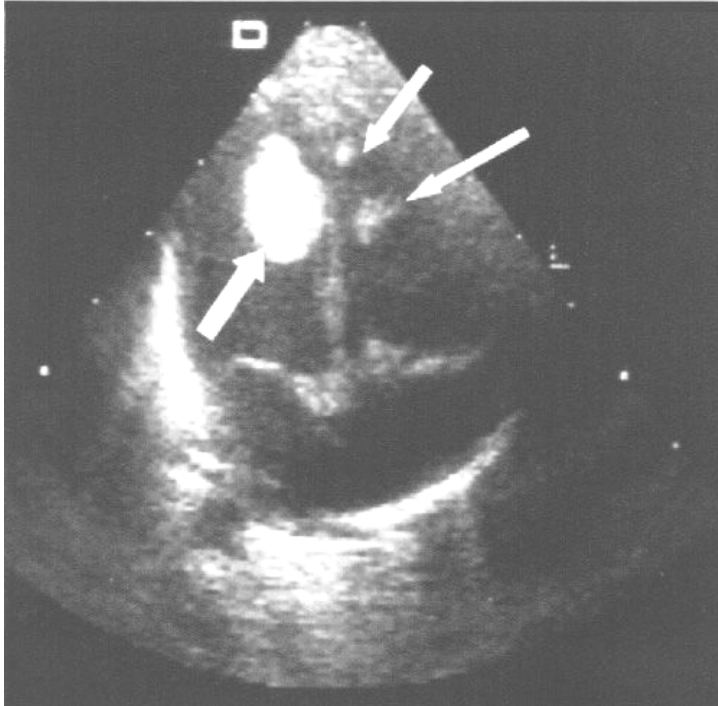


Abbildung 4:
Ultraschalldiagnostik:
Rhabdomyome des Herzens

Die *Computertomographie* (CT) etablierte sich Mitte der 70er Jahre und wurde in der Diagnostik zerebraler Prozesse schnell eine unverzichtbare Hilfe. Bei der TSC werden mit Hilfe des CTs periventrikuläre Verkalkungen, Riesenzellastrozytome und Zysten gut dargestellt, cortikale Tubera und Heterotopien dagegen kaum (Vgl. Abb. 5).



Abbildung 5:
CT: Periventrikuläre Verkalkungen und
subkortikale Zysten

Die *Kernspinresonanztomographie* (MRI) war etwa zehn Jahre später Praxis reif und gestattete nun auch die Darstellung von kortikalen Tubera, Heterotopien und Migrationsstörungen (Vgl. Abb. 6). Sie ist zwingende Voraussetzung für die weiterführende Diagnostik vor einer Epilepsiechirurgie und kann angiographisch zerebrale Aneurysmen darstellen.

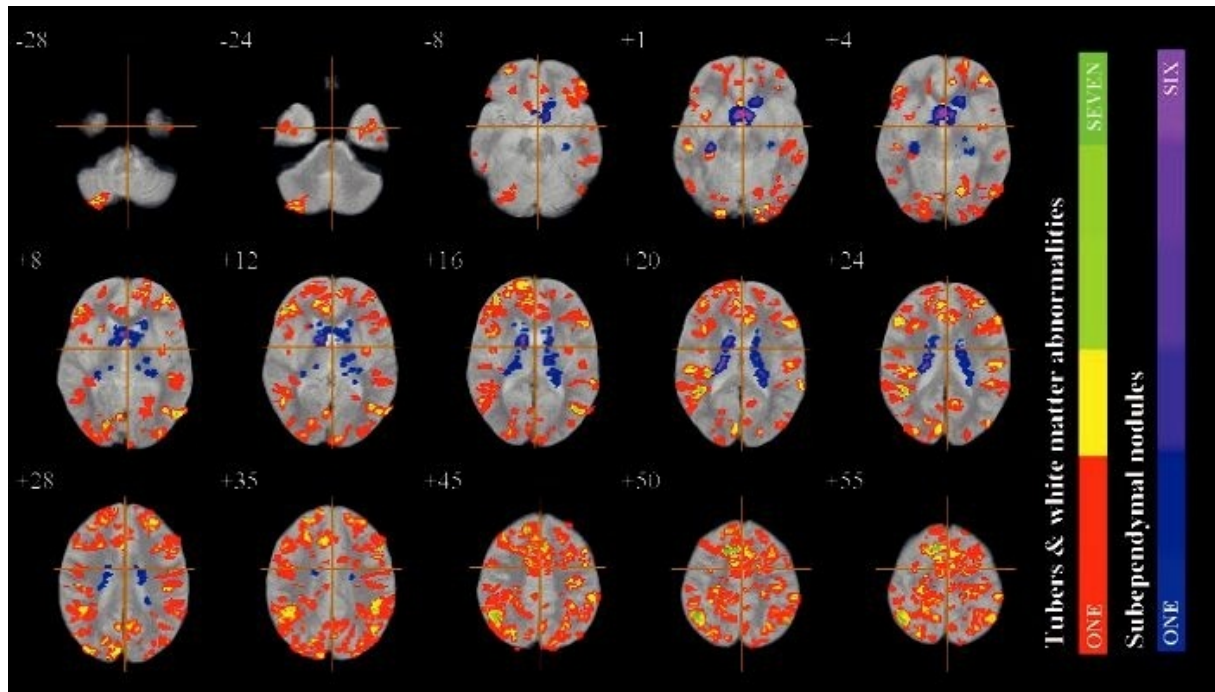


Abbildung 6:
Sequentielle Horizontalschnitte durch das Gehirn mittels MRI: Summierte Läsionen von 25 erwachsenen TSC Patienten (rot/gelb: Tubera, blau: periventrikuläre Verkalkungen)

[Ridler et al. 2004]

Die Frage, ob ein kortikales Tuber als Krampffokus wirkt, war allein mit der MRI nicht zu beantworten. Hier helfen die *Magnetenzephalographie* (MEG) in Kombination mit der MRI und die *Positronenemissionstomographie* (PET) weiter. Beide Verfahren können bei kortikalen Tubera Krampf auslösende Aktivitäten nachweisen oder ausschließen. Dies ist Voraussetzung für eine eventuelle chirurgische Behandlung.

3.2 Molekulargenetik

Neben der medizinischen Bildgebung machte die molekulare Genetik mit modernen Verfahren der Klonierung, Sequenzierung und Automatisierung entscheidende Fortschritte. Dank dieser Innovationen war 1987 das erste TSC Gen auf Chromosom 9q lokalisiert und 1992 das zweite auf Chromosom 16p. Fünf Jahre später waren beide Gene, TSC1 und TSC2, identifiziert und sequenziert. Damit konnten Mutationen in diesen Genen nachgewiesen und die genetische Beratung betroffener Familien entscheidend verbessert werden. Bei Risikoschwangerschaften wurde eine vorgeburtliche Diagnostik aus Fruchtwasserzellen möglich.

3.3 Immunologie

Die Fortschritte der Immunologie sind die Basis für die heute fest in der medizinischen Routine etablierte Transplantationsmedizin. Dies kann bei einzelnen Patienten von entscheidender Bedeutung sein. Bei einigen TSC-Patienten mit massiver Nierenbeteiligung kann eine Nierentransplantation nach Entfernung beider Nieren notwendig sein. Dies ist immer zu erwarten bei den seltenen Fällen eines Contiguous Gene Syndromes, bei dem neben dem TSC2 Gen das benachbarte Gen für Zystennieren vom Erwachsenentyp inaktiviert ist. Außerdem wurden bei TSC-Patientinnen mit Lungeninsuffizienz in Folge einer LAM bereits mehrfach Lungen transplantiert.

4. Ansätze für neue Therapien

Die medizinischen Entwicklungen machten eine Reihe von neuen Therapieansätzen möglich, welche die bisherigen mehr unspezifischen Behandlungsansätze weit übertreffen.

Die Lasertherapie hat in den letzten Jahren zunehmend Eingang in die dermatologische Behandlung gefunden. Die Entwicklung neuer Laser mit verschiedenen Wellenlängen und unterschiedlichen Indikationsbereichen ist in vollem Gange. Bei der TSC gehört die Laserbehandlung der fazialen Angiofibrome heute zur Routine.

Durch die Kombination von MRI/MEG und durch PET können epileptogene Foci identifiziert und teilweise chirurgisch entfernt werden, wodurch Krampffreiheit oder eine erhebliche Minderung der Krampfbereitschaft erreicht werden kann [16]. Diese Behandlung steckt noch in den ersten Ansätzen und derzeit ist nicht abzusehen, welcher Anteil der therapierefraktären Epilepsien bei TSC so behandelbar ist.

Das Verständnis der molekulargenetischen Funktionen der TSC-Gene lässt die Behandlung von Nierentumoren bei TSC-Patienten mit Rapamycin erwarten. Dieses Medikament, das in der Transplantationstherapie bereits eingesetzt wird, hat den gleichen Wirkungsansatz wie der Hamartin-Tuberin Komplex aus den Produkten der beiden TSC-Gene. Erste Versuche bei einigen TSC-Patienten haben eine Hemmung des Wachstums von Nierentumoren durch diese Substanz inzwischen belegt [5; 36], bei der LAM wurden ebenfalls positive Effekte gefunden. Diese Behandlungsansätze, die auf einem zunehmenden Verständnis molekularer und biochemischer Regelungen des Zellstoffwechsels beruhen, stehen noch ganz am Anfang und lassen für die Zukunft weitere effektive Therapien erhoffen.

All diese Ansätze bleiben allerdings kurativ und zielen auf einzelne Organmanifestationen der TSC ab. Immerhin können sie die Lebenserwartung und die Lebensqualität der Betroffenen erheblich verbessern. Eine kausale Gentherapie, die aus einem Betroffenen einen genetisch nicht belasteten Menschen macht, ist jedoch auch für die Zukunft leider nicht zu erwarten.

Zitierte Literatur

1. Arndt KA (1982) Adenoma sebaceum: successful treatment with the argon laser. *Plast Reconstr Surg* 70:91-93.
2. Balzer F, Ménétrier P (1885) Etude sur un cas d'adénomes sébacés de la face et du cuir chevelu. *Arch Physiol Norm Pathol (Série III)* 6: 564-576
3. Berg H (1913) Vererbung der tuberösen Sklerose durch zwei bzw. drei Generationen. *Z ges Neurol Psychiatr* 19: 528-539.
4. Berger PE, Kirks DR, Gilday DL, Fitz CR, Harwood-Nash DC (1976) Computed tomography in infants and children: intracranial neoplasms. *Am J Roentgenol* 127: 129-137.
5. Bissler JJ, Franz DN, McCormack FX (2004) Rapamycin therapy of angiolipomas in patients with tuberous sclerosis complex and sporadic lymphangiomyomatosis. Vortrag auf der Internat. Res. Conf. 2004: TSC Genes-function and dysfunction – from molecular biology to therapeutic advances. Cambridge Sept. 2004.
6. Bourneville DM (1880) Sclérose tubéreuse des circonvolution cérébrales: Idiotie et épilepsie hémiplegique. *Arch Neurol (Paris)* 1: 81-91.
7. Bourneville DM, Brissaud E (1881) Encéphalite ou sclérose tubéreuse des circonvolution cérébrales. *Arch Neurol (Paris)* 1: 390-410.
8. Critchley M, Earl CJC (1932) Tuberous sclerosis and allied conditions. *Brain* 55: 311-346.
9. Curatolo P (Ed.) Tuberous sclerosis complex: From basic science to clinical Phenotypes. International Review of Child Neurology Series. Mac Keith Press, London.
10. Fernandez-Gonzalez AL, Llorens R, Lecumberri F. (1993) Pulmonary tuberous sclerosis: is there a place for lung transplantation? *J Heart Lung Transplant*. 12:534
11. Fryer AE, Chalmers A, Connor JM, Fraser I, Povey S, Yates AD, Yates JR, Osborne JP. (1987) Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet* 1: 659-661.
12. Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH (Eds.) (1999) Tuberous sclerosis complex (3rd Ed.) Oxford Univ. Press, New York – Oxford.
13. Hallopeau H, Leredde M (1885) Sur un cas d'adénomes sébacés à forme scléreuse. *Ann Dermatol Syph* 6: 473-479.
14. Kandt SR, Gebarski SS, Goetting MG (1985) Tuberous sclerosis with cardiogenic cerebral embolism: magnetic resonance imaging. *Neurology* 35: 1223-1225.
15. Kandt RS, Haines JL, Smith M, Northrup H, Gardner RJ et al. (1992) Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker for polycystic kidney disease. *Nature Genet* 2: 37-41.
16. Karenfort M, Kruse B, Freitag H, Pannek H, Tuxhorn I, Epilepsy surgery outcome in children with focal epilepsy due to tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics* 33: 255-261.
17. Knudsen AG (1971) Mutation and human cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 68: 820-823.
18. Lagos JC, Gomez MR (1967) Tuberous sclerosis: reappraisal of a clinical entity. *Mayo Clin Proc* 42: 26-49
19. Lutenbacher R (1918) Dysembryomes métatypique des reins. Carcinose submiliaire aigue du poumon avec emphysème généralisé et double pneumothorax. *Ann Med* 5 : 435-450.
20. Marcus H (1924) Characteristic roentgenographic changes associated with tuberous sclerosis. *Arch Neurol Psychiat* 53: 199-204. (zit. nach [9])

21. Peresson M, Lopez L, Narici L, Curatolo P (1998) Magnetic source imaging and reactivity to rhythmical stimuli in tuberous sclerosis. *Brain Dev* 20: 512-518.
22. Pringle JJ (1890) A case of congenital adenoma sebaceum. *Brit J Dermatol* 2: 1-14
23. Rayer PFO (1835) *Traité theorique et pratique des maladies de la peau*. 2. Aufl. JB Baillière, Paris.
24. Riemann JF, Mörl M, Rott HD (1975) Chronische Niereninsuffizienz bei Morbus Bourneville-Pringle. *Med Klin* 70: 1128-1132.
25. Roach ES, Gomez MR, Northrup H (1998) Tuberous sclerosis complex consensus conference: Revised clinical diagnostic criteria. *J. Child Neurol* 13: 624-628.
26. Sampson JR., Maheshwar MM, Aspinwall R, Thompson P, Cheadle JP et al. (1997): Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am. J. Hum. Genet.* 61: 843-851, 1997
27. Schuster P (1914) Beiträge zur Klinik der tuberösen Sklerose des Gehirns. *Dtsch Z Nervenheilk* 50: 96-133.
28. Spangler WJ, Cosgrove GR, Moumdjian RA, Montes JL. (1997) Cerebral arterial ectasia and tuberous sclerosis: case report. *Neurosurgery*. 40: 191-3; discussion 193-4.
29. Szelies B, Herholz K, Heiss WD, Rackl A, Pawlik G et al. (1983) Hypometabolic cortical lesions in tuberous sclerosis with epilepsy: demonstration by positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 7: 946-953.
30. The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium (1993) Identification and characterisation of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 75: 1305-1315.
31. The TSC1 Consortium (1997) Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 277, 805-808.
32. Vogt H (1908) Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der verschiedenen Idiotieformen. II. Tuberöse Sklerose. *Mtschr Psychiat Neurol* 24: 106-150.
33. van Slechtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B et al. (1997) Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 277: 805-808.
34. Van der Hoeve J (1920) Eye symptoms in tuberous sclerosis of the brain. *Trans Ophthalmol Soc UK* 40: 329-334.
35. Von Recklinghausen F (1862) Ein Herz von einem Neugeborenen, welches mehrere teils nach außen, teils nach den Höhlen prominierende Tumoren (Myomen) trug. *Monatschr Geburtsheilk* 20: 1-2
36. Wienecke R (2004) Effective treatment of tuberous sclerosis complex with rapamycin. Vortrag auf der Internat. Res. Conf. 2004: TSC Genes-function and dysfunction – from molecular biology to therapeutic advances. Cambridge Sept. 2004.

Tabelle 1

Daten zur Geschichte der tuberösen Sklerose

Jahr	Autoren	Entdeckung
1835	Rayer	Erste Darstellung fazialer Angiofibrome
1862	von Recklinghausen	„Myome“ des Herzens bei einem Neugeborenen
1880	Bourneville	Sonderform einer Epilepsie mit Cortikalen Tubera:
1881	Bourneville u. Brissaud	Periventrikuläre Knoten und Nierentumoren
1885	Balzer und Ménétrier	„Adenoma sebaceum“
	Hallopeau u. Leredde	„Adenoma sebaceum“
1890	Pringle	„Adenoma sebaceum“
1908	Vogt	Diagnostische Trias: Schwachsinn, Epilepsie, „Adenoma sebaceum“
1913	Berg	TSC in drei Generationen
1914	Schuster	TSC mit normaler Intelligenz
1918	Lutenbacher	Lungenbeteiligung (LAM, Pneumothorax)
1920	van der Hoeve	Retinale Manifestation, Konzept der Phakomatosen
1924	Marcus	Skelettbeteiligung
1932	Critchley u. Earl	Hypomelanotische Flecken, Autismus
1971	Knudson	Zweitreffertheorie bei Onkogenen
1975	Riemann et al.	Sonographie der Nieren
1976	Berger et al.	CT
1982	Arndt	Lasertherapie der fazialen Angiofibrome
1983	Szelies et al.	PET
1985	Kandt et al.	MRI
1987	Fryer et al.	Lokalisation des TSC1 Gens auf Chromosom 9q
1992	Kandt et al.	Lokalisation des TSC2 Gens auf 16p
1993	The Europ.Chromosome 16 TSC Consortium	Identifizierung des TSC2 Gens
1993	Fernandez-Gonzalez et al.	Lungentransplantation
1997	van Sleightenhorst et al.	Identifizierung des TSC1 Gens
1997	Sampson et al.	Contiguous gene syndrome
1997	Spangler et al.	Aneurysmen der Cerebralarterien
1998	Roach et al.	Festlegung von Diagnosekriterien
1998	Peresson et al.	MEG
2002	Karenfort et al.	Epilepsiechirurgie
2004	Bissler et al.	Rapamycinbehandlung
2004	Wienecke	Rapamycinbehandlung

Verwendete Abkürzungen: CT: Computertomographie; LAM: Lymphangiomyomatose;
MEG: Magnetoenzephalographie; MRI: Magnetic Resonance Imaging (Kernspintomographie);
PET: Positronenemissionstomographie

Abbildungslegenden:

Abbildung 1:

TS Patient aus dem Jahr 1903 aus München.

[Kothe, R. Zur Lehre der Talgdrüsengeschwülste. Arch Dermatol Syph, 63: 273-8 (1903)]

Kothe hat in seinem Artikel auch die Nagelangiofibrome beschrieben, die 1932 von Koenen wiederentdeckt wurden.

Abbildung 2:

Erste Darstellung fazialer Angiofibrome

[Rayer 1835]

Abbildung 3:

Erste Darstellung zerebraler Tubera (a) und periventrikulärer Knoten (b)

[Bourneville 1880/81]

Abbildung 4:

Ultraschalldiagnostik: Rhabdomyome des Herzens

Abbildung 5:

CT: Periventrikuläre Verkalkungen und subkortikale Zysten

Abbildung 6:

Sequentielle Horizontalschnitte durch das Gehirn mittels MRI: Summierte Läsionen von 25 erwachsenen TSC Patienten (rot/gelb: Tubera, blau: periventrikuläre Verkalkungen)

[Ridler et al. 2004]

Zu den Autoren:

Prof. Dr. med. Hans-Dieter **Rott**, Erlangen, ist Facharzt für Humangenetik.

Dr. rer. nat. Karin **Mayer**, Martinsried, ist Diplom-Biologin und bearbeitet die molekulargenetischen Grundlagen und die Diagnostik der TSC.

Dr. med. Birgit **Walther**, Berlin, ist Oberärztin in der Neuropädiatrie am Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg im Königin-Elisabeth-Hospital Herzberge.

Priv.-Dozent Dr. med. Ralf **Wienecke**, München, ist Facharzt für Dermatologie an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität und Leiter des Deutschen TSC-Zentrums München.

Herausgeber dieser Publikation:

Tuberöse Sklerose Deutschland e.V.

Langflecht 5b

65375 Oestrich-Winkel, © März 2005

info@tsdev.org

www.tsdev.org