

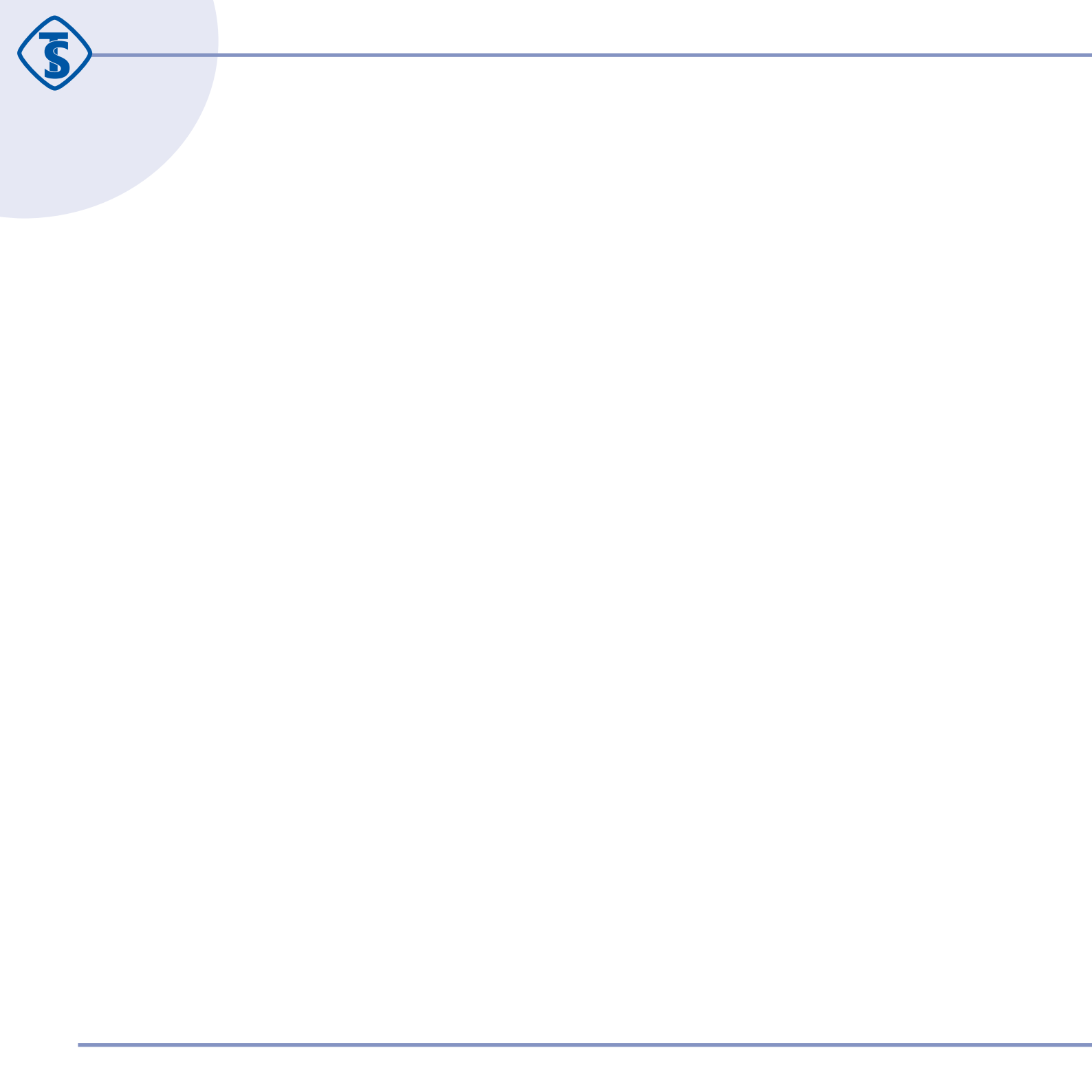


Tuberöse Sklerose Deutschland e. V.

www.tsdev.org



**Tuberöse Sklerose Complex (TSC)
– eine Einführung für Betroffene im Erwachsenenalter**



Tuberöse Sklerose Complex (TSC)

– eine Einführung für Betroffene im Erwachsenenalter

Inhaltsverzeichnis

1.	Auseinandersetzung mit meiner Erkrankung	Seite 4
2.	Von den Genen zu den Organveränderungen	Seite 4
3.	Die Organveränderungen	Seite 5
3.1	Haut, Schleimhaut und Zähne	Seite 6
3.2	Gehirn	Seite 8
3.2.1	Epilepsie	Seite 9
3.2.2	Intellektuelle Fähigkeiten	Seite 10
3.2.3	Psychiatrische Erkrankungen	Seite 11
3.2.4	Schlafstörungen	Seite 12
3.3	Augen	Seite 12
3.4	Herz	Seite 13
3.5	Gefäße	Seite 13
3.6	Nieren	Seite 14
3.7	Lunge	Seite 15
4.	Untersuchungen bei Diagnosestellung	Seite 17
5.	Verlaufsuntersuchungen	Seite 18
6.	Leben mit Tuberöse Sklerose Complex	Seite 19



Tuberöse Sklerose Complex (TSC)

– eine Einführung für Betroffene im Erwachsenenalter

1. Auseinandersetzung mit meiner Erkrankung

Die Diagnose des Tuberöse Sklerose Complex (TSC) wird meist schon im frühen Kindesalter gestellt, jedoch auch Jugendliche und Erwachsene werden damit konfrontiert, von dieser seltenen Erkrankung betroffen zu sein. Bei einigen erfolgt die Diagnose nach Jahren der Suche nach einer Ursache der vielfältigen Symptome. Für andere stellt sie einen Zufallsbefund dar oder wird aufgrund der Erkrankung eines Familienmitgliedes gestellt.

Ob Sie erstmals mit der Erkrankung konfrontiert sind, oder die Diagnose schon seit einiger Zeit kennen und sich erst jetzt mit dem Krankheitsbild auseinandersetzen, es ergeben sich Fragen. Wie werden sich die Krankheitszeichen in Zukunft entwickeln? Wie wird die Erkrankung mein Leben beeinflussen? Wie wird sich die Belastung auf die gesamte Familie, den Partner oder die Partnerin auswirken? Wie soll ich mit der Situation umgehen und wie kann ich sie bewältigen?

Es ist gerade die Vielgestaltigkeit des Tuberöse Sklerose Complex, die das Finden von Antworten auf all diese Fragen so schwierig macht. Bei der Suche nach Informationen stößt man vor allem auf solche, die sich an Eltern betroffener Kinder richten. Da bei diesen jedoch oft ganz andere Probleme im Vordergrund stehen als bei Erwachsenen, verursacht das entstehende Bild nicht selten zusätzliche Unsicherheit und Angst vor einer ungewiss erscheinenden Zukunft.

Um Ihnen bei der Beantwortung Ihrer Fragen zu helfen, möchten wir Ihnen mit dieser Broschüre sowie den weiterführenden Informationsmaterialien unserer Selbsthilfeorganisation daher einige Informationen an die Hand geben, die Ihnen ein Verständnis der Erkrankung und ein Stück weit mehr Sicherheit im Umgang mit ihr ermöglichen sollen. Dabei ist es uns wichtig, Sie darauf hinzuweisen, dass die angegebenen Zahlen statistische Werte sind, die Erkrankung jedoch bei jedem Betroffenen einen individuellen Verlauf hat, bei dem nicht alle der beschriebenen Symptome auftreten müssen. So können Betroffene durchaus auch bis ins hohe Alter ohne merkliche Beeinträchtigungen durch die Erkrankung leben.

2. Von den Genen zu den Organveränderungen

Tuberöse Sklerose Complex (Tuberöse Sklerose, Bourneville-Pringle-Syndrom, Bourneville-Brissaud-Pringle-Syndrom) ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die autosomal dominant vererbt wird und von der etwa eines von 5.000 bis 10.000 Neugeborenen betroffen ist. Mit steigendem Bewusstsein für die Erkrankung, insbesondere auch bei Erwachsenen, wird es in Zukunft wahrscheinlich jedoch noch einmal zu einem Anstieg der Diagnosen bei Betroffenen mit relativ milden Krankheitsverläufen kommen.

Die zur Erkrankung führenden genetischen Veränderungen (Mutationen) liegen im Bereich des Erbgutes, von dem jeweils eine väterliche und eine mütterliche Kopie vorliegt. Autosomal dominant bedeutet, dass bereits die Veränderung einer dieser beiden Kopien genügt, um die Erkrankung zu verursachen. Die Erkrankung wird jedoch nur in einem Drittel der Fälle von Mut-

ter oder Vater vererbt. Dagegen entsteht bei etwa zwei Dritteln die verursachende Mutation spontan, entweder in der Eizelle der Mutter, den Spermien des Vaters oder im heranreifenden Embryo.^{1,2}

Der Name der Erkrankung leitet sich von dem Auftreten harter Tumoren in der Hirnrinde ab (griech. skleros = hart, lat. tuber = Beule, Höcker). Diese gutartigen Veränderungen entstehen durch eine Fehlsteuerung des Zellwachstums und der Zellreifung.

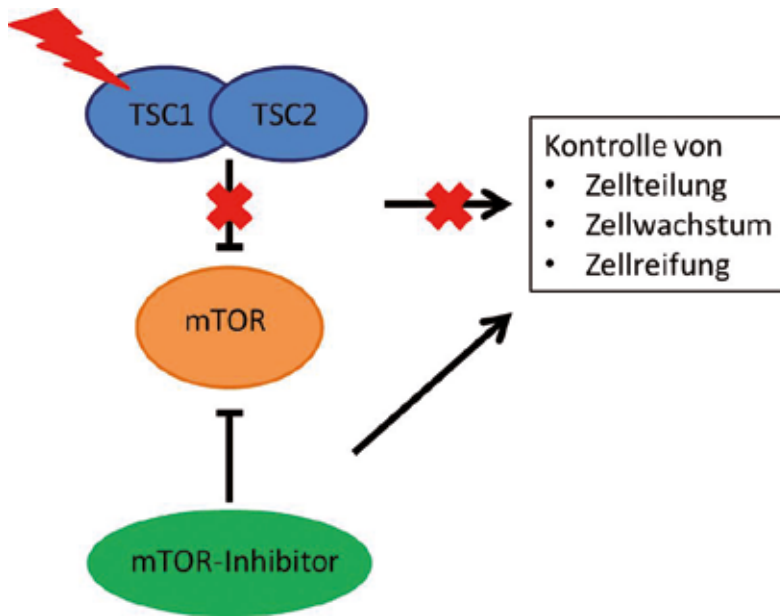


Abb. 1: Enthemmung des Zellwachstums durch Defekte im Hamartin-Tuberin-Komplex und Wiederherstellung der Kontrolle durch Therapie mittels mTOR-Inhibitoren

Mutationen im *TSC2*-Gen im Durchschnitt etwas schwerer betroffen als solche, bei denen Mutationen im *TSC1*-Gen gefunden werden. Obwohl auch die Art der Mutation wahrscheinlich einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat, kann es selbst innerhalb der gleichen Familie zu ganz unterschiedlichen Verläufen kommen, so dass im Einzelfall keine Prognose aus dem veränderten Gen und einer bestimmten Mutation abgeleitet werden kann.¹

3. Die Organveränderungen

Im Laufe des Lebens kann praktisch jedes Organsystem in unterschiedlicher Schwere betroffen sein. Für die verschiedenen Organveränderungen gibt es jedoch charakteristische Zeiten des Auftretens. So stellen bei Erwachsenen oft die Veränderungen der Nieren und bei Frauen mit einer Mutation im *TSC2*-Gen zusätzlich der Lungen die vordergründigen Probleme dar, während bei Kindern meist die Beteiligung des Gehirns im Mittelpunkt steht. Abbildung 2 gibt hierüber einen groben Überblick.¹

Ursache hierfür sind Mutationen in einem der beiden Gene *TSC1* oder *TSC2*. Diese Gene liefern gewissermaßen den Bauplan zur Herstellung der beiden Eiweißstoffe (Proteine) Hamartin (*TSC1*) und Tuberin (*TSC2*). Die Mutationen sind Fehler in diesem Bauplan, die dazu führen, dass Proteine nicht richtig hergestellt werden. Zusammen sind Hamartin und Tuberin als Hamartin-Tuberin-Komplex an der Regulation des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung beteiligt. Die Regulation erreichen sie über eine Hemmung des mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) Signalweges. Liegen jedoch Mutationen in einem der Gene *TSC1* oder *TSC2* vor, kommt es zu einer Einschränkung oder einem Verlust dieses hemmenden Einflusses auf die Prozesse von Zellteilung, Zellwachstum und Zellreifung, weswegen sich die Zellen unkontrolliert vermehren können (Abb. 1).¹

Der Ausprägungsgrad der Erkrankung ist dabei sehr variabel. Nur teilweise kann die unterschiedliche Krankheitsschwere auf die verschiedenen genetischen Veränderungen zurückgeführt werden. So sind Patienten mit Mu-

Weitere Informationen zu den verschiedenen Organbeteiligungen erhalten Sie in den folgenden Kapiteln dieser Broschüre, in denen die Symptome, die vor allem im späteren Verlauf des Lebens an Bedeutung gewinnen, etwas ausführlicher behandelt werden als solche, die vor allem bei Kindern Priorität haben. Zusätzliche Erläuterungen finden Sie bei Bedarf daneben in den weiterführenden Informationsmaterialien des Tuberöse Sklerose Deutschland e. V., die Ihnen der Verein auf Anfrage gerne jederzeit zur Verfügung stellt. Sie können diese auch von unserer Website (www.tsdev.org) herunterladen.

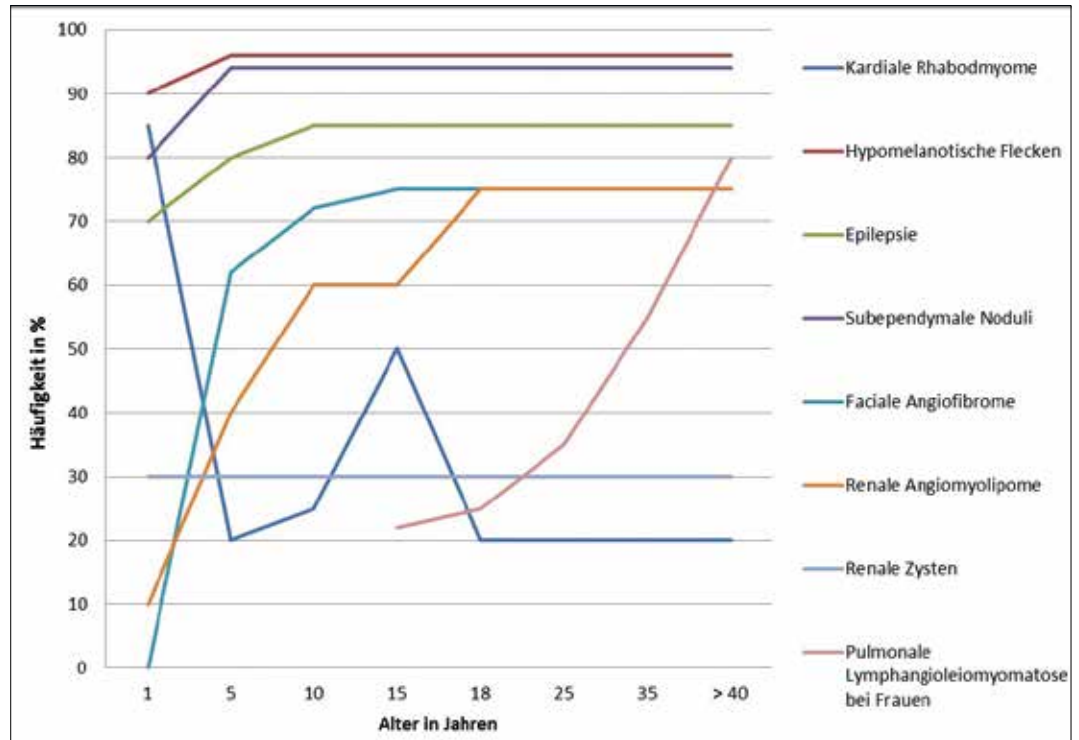


Abb. 2: Häufigkeit der Symptome in Abhängigkeit des Alters. Vereinfachte Darstellung der Symptome, für die ausreichende Daten vorliegen.^{1,3-8}

3.1 Haut, Schleimhaut und Zähne

Der Tuberöse Sklerose Complex gehört zu den neurokutanen Syndromen. Das heißt, dass in der Regel das Nervensystem (neuro-) und die Haut (-kutan, von lat. cutis) betroffen sind.

Zu den typischen Hautveränderungen bei TSC zählen unter anderem **hypomelanotische Flecken** (weiße Flecken), auch „white spots“ genannt, die bei fast allen Betroffenen auftreten. Sie werden mit zunehmender Pigmentierung der Haut in der Regel im ersten Lebensjahr sichtbar, nicht selten aber auch bereits direkt nach der Geburt. Allerdings lassen sie sich nicht immer mit bloßem Auge erkennen, sondern teilweise erst unter Schwarzlicht mit der sogenannten Wood-Lampe. An behaarten Stellen zeigen sie sich auch als weiße Haarsträhnen. Etwa ein Drittel der Patienten hat zudem sogenannte „Konfetti-Läsionen“, die sich als 2 - 3 mm messende, dicht aneinander gruppierte weiße Fleckchen wie Konfetti von der übrigen Haut abheben. Eine Behandlung dieser hypopigmentierten Hautstellen ist nicht erforderlich, allerdings sollte auf einen ausreichenden Sonnenschutz geachtet werden.^{1,9}

Faziale Angiofibrome (Abb. 3) treten etwas seltener auf. Sie entwickeln sich erst ab dem Kleinkindalter bei etwa 75 % der Betroffenen und wachsen bis ins Erwachsenenalter. Erste Anzeichen sind kleine rote Flecken, die nur gelegentlich auftreten und aus denen allmählich Wärzchen entstehen, die sich bei starker Durchblutung des Gesichts rot färben. Diese 1 - 4 mm großen Knötchen sind typischerweise auf der Nase, den Wangen und am Kinn lokalisiert, in Form eines Schmetterlings verteilt und können zunächst den Anschein von Akne erwecken. Sie können hautfarben bis rotbraun erscheinen und kleine Gefäßaufweitungen enthalten, die bei Verletzungen – etwa beim Rasieren – leicht bluten. Angiofibrome sind für die Patienten nicht gefährlich, jedoch in vielen Fällen kosmetisch störend und stigmatisierend. Entschließen sich Patienten aus diesem Grund für eine Behandlung, stehen verschiedene Behandlungsoptionen wie die Laserverödung, die chirurgische Entfernung und die Vereisung (Kryotherapie) zur Verfügung. In der Regel kann hierdurch jedoch kein dauerhafter Therapieerfolg erzielt werden, so dass die Behandlung in den meisten Fällen nach einiger Zeit wiederholt werden muss. Leider ist zudem die Kostenübernahme durch die Krankenkasse nicht immer gewährleistet. Die derzeitige Untersuchung der Lokalbehandlung mit mTOR-Inhibitoren als Salbenzubereitung im Rahmen individueller Heilversuche könnte in Zukunft jedoch neue Behandlungsoptionen eröffnen.⁹⁻¹¹



Abb. 3: Faziale Angiofibrome



Abb. 4: Pflasterstein-Muttermale
[HD Rott, Erlangen]

Ein weiteres Merkmal der Erkrankung sind **Pflasterstein-Muttermale** (shagreen patches, Abb. 4), die sich bei jedem zweiten Patienten bis zum zehnten Lebensjahr entwickeln. Sie sind meist alleine oder zu mehreren am unteren Rücken zu finden und haben ihren Namen von ihrem Aussehen, das den Eindruck vermittelt, als ob mehrere kleine Pflastersteine aneinandergereiht worden wären. So kann sich eine Ausdehnung von mehreren Zentimetern im Durchmesser für ein Pflasterstein-Muttermal ergeben. Diese hautfarbene Platte beruht auf einer Bindegewebsvermehrung, ist harmlos und durch ihre Lage meist kosmetisch weniger störend.⁹



Abb. 5: Nagel(falz)-Fibrome [HD Rott, Erlangen]

Ebenfalls um eine harmlose Bindegewebsvermehrung handelt es sich bei **Fibrösen Plaques** (fibrous cephalic plaques), die etwa bei einem Drittel der Patienten an der Stirn oder auf der behaarten Kopfhaut auftreten. Diese hautfarbenen bis rötlich gefärbten Erhebungen können einen Durchmesser von bis zu mehreren Zentimetern erreichen. Sie bestehen, wie auch die Pflasterstein-Muttermale, entweder schon bei Geburt oder entwickeln sich innerhalb der ersten zehn Lebensjahre. Danach bleibt ihr Durchmesser konstant, die Dicke kann aber weiter zunehmen.⁹

Später als die übrigen Hautveränderungen können zusätzlich **Nagel(falz)-Fibrome** (Koenen-Tumoren, unguale Fibrome, Abb. 5) hinzutreten. Sie bilden sich bei fast allen Patienten, normalerweise zwischen dem zehnten und 50. Lebensjahr. Die harmlosen, weichen bis derben kleinen, hautfarbenen Knötchen befinden sich an den seitlichen Nagelrändern oder in der Nagelwachstumszone und können zur Entstehung von Nagelrillen beitragen. Sie treten häufiger an den Zehen als an den Fingern auf und können bei ungünstiger Wachstumsrichtung oder Lokalisation Druck im Schuh verursachen und dadurch



schmerzen, bluten oder zu Entzündungen führen. An den Fingernagelrändern stellen sie in erster Linie ein kosmetisches Problem dar. In diesen Fällen kann der Arzt sie mit dem Skalpell über dem Nagel herausschälen oder abschneiden, was allerdings den teilweisen oder vollständigen Verlust des Nagelwachstums zur Folge haben kann.⁹

Genauso wie die Haut können zudem auch die Zähne und die Mundschleimhaut betroffen sein. So sind z. B. **Zahnschmelzdefekte** (enamel pits), kleine rundliche und für Karies besonders anfällige Stellen, bei etwa 90 % aller TSC-Betroffenen bereits am Milchgebiss und danach an den bleibenden Zähnen zu finden. Nicht selten sind daneben zudem **orale Fibrome**, gutartige Tumoren am Zahnfleisch oder der übrigen Mundschleimhaut, die je nach Größe teilweise einer chirurgischen Entfernung bedürfen.^{12,13}

Alle diese Veränderungen sind nicht gefährlich. Der Entscheidung, ob sie einer Behandlung bedürfen, liegt daher vor allem das individuelle Empfinden des Betroffenen zu Grunde, der seinen Arzt hierzu beratend mit einbeziehen sollte.

3.2 Gehirn

Das Gehirn ist das zentrale Steuerorgan unseres Körpers. Hier laufen Informationen aus allen anderen Organen zusammen und werden verarbeitet. Die ausgehenden Signale ermöglichen dadurch eine Regulierung unserer Organfunktionen, wie der Atmung oder des Schlaf-Wach-Rhythmus. Darüber hinaus entstehen im Gehirn aber auch unsere Wünsche und Handlungsabsichten und werden in Taten umgesetzt, sei es nun die Kontrolle unserer Bewegungen, unserer Sprache oder unserer Gefühle. Einige dieser Funktionen können durch die Gehirnveränderungen beim Tuberöse Sklerose Komplex beeinträchtigt sein.

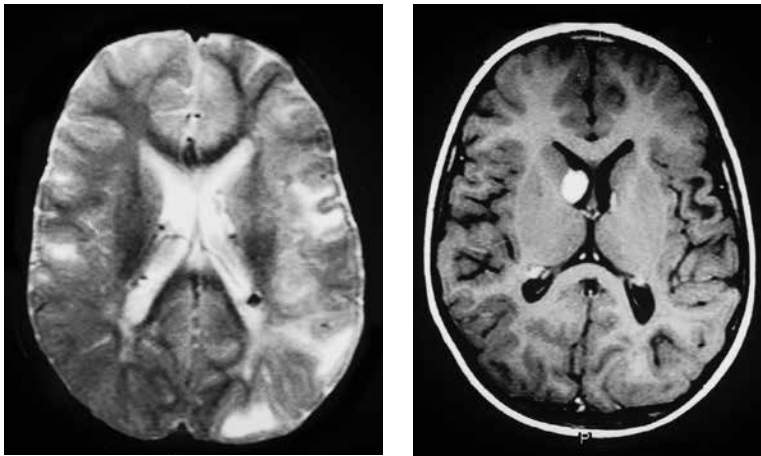


Abb. 6: links: In der axialen Magnetresonanztomografie (MRT) stellen sich im Bereich der Hirnrinde unregelmäßig verteilte, hellere Areale dar, die den kortikalen Tubera entsprechen. Außerdem sind in den Seitenwänden der Hirnkammern subependymale Noduli sichtbar, die sich bei diesem Verfahren als dunkle Flecken darstellen. rechts: In der axialen Computertomografie (CT) des Gehirns zeigt sich ein verkalktes Riesenzellastrozytom. [HD Rott, Erlangen]

Wichtig für unsere geistigen Fähigkeiten ist insbesondere das Großhirn. Der Aufbau dieses größten Teils unseres Gehirns ist entsprechend seiner Funktionen komplex. Grob kann man die graue Substanz der Hirnrinde von der weißen Substanz des Markes unterscheiden. Innerhalb des Gehirns befinden sich die Hirnwasserkammern.

Charakteristisch für den Tuberöse Sklerose Komplex sind Veränderungen der weißen Hirnsubstanz sowie höckerartige Veränderungen in der Hirnrinde. Die Veränderungen der Hirnrinde werden als **kortikale und subkortikale Tubera** (Abb. 6) bezeichnet und können mit für das Entstehen von Epilepsien verantwortlich sein. Man geht davon aus, dass sich diese schon während der Phase der Vermehrung und Verteilung der Nervenzellen beim Feten bilden und somit bereits bei der Geburt angelegt sind, jedoch erst mit der Ausreifung des Gehirns im Säuglings- und Kleinkindesalter sichtbar werden.¹⁴⁻¹⁶

Die ebenfalls bei TSC vorkommenden Knötchen der Wandauskleidung der Hirnwasserkammern, die sogenannten **subependymalen Noduli** (SEN), führen hingegen meist nicht zu Beschwerden.¹⁵ Im Gegensatz zu den höckerartigen Veränderungen im Bereich der Hirnrinde (kortikale Tubera) haben subependymale Noduli in der Nähe der Foramina Monroi, dem Abflussbereich des Hirnwassers, jedoch bei etwa 10 % der Patienten eine Wachstumstendenz und entwickeln sich zu größeren, nicht oder nur wenig verkalkten, gutartigen Tumoren, die ab einer gewissen Größe als **subependymale Riesenzellastrozytome** (SEGA, Abb. 6) bezeichnet werden.

Die Riesenzellastrozytome können durch Behinderung der Abflusswege des Hirnwassers zu einer Störung der Hirnwasserzirkulation und in der Folge zu einer Hirndruckerhöhung führen. Liegt ein rascher Druckanstieg vor, äußert sich dieser typischerweise mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen (insbesondere morgens nach dem Aufstehen), Unruhe oder in einer erhöhten Schläfrigkeit mit Eintrübung des Bewusstseins. Daneben können zudem plötzliche neurologische Ausfälle, wie zum Beispiel Sehstörungen, Lähmungen, Gang- oder Koordinationsstörungen auftreten. Eine allmähliche Drucksteigerung kann sich aber z. B. auch ausschließlich in einem veränderten Verhalten oder einer erhöhten Anfallsfrequenz äußern, so dass über regelmäßige kernspintomografische Untersuchungen (Magnetresonanztomografie, MRT) unbedingt kontrolliert werden sollte, ob subependymale Riesenzellastrozytome wachsen und ob das Risiko einer Behinderung des Hirnwasserflusses besteht. Wird dann eine Therapie notwendig, stehen zur Verkleinerung oder Entfernung der subependymalen Riesenzellastrozytome sowohl chirurgische Methoden als auch eine medikamentöse Behandlungsoption mit mTOR-Inhibitoren zur Verfügung.¹⁵

Das Wachstum der Riesenzellastrozytome kann bis ins späte Jugendalter anhalten, bis es fast immer zu einem Wachstumsstopp und einer Verkalkung kommt. Ein Wachstum jenseits des 25. Lebensjahres ist sehr unwahrscheinlich, jedoch möglich. Auch kann es sehr selten zu einer Bildung von flüssigkeitsgefüllten Blasen (Zysten) oder Einblutungen in die subependymalen Riesenzellastrozytome kommen.¹⁷

3.2.1 Epilepsie

Die unter anderem aus den höckerartigen Veränderungen in der Hirnrinde resultierende Epilepsie ist eine der häufigsten Krankheitserscheinungen, die bei etwa 75 – 90 % der Betroffenen meist schon im ersten Lebensjahr auftritt und häufig den ersten Hinweis auf die Erkrankung gibt.¹⁸ Auch wenn die Krampfanfälle meist im Kindesalter beginnen, entwickelt dennoch etwa jeder zehnte Erwachsene mit TSC, der bisher nicht davon betroffen war, Krampfanfälle.¹⁹ Die schweren, mit geistiger Behinderung einhergehenden Epilepsie-Syndrome wie das West-Syndrom oder das Lennox-Gastaut-Syndrom, treten jedoch typischerweise nur im Kindesalter auf. Ein Verlust von geistigen Fähigkeiten im Erwachsenenalter durch die Epilepsie tritt in aller Regel nicht mehr auf.¹⁸

Die Art der Anfälle ist neben ihrer Häufigkeit wesentlich für den Einfluss der Epilepsie auf den Alltag. Man unterscheidet zwischen **generalisierten Krampfanfällen**, die beide Gehirnhälften einbeziehen und sich rasch ausbreiten sowie **fokalen Krampfanfällen**, die auf ein Gebiet innerhalb einer Gehirnhälfte beschränkt bleiben.

Fokale Anfälle können in Abhängigkeit der betroffenen Gehirnregion (Fokus) ein unterschiedliches Erscheinungsbild haben. Ihre weitere Einteilung erfolgt anhand der während des Anfalls auftretenden Symptome. Neben motorischen Symptomen wie dem unwillkürlichen Anspannen, dem Zucken oder dem Erschlaffen von Muskeln oder Muskelgruppen können das sen-



sensorische Symptome, wie z. B. Missempfindungen, Sehen von Lichtblitzen oder dem Erleben von starker Angst sein. Darüber hinaus ist es auch wichtig zu wissen, ob die kognitiven Fähigkeiten während des Anfalls eingeschränkt sind, zum Beispiel ob während des Anfalls eine normale, eine inadäquate oder gar keine Reaktion auf Ansprache erfolgt oder ob eine Erinnerungslücke für das Ereignis besteht.

Fokale Anfälle können sich aber auch zu einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall entwickeln. Hierbei kommt es in der Regel zu einem beidseitigen Anspannen und rhythmischen Zucken der Muskulatur, das Erscheinungsbild kann jedoch auch hier sehr unterschiedlich und mit verschiedenen motorischen und sensorischen Symptomen verbunden sein. Bei ihnen ist das Bewusstsein meistens, wenn auch nicht immer, beeinträchtigt.

Manche Betroffene spüren bereits im Vorfeld, wenn ein Anfall bevorsteht. In diesem Fall spricht man von einer sogenannten Aura, die etwa durch eine vom Magen zum Kopf aufsteigende Übelkeit, Wahrnehmung von Gerüchen oder Geschmäckern oder das Gefühl, eine Situation schon einmal erlebt zu haben (déjà vu- oder vécu-Erlebnisse) bestehen kann.

Wird eine Epilepsie festgestellt, werden zur Therapie zunächst anti-epileptische (antikonvulsive) Medikamente eingesetzt. Helfen diese nicht oder nicht im gewünschten Umfang, stehen als weitere Therapieoptionen die modifizierte Atkins-Diät (MAD) als eine Form der ketogenen Diät, die klassische ketogene Diät (KD), die Vagusnervstimulation (VNS) sowie die Epilepsiechirurgie zur Verfügung. So lange durch die Therapie keine Anfallsfreiheit erzielt werden kann, sollten sowohl in der Freizeit, als auch im Beruf gefährdende Situationen, wie z. B. das Führen eines PKWs (Bedingung ist 1 Jahr Anfallsfreiheit) oder das Bedienen von gefährlichen Maschinen, vermieden werden. Tipps und Ratschläge finden Sie an dieser Stelle unter anderem bei der Deutschen Epilepsievereinigung, die bundesweit vertreten ist.^{20,21}

3.2.2 Intellektuelle Fähigkeiten

So komplex und unterschiedlich die Verläufe der Erkrankung sind, so verschieden sind auch die Einflüsse auf die geistige Entwicklung. Intellektuelle Einschränkungen (IQ < 70) konnten bei etwa der Hälfte bis zu zwei Drittel der Patienten beobachtet werden, wobei diese Statistik alle Schweregrade, von einer kaum merklichen Beeinträchtigung bis hin zu einer schweren geistigen Behinderung, umfasst.^{19,22-25}

Die Möglichkeiten der geistigen Entwicklung zeigen sich bereits im Kindesalter. Für Erwachsene ist es darüber hinaus jedoch wichtig zu wissen, dass auch bei Betroffenen mit normaler Intelligenz kognitive Veränderungen vorhanden sein können. So bestehen spezifische Stärken, aber auch Schwächen, zu denen unter anderem Schwierigkeiten in der Verarbeitung visuell-räumlicher Eindrücke, sowie Sprach-, Lese- und Rechtschreibschwächen zählen.^{26,27} Daneben haben viele der Betroffenen außerdem Probleme planvoll zu handeln. Es fällt ihnen oft schwer, ihre Aufmerksamkeit ganz auf eine Sache zu richten, sie über längere Zeit aufrecht zu erhalten, zwischen zwei Aufgaben zu wechseln oder sich gleichzeitig auf verschiedene Dinge zu konzentrieren.²⁷ Eine eingeschränkte Merkfähigkeit bereitet einigen Betroffenen daneben zusätzliche Probleme.²⁷

In Summe können diese Probleme somit zu Einschränkungen in der Ausführung von täglichen beruflichen oder privaten Aufgaben führen. Welche gezielten Hilfen Ihnen im Hinblick darauf zur Verfügung stehen, lässt sich am besten auf Grundlage von psychologischen Testverfahren, über die die individuellen Stärken und Schwächen ermittelt werden können, herausfinden.²⁷

3.2.3 Psychiatrische Erkrankungen

Psychische Probleme sind bei Erwachsenen mit TSC auch bei normaler Intelligenz häufig. Diesen wurde bisher allerdings zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt, so dass die entsprechenden Diagnosen selten gestellt und die Behandlungen oft unzureichend sind.²⁸ Sicher ist jedoch, dass ein deutlich erhöhtes Risiko für Verhaltensprobleme wie Impulsivität, Aggressionen, Selbstverletzungen, Hyperaktivität, Rastlosigkeit und Schlafprobleme besteht.²⁷⁻²⁹ Nicht selten treten zudem Probleme im Bereich der sozialen Interaktion und der Sprache sowie eine Erkrankung der Stimmung oder der Emotionen auf. Daneben sind das Erleben von Angst, extremer Schüchternheit oder depressive Stimmungslagen ebenfalls öfter zu beobachten als bei nicht von der Erkrankung betroffenen Menschen.²⁷⁻³¹

Vorübergehende Beeinträchtigungen der Stimmung, insbesondere nach belastenden Ereignissen, haben jedoch nicht unbedingt etwas mit der Erkrankung zu tun, sondern sind ganz normal und menschlich. Zudem ist das Verhalten jedes Menschen individuell verschieden. Von einer psychiatrischen Erkrankung oder einem Syndrom kann man daher erst sprechen, wenn Auffälligkeiten über einen gewissen Zeitraum hinweg bestehen und zu Einschränkungen im täglichen Leben und dem sozialen Umfeld führen. Dabei ist der Übergang vom Normalen zum Krankhaften fließend, was die Abgrenzung erschweren kann. Auch deshalb weisen die in Studien ermittelten Häufigkeiten von psychischen Erkrankungen zum Teil sehr breite Schwankungen auf. Dies gilt vor allem für Erkrankungen, die durch eine Veränderung der Stimmungslage gekennzeichnet sind (affektive Störungen), sowie für Angststörungen. Eindeutig gehäuft sind bei Tuberöse Sklerose Complex jedoch Autismus-Spektrum-Störungen und das Aufmerksamkeitsdefizit- und/oder Hyperaktivitätssyndrom (ADHS).^{27,28,31}

Bei Vorliegen einer **Autismus-Spektrum-Störung**, die bei 25 – 50 % aller vom Tuberöse Sklerose Complex betroffenen Menschen beobachtet werden kann, sind vor allem die Kommunikation und die soziale Interaktion mit anderen Menschen beeinträchtigt.^{27,29,32,33} Dezent Anzeichen dafür können unter anderem eine reduzierte Verwendung von Mimik, Körperhaltung und Gestik sein. Betroffene haben dann zum Beispiel Probleme, Emotionen in der Tonlage des Gespräches oder im Gesichtsausdruck des Gegenübers zu erkennen. Zusätzlich kommen monotone oder ritualisiert wiederholte Verhaltensweisen vor.^{34,35}

Ursache dafür sind grundlegende Unterschiede in der Verarbeitung von Sinneseindrücken und in der Wahrnehmung der Umwelt, die wie die übrigen psychiatrischen Erkrankungen auf Veränderungen des Gehirns beruhen. Zwar besteht ein klarer Zusammenhang zum Grad der geistigen Behinderung sowie dem Auftreten einer Epilepsie, insbesondere wenn diese früh einsetzt, allerdings kommen Autismus-Spektrum-Störungen auch bei TSC-Betroffenen mit normaler Intelligenz zehn bis zwanzig Mal häufiger vor als in der übrigen Bevölkerung.^{27,29,32,33}

Im Gegensatz zu Autismus-Spektrum-Störungen macht sich das **Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS)** vor allem durch Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität sowie Impulsivität, also zum Beispiel durch voreiliges, unüberlegtes bzw. un-





kontrolliertes Handeln oder durch Zerstretheit bemerkbar. Es tritt bei 30 - 60 % der Menschen mit Tuberöse Sklerose Complex auf, wobei aber auch hier in der Regel ein klarer Zusammenhang zum Auftreten intellektueller Einschränkungen besteht.^{27,36}

Darüber hinaus ist das Wissen um das Auftreten psychiatrischer Begleiterkrankungen bis heute leider noch ungenügend.²⁷ Da es sich bei den psychiatrischen Erkrankungen, die bei Menschen mit Tuberöse Sklerose Complex beobachtet werden, nicht um TSC-spezifische Störungen handelt, kann jedoch auf bereits etablierte Therapien zurückgegriffen werden.²⁸ Sind Ihnen auch an sich selbst bereits solche Symptome aufgefallen, sprechen Sie mit Ihrem behandelnden Arzt darüber. Er kann Sie ggf. an einen Neurologen, einen Psychiater oder einen anderen Spezialisten überweisen, der gemeinsam mit Ihnen eine individualisierte Therapie für Sie ausarbeitet.

3.2.4 Schlafstörungen

Ein auch heute noch oft vernachlässigtes Thema bei chronisch kranken Menschen ist der Schlaf, obwohl dieser lebensnotwendig ist und eine wesentliche Rolle im Rahmen biologischer und psychischer Regenerationsprozesse spielt. Die Qualität des Schlafes hat dabei wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität. So geht Schlafmangel häufig mit Tagesmüdigkeit, mangelnder Konzentrationsfähigkeit, Stress, einem schlechterem allgemeinen Gesundheitszustand und mangelndem psychischem Wohlbefinden sowie der Einschränkung sozialer Kontakte einher.³⁷ Insbesondere von Kindern mit Tuberöse Sklerose Complex weiß man, dass sie häufig an Schlafstörungen leiden, bei Erwachsenen mit der Erkrankung wurde das Schlafverhalten bisher allerdings kaum untersucht. Die bisher einzige Studie deutet jedoch darauf hin, dass auch etwa jeder Dritte Erwachsene mit TSC an Schlafstörungen leidet und ein Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen und dem Auftreten einer Epilepsie besteht.³⁸ Dabei ist besonders zu beachten, dass Schlafstörungen mit nächtlichen Krampfanfällen im Zusammenhang stehen und daher ein Hinweis auf unbeobachtete Krampfanfälle geben können. Bestehende Schlafstörungen sollten Sie daher unbedingt Ihrem Arzt mitteilen, damit diagnostische und gegebenenfalls therapeutische Schritte eingeleitet werden können.

3.3 Augen

Neben den bisher genannten Organbeteiligungen können bei TSC auch die Augen betroffen sein. Dort finden sich bei etwa 30 – 50 % der Patienten mit Tuberöse Sklerose Complex häufig schon ab dem frühen Kindesalter gutartige Gewebsveränderungen der Netzhaut, sogenannte **retinale Hamartome**. Haben diese Hamartome eine höckerartige Oberfläche werden sie auch als „Maulbeertumore“ bezeichnet, welche bei Tuberöse Sklerose Complex als charakteristisch gelten. Die Sehkraft wird durch diese nur sehr selten beeinflusst, sodass in der Regel keine Behandlung notwendig ist. Auch wenn die Hamartome meist nicht weiter wachsen, wird dennoch in manchen Fällen eine rasche Größenzunahme beobachtet, die zu Blutungen, Netzhautablösungen, oder Gesichtsfelddefekten führen kann. Deswegen sind bei Vorliegen eines Hamartoms der Netzhaut regelmäßige Kontrolluntersuchungen ratsam.³⁹

Ähnlich den hypomelanotischen Flecken der Haut treten bei etwa 40 % der Patienten außerdem helle Flecken der Netzhaut auf, die als **retinale achromatische (ohne Farbe) Flecken** bezeichnet werden. Auch diese Veränderungen haben in der Regel keinen Einfluss auf die Sehfähigkeit.⁴⁰

3.4. Herz

Als Multisystemerkrankung kann der Tuberöse Sklerose Complex auch das Herz betreffen. Dort zeigt er sich in Form von Rhabdomyomen, gutartigen Tumoren, die zum Teil schon vor Geburt in der späten Schwangerschaft mittels Ultraschall festgestellt werden können. Die meisten Betroffenen mit **kardialen Rhabdomyomen** (Abb. 7) haben jedoch keinerlei Beschwerden. Je nach Größe, Anzahl und Lokalisation können sie in manchen Fällen allerdings zur Behinderung des Blutflusses oder einer Beeinträchtigung der Funktion des Herzmuskels führen. Liegen die Rhabdomyome im Erregungsleitungssystem des Herzens, kann es außerdem zu Herzrhythmusstörungen kommen, die eine Herzschwäche (Herzinsuffizienz) oder einem Herzstillstand zur Folge haben können. Diese machen sich z. B. durch Herzstolpern, Herzrasen, Luftnot, Schwitzen sowie Schmerzen oder einem Druck auf der Brust bemerkbar.

Aus noch unbekanntem Gründen gehen die kardialen Rhabdomyome allerdings in der Regel im Klein- und Schulkindesalter meist zurück. Im Jugendalter kann es jedoch wieder zum Wachstum oder neuem Auftreten dieser Tumoren kommen, bevor es im Erwachsenenalter normalerweise zu einer endgültigen Größenabnahme kommt.^{3-5,15} Zwar liegen auch jenseits des Kindesalters Einzelfallberichte über Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit Tuberöse Sklerose Complex vor, es ist aber unklar, ob diese im Zusammenhang mit der Erkrankung stehen oder ob es sich um ein zufälliges gleichzeitiges Auftreten handelt. Bei Vorliegen der entsprechenden Symptome sollten Sie trotzdem immer Ihren behandelnden Arzt zu Rate ziehen.^{5,41}

3.5 Gefäße

Veränderungen an den Gefäßen treten bei Patienten mit Tuberöse Sklerose Complex im Vergleich zu den anderen für die Erkrankung typischen Symptomen eher selten auf. In der Literatur werden hier einerseits spindel- oder sackförmige Ausweitungen meist größerer Arterien (Aneurysmen) beschrieben, es existieren jedoch auch Berichte über das Auftreten von Gefäßverengungen (Gefäßstenosen).^{5,42}

Am häufigsten wurde dabei bisher über **Aneurysmen** der Hauptschlagader (Aorta, Abb. 8) berichtet. Im Gegensatz zu Aneurysmen anderer Ursache, die meist erst im Erwachsenenalter auftreten, werden Aneurysmen bei Tuberöse Sklerose Complex am häufigsten im Schulkindesalter diagnostiziert.⁵

Die meisten Aneurysmen bleiben symptomlos und machen zunächst keine Beschwerden. Da sie durch den ständigen Druck in den Schlagadern (Arterien) jedoch wachsen, besteht die Gefahr, dass sie das umliegende Gewebe, etwa im Gehirn, schädigen. Die am meisten gefürchtete Komplikation ist an dieser Stelle deren Ruptur, also das Zerreißen der Gefäßwand.



Abb. 7: Darstellung von Rhabdomyome des Herzens (Pfeile) im MRT. [DN Franz, Cincinnati].

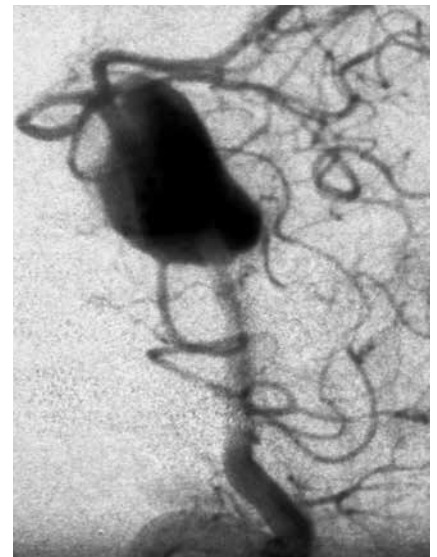


Abb. 8: Angiografische Darstellung eines Aneurysmas der Hauptschlagader [W Huk, Erlangen]



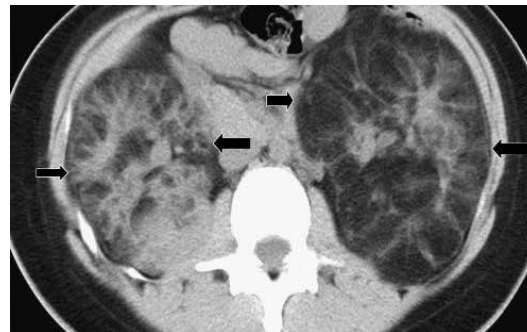
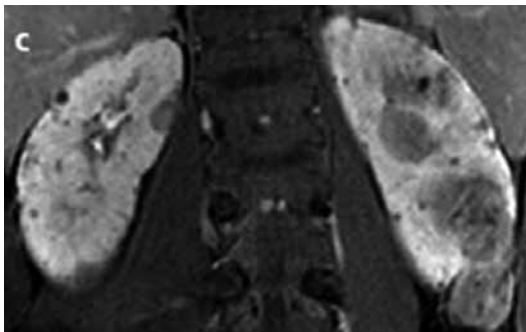
Deswegen ist es wichtig, deren Größe in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren, um gegebenenfalls rechtzeitig vorbeugend eingreifen zu können.

Gefäßstenosen kommen ebenfalls am häufigsten im Bereich der Hauptschlagader (Aorta) und den die Bauchorgane versorgenden Schlagadern vor. Sie können sich bei Einschränkung der Darmdurchblutung durch vor allem nach dem Essen auftretende Bauchschmerzen sowie bei Einschränkung der Nierendurchblutung durch einen Bluthochdruck bemerkbar machen. Seltener kommen auch Stenosen im Bereich der Gehirnversorgenden Gefäße und der Herzkranzgefäße vor.

Als Behandlungsoptionen stehen in beiden Fällen sowohl operative Methoden zur gefäßchirurgischen Korrektur sowie Katheterbehandlungen zur Verfügung. Grundsätzlich ist hierbei jedoch immer das Risiko des Eingriffs gegen die Beeinträchtigung durch die Gefäßveränderung abzuwägen.¹⁷

3.6. Nieren

Veränderungen an den Nieren sind ebenfalls für die Erkrankung typisch und treten bei fast allen Betroffenen im Laufe des Lebens auf. Zu den häufigsten unter ihnen zählen **Angiomyolipome** (AML, Abb. 9), gutartige Tumoren, die aus Gefäßen (Angio-), glatten Muskelzellen (-myo-) und Fettgewebe (-lipom) bestehen. Sie treten bereits vor dem 10. Lebensjahr bei mehr als der Hälfte der Patienten in Erscheinung, im Erwachsenenalter dann bei etwa 75 %.^{6,7,43} Meist sind es mehrere Angiomyolipome, die zunächst keine Beschwerden verursachen, jedoch sowohl in der Kindheit als auch im Erwachsenenalter wachsen und sehr groß werden können. In den Angiomyolipomen entwickeln sich mit zunehmender Größe häufig auch Aneurysmen, also Ausweitungen und Aussackungen der schwachen Gefäßwände, die platzen und dadurch lebensbedrohliche Blutungen verursachen können. Solche Blutungen sind bei Erwachsenen die häufigsten durch Tuberöse Sklerose Complex verursachten Komplikationen. Sie treten in bis zur Hälfte der Fälle auf, vor allem wenn große Angiomyolipome oder Aneurysmen vorliegen. Mögliche Anzeichen dafür sind plötzlich eintretende Schmerzen im Flankenbereich, Übelkeit und Erbrechen, Blutdruckabfall mit Schwäche, Blässe, Kaltschweißigkeit und Herzrasen oder eine blutige Färbung des Urins.⁴³



Neben Angiomyolipomen hat etwa jeder dritte Patient zudem **Nierenzysten** (Abb. 9), deren Vorliegen nicht vom Alter abhängt. Hierbei handelt es sich um mit klarer Flüssigkeit gefüllte Bläschen, die normalerweise keine Beschwerden verursachen. Ist jedoch eine polyzystische Nierenerkrankung, von der

Abb. 9: links: MRT-Bild der Nieren eines TSC-Patienten mit mehreren Angiomyolipomen (Pfeile). [M. Sauter, M. Scherr, A. Wiemer-Kruel, M. Fischereder; Tuberöse Sklerose – Zielgerichtete Therapieoptionen mit mTOR-Inhibitoren; Journal Onkologie 9/2012]. rechts: MRT-Bild der Nieren eines TSC-Patienten mit mehreren Zysten (Pfeile). [DN Franz, Cincinnati]

ebenfalls etwa 2 % der Menschen mit Tuberöse Sklerose Complex betroffen sind, ursächlich für deren Entstehung verantwortlich, kann es durch die Anzahl, Größe und Lage der Zysten bereits im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter zum Nierenversagen kommen.⁴³ Das für diese Erkrankung verantwortliche *PKD1*-Gen liegt im Erbgut direkt neben dem *TSC2*-Gen, so dass Verluste von genetischem Material, die beide Gene umfassen, zum Vorliegen beider Erkrankungen führen. Unabhängig davon besteht möglicherweise zudem ein Zusammenhang zwischen dem gehäuften Auftreten von Nierenzysten und hohem Blutdruck.

Sehr selten entwickeln Betroffene außerdem **Nierenzellkarzinome** (bösartiger Nierentumor), die bei bis zu 2 % der TSC-Betroffenen vorkommen und im Gegensatz zur Normalbevölkerung bereits in der Kindheit oder im frühen Erwachsenenalter auftreten können. Dabei ist die Abgrenzung zu gutartigen Tumoren schwierig. Die Festlegung der notwendigen Behandlung sollte daher nur in spezialisierten Zentren erfolgen.

Da die Erkrankung der Nieren für einen erheblichen Anteil der Komplikationen bei Tuberöse Sklerose Complex verantwortlich ist, sollten die Nieren grundsätzlich regelmäßig durch eine Bildgebung kontrolliert werden, um gegebenenfalls frühzeitige Gegenmaßnahmen einleiten zu können. Eine gute Kontrolle und gegebenenfalls medikamentöse Einstellung des Blutdruckes ist an dieser Stelle ebenfalls wichtig.

Zwar sind eine chronische Niereninsuffizienz und die Notwendigkeit einer Dialyse selten, die akuten Komplikationen sind aber für einen erheblichen Teil der Todesfälle verantwortlich. Die Vielzahl der Veränderungen macht die Beurteilung mittels Ultraschall allerdings oftmals unmöglich, so dass MRT- oder CT-Untersuchungen notwendig sind. Wird hierdurch ein Behandlungsbedarf diagnostiziert, wird besonders auf den Erhalt von noch funktionsfähigem Nierengewebe durch möglichst wenig gewebsverletzende Techniken geachtet. So können Angiomyolipome zum Beispiel medikamentös durch die Gabe von mTOR-Inhibitoren in ihrem Wachstum gehemmt, durch Verödung der Blutgefäße (Embolisation) von der Blutversorgung abgeschnitten oder durch eine gewebeschonende Chirurgie entfernt werden. Liegt bereits eine Blutung vor, ist allerdings fast immer eine Embolisation zu erwägen.^{43,44}

3.7. Lunge

Unter den Organveränderungen beim TSC, die vor allem im Erwachsenenalter bedeutsam werden, sind Veränderungen der Lunge mit an erster Stelle zu nennen.⁴⁵ Veränderungen an der Lunge treten allerdings fast nur ab der Pubertät bei Frauen mit einer Mutation im *TSC2*-Gen auf. Bisherige Studien deuteten darauf hin, dass etwa jede zweite bis vierte erwachsene Frau mit Tuberöse Sklerose Complex eine **Lymphangiomyomatose** (LAM) hat. Eine kürzlich erschienene Studie, die eine LAM über das Auftreten von mindestens vier Lungenzysten definierte, zeigte einen deutlichen Anstieg der Häufigkeit mit steigendem Alter, vor allem ab dem 30. Lebensjahr. Auch wenn einzelne Lungenzysten in der Regel noch keine klinische Relevanz haben, zeigt dies doch ein chronisches Voranschreiten von Gewebsveränderungen an, die fast jede Frau mit TSC betreffen. Von einer klinisch relevanten LAM sind jedoch fast ausschließlich Frauen mit einer Mutation im *TSC2*-Gen betroffen. Frauen mit einer Mutation im *TSC1*-Gen entwickeln hingegen nur in Einzelfällen klinische Einschränkungen aufgrund einer LAM.⁴⁶

Zystische Veränderungen der Lunge treten auch bei etwa jedem zehnten Mann mit TSC auf. Berichte über das Auftreten wirklich klinisch relevanter Veränderungen bei Männern oder Kindern sind jedoch äußerst selten.^{8,47-50}



Bei der am häufigsten auftretenden Erkrankung der Lunge, der Lymphangiomyomatose, kommt es in der gesamten Lunge zur Bildung von kleinen Knötchen aus glatten Muskelzellen, die wahrscheinlich ausgehend von den Angiomyolipomen der Nieren über die Lymphgefäße in die Blutbahn und in die Lunge gelangen, wo sie sich zwischen den Lungenbläschen und den Haargefäßen der Lunge ansiedeln und wuchern. Das normale Lungengewebe wird dadurch verdrängt und geschädigt. Anstelle der Lungenbläschen, den Alveolen, in denen der Gasaustausch stattfindet, bilden sich Zysten (Abb. 10). Dies sind größere Hohlräume mit einer dünnen Wand, über die dann kein wirksamer Gasaustausch mehr stattfinden kann.

Das Voranschreiten der Erkrankung ist dabei sehr variabel, so dass keine eindeutige Prognose gegeben werden kann und regelmäßige Verlaufskontrollen notwendig sind. In der Regel bestehen zunächst keine Beschwerden und die Lungenfunktion ist noch ausreichend. Bei Voranschreiten der Erkrankung kann es zu einer Beeinträchtigung beim Ausatmen und zu einer Überblähung der Lunge kommen, die durch die zunehmende Verengung der kleinen Atemwege hervorgerufen wird. Durch Zerstörung der Alveolen wird zudem die Sauerstoffaufnahme zunehmend eingeschränkt. Diese Veränderungen zeigen sich im Auftreten von Atemnot, Kurzatmigkeit, Husten und Brustschmerzen. Da durch die Wucherungen auch der Blutabfluss aus den Lungenkapillaren gestört sein kann, kann es zudem zu Blutungen in die Atemwege kommen, die sich durch Husten eines blutigen Sekretes (Hämoptysen) äußern.⁴⁵ Die häufigste Komplikation im weiteren Verlauf ist dann die Entwicklung eines Pneumothorax, dem Eindringen von Luft in den Brustkorb. Dieser kann entstehen, wenn Zysten platzen und Luft aus der Lunge in den Brustkorb eindringt. Normalerweise wird die Lunge durch einen Unterdruck an der inneren Wand des Brustkorbes gehalten und bewegt sich beim Atmen passiv mit. Geht dieser Unterdruck verloren, kann die Lunge kollabieren. Durch Platzen der wuchernden Lymphgefäße kann es außerdem zu einer Ansammlung von Lympheflüssigkeit in der Brusthöhle (Chylothorax) kommen, wodurch die Entfaltung der Lungen bei der Einatmung eingeschränkt und die Sauerstoffaufnahme behindert wird. So wie kleinere Einblutungen in die Atemwege auftreten, kann es zudem zu massiven Lungenblutungen kommen, die aber selten sind.^{48,49}

Die LAM ist zwar nicht heilbar, ihr Fortschreiten kann jedoch verzögert werden. Neben dem frühzeitigen Erkennen und Behandeln der Komplikationen wird neuerdings auch hier die Wirkung von mTOR-Inhibitoren auf die LAM untersucht.⁵¹ Die symptomatische Behandlung orientiert sich wesentlich an den Erfahrungen in der Behandlung des Asthma bronchiale, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und des Lungenemphysems. So können Atembeschwerden im Rahmen einer Verengung der Atemwege mittels atemwegserweiternden Inhalationen behandelt werden. Aufgrund des erhöhten Risikos schwerer Infektionen bei einer chronischen Lungenerkrankung sollten Betroffene außerdem gegen Influenza und Pneumokokken geimpft werden. Bei schwersten klinischen Symptomen und der Notwendigkeit einer ständigen Sauerstoffzufuhr kann eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden.

44,49,52,53

Die Frage, warum eine LAM weit überwiegend bei Frauen auftritt, ist bis heute nicht geklärt. Experimente an Zellkulturen legen einen begünstigenden Einfluss von Östrogenen nahe. Dementsprechend scheint die Einnahme von Östrogenen - zum Beispiel in Verhütungsmitteln („Pille“) - die Entwicklung einer LAM zu beschleunigen und sollte gemieden werden.^{49,53,54} Daneben ist außerdem das Risiko von Komplikationen während der Schwangerschaft erhöht, weshalb regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden sollten.⁵³

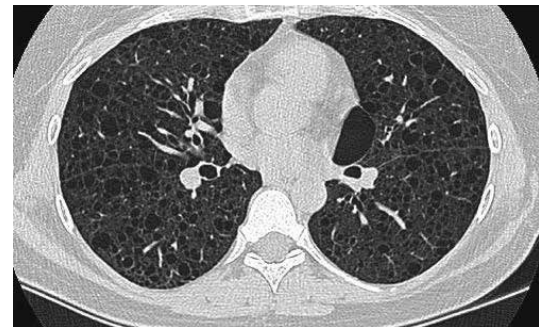


Abb. 10: Hochauflösende Computertomografie der Lungen bei einer LAM-Patientin: beide Lungenflügel sind mit zahlreichen Zysten durchsetzt. [DN Franz, Cincinnati]

4. Untersuchungen bei Diagnosestellung ⁵⁵

Ist die Diagnose Tuberoöse Sklerose Complex gesichert, sollte im Weiteren das Ausmaß der Organbeteiligungen festgestellt werden. Hierzu sind eine Reihe verschiedener Untersuchungen notwendig.

So sind zur Überprüfung des Vorliegens von Gehirnveränderungen eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Schädels mit und ohne Kontrastmittel sowie eine EEG-(Elektroenzephalogramm)Ableitung anzuraten. Da psychische Probleme häufig auftreten, sollten diese daneben ebenfalls gezielt abgeklärt werden. Mit einer MRT der Bauchorgane kann dann des Weiteren gezielt nach Veränderungen der Nieren und der Gefäße gesucht werden. Auf diese Weise ist es auch möglich, Tumoren in anderen Organen, wie der Leber, ausfindig zu machen. Die Bestimmung des Blutdruckes und der Nierenfunktion sind zusätzlich angezeigt.

Da Veränderungen der Lungen fast nur bei erwachsenen Frauen mit einer Mutation im *TSC2*-Gen relevant werden, sollte bei diesen eine Computertomografie der Lunge sowie eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt werden. Eine eingehende hautärztliche und zahnärztliche Untersuchungen inklusive einmaligem Röntgen der Zähne sollte bei allen Betroffenen erfolgen, um Veränderungen der Haut und des Mundraumes zu erfassen. Dies gilt auch für eine mögliche Augenbeteiligung, die im Rahmen einer augenärztliche Untersuchung abgeklärt werden sollte.

Da es selten zum Auftreten von Herzrhythmusstörungen kommen kann, sollte außerdem eine Untersuchung des Herzens mittels Ultraschall (Echokardiographie) und Elektrokardiogramm (EKG) erfolgen.

Neben der Untersuchung der einzelnen Organe sollten alle Betroffenen des Weiteren eine genetische Beratung erhalten, um festzustellen, ob die Erkrankung auch bei weiteren Familienmitgliedern vorliegen könnte, und um sich ggf. hinsichtlich weiterer Fragen, z. B. eines noch bestehenden

Internationale Empfehlungen zu Verlaufsuntersuchungen bei Erwachsenen mit TSC

Genetik

- Angebot einer genetischen Beratung um das Risiko für TSC bei weiteren Personen in der Familie einzuschätzen
- Angebot einer klinischen Untersuchung von Verwandten ersten Grades (Eltern, Kinder, Geschwister)
- Angebot einer genetischen Analyse beim Indexpatienten, wenn die Diagnose allein klinisch nicht gestellt werden kann, wenn Kinderwunsch besteht, wenn Familienangehörige auch genetisch untersucht werden wollen
- Angebot einer genetischen Untersuchung von Verwandten ersten Grades, wenn die Mutation bei dem Indexpatienten, bei dem die Erkrankung vorliegt, bekannt ist

Gehirn und Verhalten

- Bei Patienten ohne Subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA) MRT des Gehirns alle 1 - 3 Jahre bis zum 25. Lebensjahr um ein Auftreten dieser zu Erfassen
- Bei Patienten mit großen oder wachsenden subependymalen Riesenzellastrozytomen MRT des Gehirns in individuellen Abständen auch im Erwachsenenalter
- Bei allen Patienten einmalige umfassende Diagnostik und jährliches Screening auf psychiatrische Erkrankungen, gegebenenfalls gezielte Diagnostik in individuellen Abständen
- Bei Patienten mit bekannten oder vermuteten Krampfanfällen EEG in individuellen Abständen
- 24-Stunden-Video-EEG bei Patienten mit unklarem Verdacht auf Krampfanfälle, Schlafstörungen, neu aufgetretenen oder veränderten Verhaltensstörungen, Veränderung der intellektuellen Leistungsfähigkeit oder neurologischen Auffälligkeiten



Kinderwunsches, informieren zu lassen. Ob z. B. Eltern oder Kinder betroffen sind, kann dann im Zweifelsfall über genetische Untersuchungen überprüft werden. Besteht nur der Verdacht auf TSC kann eine genetische Testung diesen außerdem bestätigen. Da nur bei etwa 75 – 90 % der Betroffenen eine Mutation gefunden werden kann, schließt ein fehlender Mutations-Nachweis die Erkrankung allerdings nicht komplett aus.

5. Verlaufsuntersuchungen

Verlaufsuntersuchungen dienen dazu, ein Voranschreiten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen, gegebenenfalls eine entsprechende Therapie einzuleiten und Komplikationen zu verhindern. Bei der Festlegung der Untersuchungszeitpunkte ist es dabei nicht immer einfach, die richtige Balance zwischen dem Erzielen größtmöglicher Sicherheit und der Vermeidung einer belastenden Überdiagnostik zu finden. Einen Anhaltspunkt können die Ergebnisse einer Konferenz im Jahr 2012 bieten, bei der ein internationaler Standard zur Betreuung von Betroffenen mit TSC erarbeitet wurde. Man muss jedoch beachten, dass es sich hierbei um eine international gültige Empfehlung handelt, die lokal unterschiedliche Rahmenbedingungen nicht berücksichtigen kann. Beispielsweise hat in Deutschland die Untersuchung mittels Ultraschall eine viel höhere Bedeutung als in den USA, entsprechend wird dieses Verfahren zur Beurteilung der Nierenveränderungen hier regelmäßig angewandt. Auch unterscheiden sich die Organbefunde von Mensch zu Mensch so stark, dass Verlaufsuntersuchungen individualisiert in Rücksprache mit dem primär betreuenden Arzt erfolgen sollten.

Nieren

- Bei allen Patienten MRT des Abdomens alle 1 - 3 Jahre, um wachsende Angiomyolipome und fortschreitende zystische Veränderungen zu erkennen
- Bei allen Patienten mindestens einmal jährlich Einschätzung der Nierenfunktion und des Blutdruckes

Lunge

- Frauen, bei denen keine klinischen Hinweise auf eine Lungenbeteiligung bestehen und bei denen in der ersten CT der Lunge keine Veränderungen nachgewiesen wurden, sollten alle 5-10 Jahre eine Verlaufskontrolle erhalten
- Bei Frauen mit Auffälligkeiten in der ersten CT der Lunge sollten die Lungenfunktion in jährlichen Abständen getestet und weitere CT's zur Verlaufskontrolle in Abständen von 2 - 3 Jahren durchgeführt werden
- Bei Frauen mit fortgeschrittener Lymphangiomyomatose sollten Untersuchungen in individuellen Abständen erfolgen

Haut

- Patienten sollten jährliche hautärztliche Untersuchungen erhalten

Zähne

- Alle Patienten sollten mindestens halbjährliche zahnärztliche Untersuchung erhalten

Herz

- Bei allen Patienten sollte alle 1 - 3 Jahre ein EKG abgeleitet werden
- Bei Verdacht auf Herzrhythmusstörungen sind gegebenenfalls kürzere Abstände und eine Abklärung mittels Langzeit-EKG notwendig
- Bei Vorliegen von Rhabdomyomen sind gegebenenfalls Ultraschalluntersuchungen des Herzens in individuellen Abständen erforderlich

Augen

- Bei Patienten mit Auffälligkeiten in der ersten Untersuchung sollten jährliche augenärztliche Kontrollen erfolgen

modifiziert nach Krueger 2013⁵⁵

6. Leben mit Tuberöse Sklerose Complex

Mit der Diagnose TSC ergeben sich zahlreiche Fragen. Viele davon haben wir Ihnen auf den vorangegangenen Seiten hoffentlich bereits beantworten können. Hilfestellungen hinsichtlich der medizinischen Betreuung können Ihnen darüber hinaus die TSC-Zentren bieten, die sich gemeinsam für eine bestmögliche medizinische Versorgung von Patienten mit Tuberöse Sklerose Complex einsetzen und strukturierte sowie fachübergreifende Diagnostik und Therapien anbieten. Dabei haben sie in erster Linie eine Lotsenfunktion inne und ersetzen nicht den Hausarzt, geben aber wichtige Hilfestellungen und bieten alle Voraussetzungen zur Durchführung der regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen. Eine Übersicht über die an der Arbeitsgemeinschaft der TSC-Zentren beteiligten Kliniken hält der Tuberöse Sklerose Deutschland e. V. für Sie bereit. Die Selbsthilfegruppe bietet Ihnen darüber hinaus außerdem zahlreiche weitere Informationsmaterialien.

Neben den medizinischen Aspekten, denken Sie aber möglicherweise auch darüber nach, wie sich die Erkrankung auf andere Bereiche Ihres Lebens auswirken könnte. Hier kann Ihnen der Tuberöse Sklerose Deutschland e. V. bei der Suche nach Ansprechpartnern weiter helfen. In dem komplexen Feld sozialrechtlicher Fragen, die hier mitunter entstehen können, haben Sozialverbände wie z. B. der VdK das entsprechende Hintergrundwissen, um Sie kompetent und ausführlich zu beraten - sei es im Hinblick auf Ihr Berufsleben, bei der Anerkennung einer Schwerbehinderung, bei der Rehabilitation oder bei beruflicher Aus- und Weiterbildung.

Bei alledem möchten wir abschließend jedoch betonen, dass ein Leben mit Tuberöse Sklerose Complex nicht nur neue Aufgaben für Sie bereithält an denen Sie wachsen können, die Diagnose kann Ihnen auch eine neue Lebensperspektive ermöglichen mit neuen Bekanntschaften und vielen besonderen Momenten. Hierbei bietet Ihnen der Tuberöse Sklerose Deutschland e. V. die Möglichkeit zum Erfahrungsaustausch mit anderen Betroffenen, die Ihnen Rückhalt für diese neue Situation geben können. Haben Sie trotzdem das Gefühl mit der Diagnose an die Grenzen des für Sie machbaren zu stoßen, scheuen Sie sich bitte nicht auch psychologische Hilfe einzufordern, die Ihnen bei der Bewältigung der Situation helfen kann.



Literatur

- 1 Curatolo P, Bombardieri R et al. Tuberous sclerosis. *Lancet*; 2008; 372: 657–668.
- 2 Plon S. E., Owens J. Tuberous sclerosis complex: Genetics, clinical features, and diagnosis. UpToDate, zitiert am 11.06.2012.
- 3 Jówiak S, Kotulska K et al. Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatrics*; 2006; 118: e1146-51.
- 4 Smith HC, Watson GH et al. Cardiac rhabdomyomata in tuberous sclerosis: their course and diagnostic value. *Archives of disease in childhood*; 1989; 64: 196–200.
- 5 Jozwiak S, Respondek-Liberska M. Cardiac and Vascular Manifestations. In: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, Hrsg.: *Tuberous sclerosis complex*. Weinheim. Wiley-Blackwell; 2010: 327–344.
- 6 O'Callaghan FJ, Noakes MJ et al. An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. *BJU international*; 2004; 94: 853–857.
- 7 Cook JA, Oliver K et al. A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *Journal of medical genetics*; 1996; 33: 480–484.
- 8 Cudzilo CJ, Szczesniak RD et al. Lymphangiomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis. *Chest*; 2013; 144: 578–585.
- 9 Darling TN, Moss J et al. Dermatologic Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex. In: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, Hrsg.: *Tuberous sclerosis complex*. Weinheim. Wiley-Blackwell; 2010: 285–309.
- 10 Foster RS, Bint LJ et al. Topical 0.1% rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis: a pilot study of four patients. *The Australasian journal of dermatology*; 2012; 53: 52–56.
- 11 Wataya-Kaneda M, Tanaka M et al. A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. *The British journal of dermatology*; 2011; 165: 912–916.
- 12 Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatric neurology*; 2013; 49: 243–254.
- 13 Rott H, Hehn H et al.; 2007. *Tuberöse Sklerose: Eine Krankheit, die (auch) unter die Haut geht*. Rott, Hans-Dieter (Hg.). Wiesbaden: Verl.- und Werbeges. f. polit. Meinungsbildung.
- 14 DiMario, Francis J Jr. Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. *Journal of child neurology*; 2004; 19: 650–657.

- 15 Thiele EA, Jówiak S. Natural History of Tuberous Sclerosis Complex and Overview of Manifestations. In: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, Hrsg.: Tuberous sclerosis complex. Weinheim. Wiley-Blackwell; 2010: 11–20.
- 16 van Eeghen, Agnies M, Ortiz-Teran L et al. The neuroanatomical phenotype of tuberous sclerosis complex: focus on radial migration lines. *Neuroradiology*; 2013; 55: 1007–1014.
- 17 Martin P. Befunddynamik und Behandlung im Erwachsenenalter. In: Hertzberg C, Martin P, Hrsg.: Der Tuberoöse Sklerose-Komplex (TSC). 1. Aufl. Bremen, London, Boston, Mass. UNI-MED-Verl; 2013: 117–135.
- 18 Thiele EA, Weiner HL. Epilepsy in TSC. In: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, Hrsg.: Tuberous sclerosis complex. Weinheim. Wiley-Blackwell; 2010: 187–210.
- 19 Chu-Shore CJ, Major P et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*; 2010; 51: 1236–1241.
- 20 Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. (Hg.). Homepage Informationszentrum Epilepsie: <http://www.izepilepsie.de/home/>.
- 21 Arbeit und Epilepsie - Was muss ich als Arbeitnehmer wissen?: Eine Informationsbroschüre für Arbeitnehmer. 2012. Herausgegeben von EpilepsieProjekt „Brücken bauen“.
- 22 Prather P, Vries PJ de. Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *Journal of child neurology*; 2004; 19: 666–674.
- 23 Winterkorn EB, Pulsifer MB et al. Cognitive prognosis of patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology*; 2007; 68: 62–64.
- 24 Joinson C, O’Callaghan FJ et al. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychological medicine*; 2003; 33: 335–344.
- 25 Kaczorowska M, Jurkiewicz E et al. Cerebral tuber count and its impact on mental outcome of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*; 2011; 52: 22–27.
- 26 Prather P, Thiele E et al. Neuropsychological profiling in tuberous sclerosis complex (TSC): Implications for neurobiology and clinical interventions. *Journal of Intellectual Disability Research*; 2006; 50: 788.
- 27 Vries PJ de. Neurodevelopmental, Psychiatric and Cognitive Aspects of Tuberous Sclerosis Complex. In: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, Hrsg.: Tuberous sclerosis complex. Weinheim. Wiley-Blackwell; 2010: 229–267.
- 28 Chung TK, Lynch ER et al. Psychiatric comorbidity and treatment response in patients with tuberous sclerosis complex. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*; 2011; 23: 263–269.
- 29 Vries PJ de, Hunt A et al. The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC): a postal survey of UK families. *European child & adolescent psychiatry*; 2007; 16: 16–24.



- 30 Lewis JC, Thomas HV et al. Genotype and psychological phenotype in tuberous sclerosis. *Journal of medical genetics*; 2004; 41: 203–207.
- 31 Muzykewicz DA, Newberry P et al. Psychiatric comorbid conditions in a clinic population of 241 patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & behavior : E&B*; 2007; 11: 506–513.
- 32 Bolton PF, Park RJ et al. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain : a journal of neurology*; 2002; 125: 1247–1255.
- 33 Numis AL, Major P et al. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology*; 2011; 76: 981–987.
- 34 Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (Hg.). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme: 10. Revision, German Modification, Version 2012 (2011). URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2012/index.htm#V>.
- 35 Allroggen M, Kölch M. Tiefgreifende Entwicklungsstörungen. In: Fegert JM, Kölch M, Hrsg.: *Klinikmanual Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie*. Springer Berlin Heidelberg; 2011: 158–170.
- 36 D'Agati E, Moavero R et al. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and tuberous sclerosis complex. *Journal of child neurology*; 2009; 24: 1282–1287.
- 37 Schlack R, Hapke U et al. Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*; 2013; 56: 740-748.
- 38 van Eeghen AM, Numis AI et al. Characterizing sleep disorders of adults with tuberous sclerosis complex: a questionnaire-based study and review. *Epilepsy & behavior : E&B*; 2011; 20: 68–74.
- 39 Agrawal S, Fulton AB. Ophthalmic Manifestations. In: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, Hrsg.: *Tuberous sclerosis complex*. Weinheim. Wiley-Blackwell; 2010: 271–284.
- 40 Rowley SA, O'Callaghan FJ et al. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *The British journal of ophthalmology*; 2001; 85: 420–423.
- 41 Martin P. Tuberöse-Sklerose-Komplex: Klinische Probleme im Erwachsenenalter. *Medizin für Menschen mit geistiger oder mehrfacher Behinderung*; 2012; 9: 13–31.
- 42 Salerno AE, Marsenic O et al. Vascular involvement in tuberous sclerosis. *Pediatric nephrology*; 2010; 25: 1555–1561.
- 43 Bissler JJ, Henske EP. Renal Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex. In: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, Hrsg.: *Tuberous sclerosis complex*. Weinheim. Wiley-Blackwell; 2010: 311–325.

-
- 44 Bissler JJ, Kingswood JC et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*; 2013.
 - 45 Hertzberg, Christoph; Martin, Peter (Hg.). *Der Tuberöse Sklerose-Komplex (TSC)*. 1. Aufl. Bremen, London, Boston, Mass: UNI-MED-Verl; 2013.
 - 46 STRIZHEVA GD, CARSILLO T et al. The Spectrum of Mutations in TSC1 and TSC2 in Women with Tuberous Sclerosis and Lymphangioleiomyomatosis.
 - 47 Hancock E, Osborne J. Lymphangioleiomyomatosis: a review of the literature. *Respiratory medicine*; 2002; 96: 1–6.
 - 48 McCormack FX, Henske EP. Lymphangioleiomyomatosis and Pulmonary Disease in TSC. In: Kwiatkowski DJ, Whittemore VH, Thiele EA, Hrsg.: *Tuberous sclerosis complex*. Weinheim. Wiley-Blackwell; 2010: 345–368.
 - 49 Henske EP, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis - a wolf in sheep's clothing. *The Journal of clinical investigation*; 2012; 122: 3807–3816.
 - 50 Adriaensen, M E A P M, Schaefer-Prokop CM et al. Radiological evidence of lymphangioleiomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clinical radiology*; 2011; 66: 625–628.
 - 51 Taveira-DaSilva AM, Moss J. Management of lymphangioleiomyomatosis. *F1000prime reports*; 2014; 6: 116.
 - 52 McCormack FX, Inoue Y et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *The New England journal of medicine*; 2011; 364: 1595–1606.
 - 53 Johnson SR, Cordier JF et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 2010; 35: 14–26.
 - 54 Sauter M, Sigl J et al. Association of oestrogen-containing contraceptives with pulmonary lymphangioleiomyomatosis in women with tuberous sclerosis complex - Findings from a survey. *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception*; 2013.
 - 55 Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric neurology*; 2013; 49: 255–265.

Autor

Dr. med. Andreas Herzog

Lektorat

Sandra Hoffmann

Grafik & Layout

Sandra Hoffmann

Herausgeber

Tuberöse Sklerose Deutschland e. V.

Im Brückfeld 15

65207 Wiesbaden

Tel.: 0611/469-2707

E-Mail: info@tsdev.org

www.tsdev.org

Mit freundlicher Unterstützung von



Rechtliche Hinweise

Mit der Informationsbroschüre des Tuberöse Sklerose Deutschland e. V. werden Basisinformationen für Betroffene, deren Angehörige und weitere Kontaktpersonen bereitgestellt. Sie soll Hilfestellung im Umgang mit der Erkrankung geben und zur weiteren Aufklärung hierüber beitragen. Die Informationen berücksichtigen dabei den jeweils aktuellen Stand der Wissenschaft und werden regelmäßig aktualisiert. Ungeachtet dessen sind sie kein Ersatz diagnostischer und/oder therapeutischer Maßnahmen durch den Facharzt und sollten keinesfalls Anlass für eine eigenmächtige Veränderung oder den Abbruch ärztlicher Verordnungen sein. Dies kann zu lebensbedrohlichen Situationen führen! Eine Weitergabe der Informationsbroschüre an den behandelnden Arzt ist jedoch sinnvoll und erwünscht.

Die Informationsbroschüre will auch nicht für einzelne Personen und/oder Institutionen werben oder Ratschläge erteilen. Soweit auf Links verwiesen wird, welche nicht vom Verfasser stammen, distanziert sich dieser ausdrücklich und erklärt, dass ein rechtsgeschäftlicher Wille mit der Bereitstellung solcher Verweise nicht verbunden ist.

Die Broschüre wird durch die Kaufmännische Krankenkasse gefördert. Für die Inhalte dieser Veröffentlichung übernimmt die Kaufmännische Krankenkasse kein Gewähr. Auch etwaige Leistungsansprüche sind draus nicht ableitbar.

Stand: 13.03.2015