

Der Tuberoöse Sklerose-Komplex (TSC)

Dr. Christoph Hertzberg

Dr. Peter Martin

unter Mitarbeit von

Prof. Dr. Fuat Aksu, Prof. Dr. Peter Berlien,

Prof. Dr. Ingmar Blümcke, Dr. Roland Coras,

Priv.-Doz. Dr. Pablo Hernáiz Driever, Dr. Barbara Fiedler,

Cristina Filip, Prof. David Neal Franz, Helmut Hehn,

Priv.-Doz. Dr. Günther Hofbauer, Priv.-Doz. Dr. Andreas Jödicke,

Prof. Dr. Gerhard Kurlemann, Dr. Karin Mayer, Dr. Ute Müller,

Alin Nicolescu, Priv.-Doz. Dr. Claus Neurohr,

Prof. Dr. Duy-Thoai Pham, Dipl.-Med. Tom Pieper,

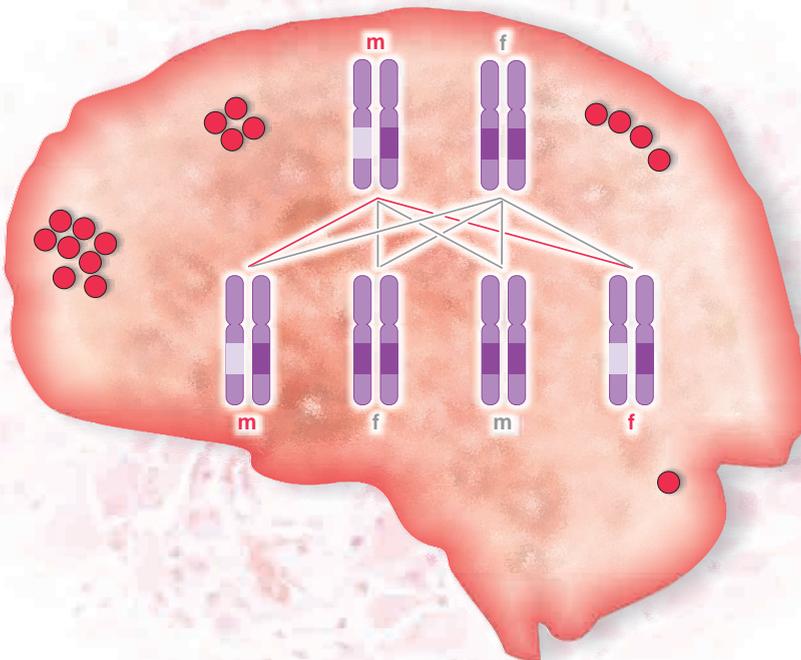
Dr. Margitta Poetke, Dr. Tilman Polster,

Prof. Dr. Hans-Dieter Rott, Dr. Matthias Sauter,

Prof. Dr. Ulrich Schlagenhauf, Prof. Petrus J. de Vries,

Dr. Robert Waltereit, Dr. Lisa Weibel, Dr. Adelheid Wiemer-Kruel,

Prof. Dr. Olaf Witt, Dr. Gregor S. Zimmermann



Der Tuberöse Sklerose-Komplex (TSC)



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Hertzberg, Christoph:

Der Tuberöse Sklerose-Komplex (TSC)/Christoph Hertzberg und Peter Martin.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2013, ISBN 978-3-8374-6220-3

© 2013 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Wir danken folgenden Mitgliedern unseres Ärztlichen Beirats für die engagierte Mitarbeit an diesem Buch: Othman Al-Sawaf, Dr. Thomas Hoppen, Dr. Katja Langenhan, Priv.-Doz. Dr. Erik Michel, Julia Tollkötter und Dr. Margarete Wagner.

Vorwort und Danksagung

Der Tuberoöse Sklerose-Komplex (TSC) ist - als eine der häufigen unter den sogenannten seltenen Krankheiten - eine Multisystemerkrankung, die die große Mehrzahl der menschlichen Organsysteme mit erheblicher Komplexität betrifft und immer noch eine hohe Mortalität mit sich bringen kann.

Mehr als 130 Jahre nach den Erstbeschreibungen etlicher seiner Symptome stehen wir heute dank enormer klinisch-wissenschaftlicher, genetischer und zellbiologischer Fortschritte der vergangenen Jahrzehnte einer präzisen klinischen Erarbeitung des Krankheitsbildes gegenüber, die die verfügbare Vielzahl apparativer und labortechnischer Methoden nutzt, kennen große Anteile des genetischen Krankheitsgrundes, haben entscheidende Einblicke in die zellbiologischen Grundlagen der Erkrankung und befinden uns auf der Schwelle zur erstmaligen Formulierung ursächlich wirksamer Behandlungsstrategien.

Diese Fortschritte sind nur möglich geworden, weil allen klinisch und wissenschaftlich mit TSC arbeitenden Experten als Ansporn und Unterstützer weltweit ein ebenfalls seit 2-3 Jahrzehnten wachsender Verbund aus engagierten, detailliert informierten, organisationsstarken und nun in selbstbewusster Weise erfahrenen Selbstvertretungen der von TSC Betroffenen und ihren Familien zur Seite steht. Gemeinsam wurden Konzepte für Versorgungsstrukturen entwickelt, die sowohl der Komplexität der Erkrankung als auch ihrer angemessenen Handhabung Rechnung tragen. Mit der Entwicklung gezielter Behandlungsstrategien wächst nun auch die ausgewogene Förderung dieser gemeinsamen Initiative der Betroffenen und Experten von Seiten der Industrie, die es erlaubt, die notwendigen weiteren Schritte der aufwendigen Behandlung gemeinsam mit der erforderlichen klinisch-wissenschaftlichen Genauigkeit anzugehen.

Die vorliegende Monographie ist in diesem Sinne ein gemeinsames Projekt von medizinischen Experten und eines erfahrenen Vertreters der TSD e.V., der deutschen Betroffenenvereinigung. Sie soll dem medizinisch Interessierten und dem mit dem Thema des TSC im Alltag Arbeitenden sowohl einen gut zugänglichen Überblick über den aktuellen Stand der Kenntnis als auch ein alltagstaugliches Handwerkszeug zur Orientierung in Diagnostik-, Therapie- und Versorgungsfragen sein.

Im Anschluss an eine Darstellung des genetischen und zellphysiologischen Krankheitsgrundes werden zunächst das klinische Bild der Erkrankung und seine geeignete Diagnostik, dann die aktuellen Behandlungsstrategien und abschließend spezielle Aspekte der altersübergreifenden Versorgung dargestellt. Um dem Leser in jedem Beitrag eine abgerundete Information anbieten zu können, haben wir bewusst einzelne thematische Überlappungen der Kapitel belassen. Wir hoffen, dass diese es dem am Detail Interessierten erlauben, unterschiedliche Perspektiven auf einzelne Themen kennen zu lernen.

Unser ganz herzlicher Dank gilt allen beteiligten Autoren für ihre konsistenten und zugleich überschaubaren Beiträge, dem Tuberosen Sklerose e.V., dessen Vorstandsmitglieder aktiv das Konzept des Buches begleiteten, ebenso wie dem UNI-MED Verlag, der uns sehr sachkundig, präzisierend und zugleich mit der nötigen Ausdauer zur Sammlung aller Beiträge und deren sinnhafter Verbindung unterstützte.

Berlin, Kehl-Kork im Mai 2013

*Christoph Hertzberg
Peter Martin*

Autoren

Herausgeber:

Dr. med. Christoph Hertzberg
Zentrum für Sozialpädiatrie und Neuropädiatrie (DBZ)
Vivantes-Klinikum Neukölln
Rudower Straße 48
12351 Berlin

Dr. med. Peter Martin
Séguin-Klinik für Menschen mit schwerer geistiger Behinderung
Epilepsiezentrum Kork
Landstr. 1
77694 Kehl-Kork

Autoren:

Prof. Dr. med. Fuat Aksu
Zentrums für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie
Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln
Universität Witten/Herdecke
Dr.-Friedrich-Steiner-Str. 5
45711 Datteln
Kap. 3.12.

Prof. Dr. med. Peter Berlien
Evangelische Elisabeth Klinik Berlin
Abt. für Lasermedizin
Lützowstr. 24-26
10785 Berlin
Kap. 4.11.

Prof. Dr. med. Ingmar Blümcke
Neuropathologisches Institut
Universitätsklinikum Erlangen
Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Kap. 3.3.

Dr. med. Roland Coras
Neuropathologisches Institut
Universitätsklinikum Erlangen
Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Kap. 3.3.

Priv.-Doz. Dr. med. Pablo Hernáiz Driever
AG Pädiatrische Neuroonkologie
Klinik für Pädiatrie mS Onkologie/Hämatologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Kap. 4.5.

Dr. med. Barbara Fiedler
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Allg. Pädiatrie
Bereiches Neuropädiatrie
Albert Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
48 149 Münster
Kap. 3.1. (Einleitung), 3.1.1., 4.2.

Cristina Filip, MD
Department of Pediatric Cardiology
"Marie S. Curie" Emergency Children's Hospital
Bd C. Brancoveanu, nr. 20, sector 4
041451 Bucuresti
Romania
Kap. 3.4., 4.9.

David Neal Franz, MD
Professor of Pediatrics and Neurology
Tuberous Sclerosis Clinic
University of Cincinnati College of Medicine
Cincinnati Children's Hospital Medical Center Mail Location 2015
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, Ohio 45229-3039
USA
Kap. 4.1.

Helmut Hehn
Tuberöse Sklerose Deutschland e.V.
Am Rosengarten 1
65375 Oestrich-Winkel
Kap. 5.2.

Dr. med. Christoph Hertzberg
Zentrum für Sozialpädiatrie und Neuropädiatrie (DBZ)
Vivantes-Klinikum Neukölln
Rudower Straße 48
12351 Berlin
Kap. 1., 3.9., 5.1., 6.

Priv.-Doz. Dr. med. Günther Hofbauer
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Gloriastr. 31
CH-8091 Zürich
Kap. 3.5., 4.10.

Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Jödicke
Klinik für Neurochirurgie
Neurozentrum, Kopf- und Schädelbasiszentrum
Vivantes Klinikum Neukölln
Akademisches Lehrkrankenhaus - Universitätsmedizin Berlin Charité
Rudower Str. 48
12351 Berlin
Kap. 3.1.2., 4.6., 4.7.

Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann
Allg. Pädiatrie
Bereich Neuropädiatrie
Albert Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
48 149 Münster
Kap. 3.1. (Einleitung), 3.1.1., 4.2.

Dr. med. Peter Martin
Séguin-Klinik für Menschen mit schwerer geistiger Behinderung
Epilepsiezentrum Kork
Landstr. 1
77694 Kehl-Kork
Kap. 5.4.

Dr. rer. nat. Karin Mayer
Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsmedizin Dr. Klein, Dr. Rost und Kollegen
Lochhamer Str. 29
82152 Martinsried
Kap. 2.

Dr. med. Ute Müller
Evangelische Elisabeth Klinik Berlin
Abt. für Lasermedizin
Lützowstr. 24-26
10785 Berlin
Kap. 4.11.

Alin Nicolescu M.D.
Department of Pediatric Cardiology
"Marie S. Curie" Emergency Children's Hospital
Bd C. Brancoveanu, nr. 20, sector 4
041451 Bucuresti
Romania

Kap. 3.4., 4.9.

Priv.-Doz. Dr. med. Claus Neurohr
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Klinikum Grosshadern
Klinikum der Universität München
Ludwig Maximilians Universität München
Marchioninistrasse 15
81377 München

Kap. 3.6., 4.12.

Prof. Dr. med. Duy-Thoai Pham
Augenklinik
Vivantes Klinikum Neukölln
Rudower Str. 48
12351 Berlin

Kap. 3.10., 4.14.

Dipl.-Med. Tom Pieper
Prächirurgische Epilepsiediagnostik
Klinik für Neuropädiatrie und Neurologische Rehabilitation
Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche
Schön Klinik Vogtareuth Krankenhausstrasse 20
83569 Vogtareuth

Kap. 4.3.

Dr. med. Margitta Poetke
Evangelische Elisabeth Klinik Berlin
Abt. für Lasermedizin
Lützwowstr. 24-26
10785 Berlin

Kap. 4.11.

Dr. med. Tilman Polster
Video-EEG-Intensivdiagnostik
und Epilepsiechirurgie für Kinder und Jugendliche
Epilepsiezentrum Bethel/Krankenhaus Mara
Maraweg 21
33617 Bielefeld

Kap. 4.3.

Prof. Dr. med. Hans-Dieter Rott
Anderlohrstr. 38a
91054 Erlangen
Kap. 2.

Dr. med. Matthias Sauter
Nephrologisches Zentrum
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Universität München
Ziemssenstr. 1
80336 München
Kap. 3.7., 3.8., 4.13.

Prof. Dr. Ulrich Schlagenhaut
Abteilung für Parodontologie
Universitätsklinikum Würzburg
Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Kap. 3.11.

Petrus J. de Vries, MBChB (Stell), MRCPsych, PhD (Cantab)
Sue Struengmann Professor of Child & Adolescent Psychiatry
University of Cape Town
46 Sawkins Road
7700 Rondebosch
South Africa
Kap. 3.2., 4.8.

Dr. med. Robert Waltereit
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universität Heidelberg
J5
68159 Mannheim
Kap. 3.2., 4.8.

Dr. med. Lisa Weibel
Pädiatrische Dermatologie
Kinderspital Zürich
Steinwiesstr. 75
CH-8032 Zürich
Kap. 3.5., 4.10.

Dr. med. Adelheid Wiemer-Kruel
Klinik für Kinder und Jugendliche
Epilepsiezentrum Kork
77694 Kehl-Kork
Kap. 4.4., 5.3.

Prof. Dr. med. Olaf Witt
Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Heidelberg
Klinische Kooperationseinheit Pädiatrische Onkologie
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
Kap. 4.5.

Dr. med. Gregor S. Zimmermann
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Klinikum Grosshadern
Klinikum der Universität München
Ludwig Maximilians Universität München
Marchioninistrasse 15
81377 München
Kap. 3.6., 4.12.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Einführung | 16 |
| 2. | Epidemiologie, Genetik, Pathophysiologie | 20 |
| 2.1. | Epidemiologie | 20 |
| 2.2. | Genetik | 20 |
| 2.2.1. | Grundlagen | 20 |
| 2.2.2. | Genetische Diagnostik | 20 |
| 2.2.3. | Genetische Beratung und Mosaik | 21 |
| 2.3. | Pathophysiologie | 21 |
| 3. | Das klinische Bild | 24 |
| 3.1. | Neurologische Manifestationen beim Tuberöse Sklerose Complex | 24 |
| 3.1.1. | Epileptische Anfälle | 24 |
| 3.1.2. | Hydrozephalus | 29 |
| 3.2. | Autismus-Spektrum-Störungen, Intelligenzminderung und andere psychiatrische Erkrankungen | 30 |
| 3.2.1. | Autismus-Spektrum-Störungen | 30 |
| 3.2.2. | Intelligenzminderung | 31 |
| 3.2.3. | Andere psychiatrische Störungen | 32 |
| 3.3. | Neuropathologische Befunde | 33 |
| 3.3.1. | Kortikale Tuber | 33 |
| 3.3.2. | Subependymale Knötchen (SEN) | 34 |
| 3.3.3. | Subependymale Riesenzellastrozytome (WHO Grad I) | 34 |
| 3.3.4. | Molekular-neuropathologische Befunde | 36 |
| 3.4. | Kardiale Beteiligung | 38 |
| 3.5. | Hautbefunde | 40 |
| 3.6. | Pulmonale Manifestationen | 43 |
| 3.7. | Nierenbeteiligung | 45 |
| 3.7.1. | Renale Angiomyolipome (AML) | 45 |
| 3.7.2. | Renale Zysten | 46 |
| 3.7.3. | Nierenzellkarzinome | 46 |
| 3.7.4. | Funktionsstörungen der Niere | 46 |
| 3.7.5. | Bildgebende Untersuchungstechniken | 47 |
| 3.8. | Beteiligung weiterer innerer Organe | 48 |
| 3.9. | Knochenbefunde und orthopädische Fragestellungen | 49 |
| 3.10. | Augenbeteiligung | 51 |
| 3.11. | Zahnärztliche Befunde | 53 |
| 3.11.1. | TSC-typische orale Symptome | 53 |
| 3.11.2. | Kariesanfälligkeit von TSC-Patienten | 54 |
| 3.11.3. | Empfehlungen zum Erhalt der parodontalen Gesundheit | 55 |
| 3.12. | Klinische Diagnosekriterien | 55 |
| 4. | Therapie | 60 |
| 4.1. | Die Rolle zielgerichteter molekularer Therapien bei TSC | 60 |
| 4.1.1. | Daten zu Rapamycin | 60 |
| 4.1.2. | Daten zu Everolimus | 62 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 4.2. | Therapie der Epilepsie - Medikamentöse Behandlung | 69 |
| 4.3. | Epilepsiechirurgische Therapie | 73 |
| 4.3.1. | Besonderheiten und Unterschiede bei der epilepsiechirurgischen Therapie bei Patienten mit TSC | 74 |
| 4.4. | Ketogene Diät | 82 |
| 4.5. | Medikamentöse Therapie der subependymalen Riesenzellastrozytome (SEGA) | 86 |
| 4.5.1. | Zulassung von Everolimus zur Behandlung des SEGA | 87 |
| 4.5.2. | Unerwünschte Wirkungen von Everolimus | 87 |
| 4.5.3. | Dosierung von Everolimus | 88 |
| 4.5.4. | Empfehlungen zum Einsatz von Everolimus | 88 |
| 4.6. | Operative Therapie bei SEGA | 89 |
| 4.6.1. | Einleitung | 89 |
| 4.6.2. | Operationsindikation | 89 |
| 4.6.3. | Kombinierte Therapieansätze | 94 |
| 4.6.4. | Weitere, nicht-operative Behandlungsalternativen | 94 |
| 4.7. | Therapie des Hydrozephalus bei Tumorentwicklung im ZNS | 95 |
| 4.8. | Therapie der psychiatrischen Störungen | 97 |
| 4.9. | Therapie kardialer Manifestationen | 98 |
| 4.10. | Dermatologische Therapie | 98 |
| 4.11. | Lasertherapie von Hautbefunden bei TSC | 100 |
| 4.12. | Therapie der pulmonalen Manifestationen (LAM) | 103 |
| 4.13. | Therapie renaler Pathologien bei TSC | 104 |
| 4.14. | Therapie der okulären Manifestation | 107 |

5. Versorgung und Begleitung 110

| | | |
|----------|--|-----|
| 5.1. | Systematische Begleitung in TSC-Zentren | 110 |
| 5.2. | Organisation von Hilfen | 111 |
| 5.3. | Versorgung im Übergang zum Erwachsenenalter | 114 |
| 5.4. | Befunddynamik und Behandlung im Erwachsenenalter | 117 |
| 5.4.1. | Allgemeine Aspekte | 117 |
| 5.4.2. | Neuropsychiatrische Aspekte | 117 |
| 5.4.2.1. | Intelligenzmindering, kognitive Störungen | 117 |
| 5.4.2.2. | Autismus und Hyperaktivität und andere psychische- und Verhaltensstörungen | 120 |
| 5.4.2.3. | Schlafstörungen | 120 |
| 5.4.2.4. | Epilepsien | 122 |
| 5.4.2.5. | Subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA) | 123 |
| 5.4.3. | Gefäßveränderungen und Herzrhythmusstörungen | 125 |
| 5.4.3.1. | Aneurysmen | 125 |
| 5.4.3.2. | Stenotische Gefäßveränderungen | 125 |
| 5.4.3.3. | Herzrhythmusstörungen | 125 |
| 5.4.4. | Augenbefunde | 126 |
| 5.4.5. | Lungenbeteiligung | 127 |
| 5.4.6. | Nierenveränderungen | 128 |
| 5.4.7. | Hautbefunde und Veränderungen im Mundbereich | 129 |
| 5.4.8. | Weitere Organbefunde | 129 |

6. Ausblick 138

Index 140

Einführung

1. Einführung

Die Tuberöse Sklerose wurde aufgrund einiger sehr charakteristischer Symptome als Krankheitsentität früh erkannt. Schon 1835 beschrieb Rayer [1] noch ohne Krankheitszuordnung den charakteristischen Befund eines vorwiegend die Wangen und den Nasenrücken betreffenden Hautbefalls, der 1890 von Pringle [2] syndromal bei kognitiv eingeschränkten Menschen wahrgenommen und fälschlicherweise als faziale Talgdrüsentumore (Adenoma sebaceum) interpretiert wurde. Diese Interpretation fußt auf einer ersten detaillierten Beschreibung der Hautveränderungen durch Balzer und Ménétrier [3] sowie Hallopeau und Leredde [4]. 1862 hatte von Recklinghausen die Kombination von Herz- und Hirntumoren bei einem früh verstorbenen Neugeborenen dargestellt [5]. Bourneville hatte 1880 [6] erstmals die Verbindung einer kognitiven Einschränkung mit einem erhöhten Anfallsrisiko und dem pathologischen Substrat der, in den Cortex eingelagerter Knoten (sklerosierender Tuber) beschrieben. Für die zunächst als Morbus Bourneville-Pringle bezeichnete Trias der Symptome Epilepsie, Idiotie und faziale Adenome prägte Vogt 1908 [7] den Begriff der Tuberösen Sklerose. Den dominanten Erbgang der Erkrankung definierte Berg bereits 1913 [8] an Hand von drei betroffenen Generationen einer Familie. Der Vielfalt ihrer Symptome und deren Beschreibungen entsprechend wurde die Erkrankung lange unter unterschiedlichen Namen (z.B. Pringle's disease) geführt.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts erweiterten exakte klinische Berichte das Spektrum und die erkannte Variationsbreite der zugeordneten Krankheitssymptome [9, 10, 11, 12]. Zunächst erfolgten die Zuordnungen der Tuberösen Sklerose sowohl auf Grund ihrer das Auge, die Haut und das Hirn betreffenden sichtbaren Symptome in das Spektrum der sog. Phakomatosen (Phakos, der Fleck) [13, 14], wie auch auf Grund der primär betroffenen Organe der Haut und des Nervensystems zu den Neurokutanen Erkrankungen [15] in der Annahme deren ektodermalen Ursprungs. Den mesodermalen Ursprüngen der Gefäßsymptome wurde damit nicht Rechnung getragen.

Die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts brachte mit erweiternden genetischen Konzepten [16] und den

sich entwickelnden apparativen Möglichkeiten eine erhebliche Differenzierung des Verständnisses der Erkrankung und ihrer Symptome mit sich [17, 18, 19]. 1979 definierte Gomez [20] exakte diagnostische Haupt- und Nebenkriterien, die mit einer geringen, vorwiegend feingewebliche Kenntnisse betreffenden Variation [21] es bis heute erlauben, eine definitive, eine wahrscheinliche oder eine mögliche Diagnose der Erkrankung zu stellen.

Die letzten 25 Jahre waren schließlich durch revolutionäre Fortschritte hinsichtlich des genetischen und zellbiologischen Krankheitsverständnisses wie auch hinsichtlich symptomorientierter und erster ursächlicher Behandlungsstrategien gekennzeichnet, deren Tempo und Vielfalt bis zum heutigen Tage zunehmen. Auf die Lokalisation, Identifizierung und Sequenzierung der Tuberösen Sklerose Gene *TSC1* und *TSC2* in den Jahren 1987 bis 1997 [22, 23, 34], deren Mutationen heute in 80-90 % der Fälle als krankheitsauslösend gesichert werden können, folgte die Entwicklung spezifischer Knockout-Tiermodelle [24], mit deren Hilfe die Erforschung der Genprodukte Hamartin und Tuberin [25, 26] und des zellulären, durch diese kontrollierten mTOR-Signalweges (mTOR: mammalian target of rapamycine) gelang [nach 27]. Die Vielfalt der aus der fehlenden mTOR-Kontrolle resultierenden Störungen von Zellwachstum, -proliferation, -differenzierung, und -migration wie auch ihre spezifischen Einflüsse auf die Symptome der Erkrankung beleuchteten seither eine Vielzahl von experimentellen und klinischen Arbeiten [u.a. 28]. Diese mündeten im Jahr 2011 in die Zulassung des spezifischen mTOR-Inhibitors Everolimus zur Behandlung subependymaler Riesenzellastrozytome bei TSC, die erstmals eine gezielte systemische Therapie von TSC-Patienten ermöglicht. Im Jahr 2012 folgte die Zulassung von Everolimus für die Behandlung der AML im Erwachsenenalter bei der FDA und der EMA.

Zugleich erweitern bis zum heutigen Tage die Möglichkeiten der bildmorphologischen, funktionellen und feingeweblichen Analysen exponentiell das Verständnis des Krankheitsprozesses. Sie tragen neben neuen technischen Möglichkeiten erheblich zur Verbesserung konservativer und operativer Behandlungskonzepte bei [u.a. 29]. So er-