

Aus dem Institut für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Evaluation von neuen bildgebenden Kriterien zur  
Risikostratifizierung von Patienten mit Tuberöser Sklerose  
in der CT- und MRT-Bildgebung**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Lars Bruno Vogt**

aus Offenburg

Datum der Promotion: 16.06.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Diagrammverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Formelverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>11</b>
1.1 Geschichte und Überblick zum Krankheitsbild der Tuberösen Sklerose .....	11
1.1.1 Geschichte .....	11
1.1.2 Überblick.....	12
1.2 Klinisches Bild der Tuberösen Sklerose.....	13
1.2.1 Knochensystem - knöcherne Verkalkungen .....	15
1.2.2 Niere - Angiomyolipome.....	16
1.2.3 Lunge – Lymphangioliomyomatose .....	18
1.3 Diagnose der Tuberösen Sklerose .....	19
1.3.1 Klinische Diagnosestellung .....	20
1.3.2 Genetische Diagnosestellung.....	20
1.3.3 Bildgebung .....	23
1.4 Therapie der Tuberösen Sklerose .....	24
1.4.1 Therapie-Empfehlungen .....	25
1.4.2 MTOR-Inhibitoren .....	25
1.4.3 Everolimus-Therapie .....	25
1.5 Fragestellung.....	27
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>29</b>
2.1 Geräte und Software .....	29
2.1.1 Geräte .....	29
2.1.2 Software.....	29
2.2 Patientenkollektiv .....	29
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	30
2.3 Klinische Daten.....	32
2.3.1 TSC-Diagnose .....	32

2.3.2	Everolimus-Therapie .....	32
2.3.3	Genetischer Status .....	32
2.3.4	LAM-Diagnose.....	33
2.4	CT-Parameter.....	33
2.4.1	Grundlagen CT.....	33
2.4.2	Messvorgang und Analyse .....	36
2.5	MRT-Parameter .....	37
2.5.1	Grundlagen MRT .....	37
2.5.2	Messvorgang und Analyse .....	44
2.6	Statistik .....	45
2.6.1	Shapiro-Wilk-Test.....	46
2.6.2	ANOVA.....	46
2.6.3	Mann-Whitney-U-Test .....	47
2.6.4	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.....	48
2.6.5	Kendalls- $\tau_b$ – Korrelation .....	49
2.6.6	ROC-Kurve und Youden-Index .....	49
2.6.7	Konfidenzintervall und p-Wert.....	50
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>51</b>
3.1	Eigenschaften der Studienpopulationen .....	51
3.1.1	CT-Populationen .....	51
3.1.2	MRT-Populationen.....	51
3.1.3	Kontrollpopulationen.....	52
3.2	Knöcherner Verkalkungen .....	53
3.2.1	CT-Schädel.....	53
3.2.2	CT-Thorax .....	57
3.2.3	CT-Abdomen.....	62
3.3	Angiomyolipome .....	66
3.3.1	SNR .....	67
3.3.2	CNR.....	70
3.3.3	Flächen .....	71
3.3.4	Relative Reduktion .....	73
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>75</b>
4.1	Studienpopulation .....	75
4.1.1	Studienkollektiv.....	75

4.1.2	CT-Populationen .....	76
4.1.3	MRT-Populationen .....	76
4.2	Knöcherner Verkalkungen .....	76
4.2.1	Häufigkeit und Verteilung von SBLs .....	76
4.2.2	Alter und Geschlecht .....	78
4.2.3	Genetik und LAM-Diagnose .....	78
4.2.4	Studien zum Thema .....	79
4.2.5	Diagnostischer Wert von SBLs .....	80
4.2.6	Klinische Relevanz von SBLs .....	81
4.3	Angiomyolipome .....	82
4.3.1	SNR und CNR .....	82
4.3.2	Fläche .....	83
4.3.3	Relative Reduktion .....	83
4.3.4	Everolimustherapie .....	84
4.3.5	Einflüsse Alter und Geschlecht .....	85
4.3.6	Studien zum Thema und klinische Bedeutung .....	86
4.4	Limitationen der Studie .....	88
4.5	Schlussfolgerungen .....	89
<b>5</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>90</b>
	<b>Anhang .....</b>	<b>91</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>102</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>112</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>113</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>114</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A	Ausreißer
a	<i>Annus/i</i> : Jahr(e)
ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i> - Angiotensin konvertierendes Enzym
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
Akt	Aktivierte Proteinkinase B
AML	Angiomyolipom(e)
ANOVA	<i>Analysis of variance</i> – Varianzanalyse
ASD	<i>Autism spectrum disorder</i> - Autismus-Spektrum-Störung
AT1-	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-
AUC	<i>Area under the curve</i> - Fläche unter der Kurve
BWS	Brustwirbelsäule
CCSTL	<i>Clear cell sugar tumor of the lung</i> - Klarzelltumor der Lunge
CNR	<i>Contrast-to-noise ratio</i> - Kontrast-Rausch-Verhältnis
CoF	Co-Faktor
(HR)CT	<i>(High resolution) computed tomography</i> - (hochauflösende) Computertomografie
(k-)Da	(Kilo-)Dalton
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> - Desoxyribonukleinsäure
E	Extremwert
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EXIST	<i>Examining everolimus in a study of TSC</i> - TSC-Studie zur Untersuchung von Everolimus
ε	Epsilon – Greenhouse-Geisser Korrekturfaktor
F	F-Wert
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation
FKBP12	FK506-bindendes Protein 12
FLASH	<i>Fast low angle shot</i>
FPR	Falsch-Positiv-Rate
FS/Fat-Sat	<i>Fat saturated</i> – Fett gesättigt
G	Gesamt
GTPase	Guanosintriphosphatspaltendes Enzym
HASTE	<i>Half fourier-acquired single shot turbo spin echo</i>
HF	Hochfrequenz
HU	<i>Hounsfield unit</i> – Hounsfield-Einheit
HWA	Hinterer Wirbelabschnitt
Hz	Hertz
INT	Intensität
L	Level
(S)LAM	(Solitäre) Lymphangioliomyomatosis
LWS	Lendenwirbelsäule
M	Muskulatur
(c-,m-,n-)m	(Zenti-,Milli-,Nano-)Meter
Max	Maximum
mes	<i>Mensis/es</i> – Monat(e)
Min	Minimum
min	Minute(n)
MLPA	<i>Multiplex ligation dependent probe amplification</i> - multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation
mm <sup>2</sup>	Quadratmillimeter
MMPH	Multifokale mikronoduläre Pneumozystenhyperplasie

(c)MRT	(Kraniale) Magnetresonanztomografie
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i> - Ziel des Rapamycins im Säugetier
mTORC	<i>MTOR-complex</i> – mTOR-Komplex
MWU	Mann-Whitney-U-Test
n	Stichprobenumfang
NGS	<i>Next generation sequencing</i> – Nächste-Generation-Sequenzierung
NPW	Negativ-prädiktiver Wert
ONIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
(Q)PCR	<i>(Quantitative) polymerase chain reaction</i> – (quantitative) Polymerasekettenreaktion
PD	Protonendichte
PECom	<i>Perivascular epithelioid cell tumour</i> - perivaskulärer Epitheloidzelltumor
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PPW	Positiv-prädiktiver Wert
R	Rausch
RFLP	Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus
Rheb	<i>Rat-sarcoma-homolog-enriched-in-brain</i>
Rk b	Regressionskoeffizient b
(WM)RML	<i>(White matter) radial migration lines</i> – radiale Migrationslinien (der weißen Hirnsubstanz)
ROC	<i>Receiver-operating-characteristic</i> - Grenzwertoptimierung
RPR	Richtig-Positive-Rate
(m-)s	(Milli-)Sekunde
SBL(s)	<i>Sclerotic bone lesion(s)</i> – knöcherne Verkalkung(en)
SEGA	<i>Subependymal giant cell astrocytoma</i> – subependymales Riesenzellastrozytom
SEN	<i>Subependymal nodules</i> – subependymale Knötchen
Sen	Sensitivität
SNR	<i>Signal-to-noise ratio</i> - Signal-Rausch-Verhältnis
SPAIR	<i>Spectral attenuated inversion recovery</i>
Spe	Spezifität
SPIR	<i>Spectral presaturation with inversion recovery</i>
Std.-Ab.	Standardabweichung
Std.-F. d. M.	Standardfehler des Mittelwerts
STIR	<i>Short-tau inversion recovery</i>
S6K	S6-Kinase
( $\mu$ -)T	(Mikro-)Tesla
TAND	<i>TSC- associated neuropsychiatric disorders</i> - TSC-assoziierte neuropsychiatrische Erkrankungen
Tc99m-MDP	Technetium-99m-Methyldiphosphonat
TE	<i>Time of echo</i> – Echozeit
TR	<i>Time of repetition</i> - Repetitionszeit
TSC	<i>Tuberous sclerosis complex</i> – Tuberöse Sklerose
$\tau_b$	Korrelationskoeffizient tau-b
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VWA	Vorderer Wirbelabschnitt
W	<i>Window width</i> - Fensterweite
WHO	<i>World Health Organisation</i> - Weltgesundheitsorganisation
WSR	<i>Wilcoxon signed-rank test</i> – Wilcoxon Vorzeichen-Rang Test
Y	Youden-Index
ZNS	Zentralnervöses System
4E-BP1	4E-bindendes Protein 1

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Molekulare Pathogenese der TSC .....	22
Abbildung 2.1:	Entstehung der CT-Populationen .....	30
Abbildung 2.2:	Entstehung der MRT-Populationen .....	31
Abbildung 2.3:	Elektromagnetisches Spektrum .....	33
Abbildung 2.4:	Aufbau eines CT-Geräts .....	34
Abbildung 2.5:	HU-Skala und Knochenfensterungen.....	36
Abbildung 2.6:	Aufbau eines MRT-Geräts .....	39
Abbildung 3.1:	SBL-Bildbeispiel für CT-Schädel .....	54
Abbildung 3.2:	SBL-Bildbeispiel für CT-Thorax (transversaler Schnitt).....	58
Abbildung 3.3:	SBL-Bildbeispiel für CT-Thorax (sagittaler Schnitt) .....	59
Abbildung 3.4:	SBL-Bildbeispiel für CT-Abdomen/Becken (LWS) .....	63
Abbildung 3.5:	SBL-Bildbeispiel für CT-Abdomen/Becken (SWS/Becken).....	64
Abbildung 3.6:	AML-Bildbeispiel für die Therapiegruppe <3 Monaten .....	66
Abbildung 3.7:	AML-Bildbeispiel für die Therapiegruppe 3-6 Monaten .....	69
Abbildung 3.8:	AML-Bildbeispiel für die Kontrollgruppe.....	71

## Diagrammverzeichnis

Diagramm 3.1:	SBL-Anzahl und -Verteilung im CT-Schädel .....	54
Diagramm 3.2:	Mittlere SBL-Durchmesser im CT-Schädel.....	55
Diagramm 3.3:	Diagnostischer Wert von SBLs im CT-Schädel .....	56
Diagramm 3.4:	SBL-Anzahl und -Verteilung im CT-Thorax .....	58
Diagramm 3.5:	Mittlere SBL-Durchmesser im CT-Thorax .....	60
Diagramm 3.6:	Diagnostischer Wert von SBLs im CT-Thorax .....	61
Diagramm 3.7:	SBL-Anzahl und -Verteilung im CT-Abdomen/Becken.....	62
Diagramm 3.8:	Mittlere SBL-Durchmesser im CT-Abdomen/Becken .....	64
Diagramm 3.9:	Diagnostischer Wert von SBLs im CT-Abdomen/Becken.....	65
Diagramm 3.10:	SNR-Mittelwerte im Vergleich .....	68
Diagramm 3.11:	SNR-Differenzen im Vergleich.....	69
Diagramm 3.12:	CNR-Mittelwerte im Vergleich.....	70
Diagramm 3.13:	CNR-Differenzen im Vergleich .....	71
Diagramm 3.14:	Mittelwerte der AML-Fläche im Vergleich .....	72
Diagramm 3.15:	AML-Flächen-Differenzen im Vergleich .....	73
Diagramm 3.16:	Relative Reduktion von SNR, CNR und AML-Flächen .....	74



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1:	TSC-Manifestationen .....	13
Tabelle 1.2:	TSC-Diagnosekriterien .....	19
Tabelle 1.3:	Monitoring-/Therapieempfehlungen für TSC-Patienten .....	26
Tabelle 2.1:	Aufteilung der SBL-Lokalisationen.....	37
Tabelle 2.2:	Grundlegende MRT-Wichtungen .....	42
Tabelle 2.3:	Relatives Signalverhalten nach MRT-Wichtung .....	42
Tabelle 2.4:	Interpretation des Korrelationskoeffizienten $\tau_b$ .....	49
Tabelle 2.5:	Interpretation eines AUC-Wertes .....	49
Tabelle 3.1:	Charakteristik der CT-Populationen .....	51
Tabelle 3.2:	Charakteristik der MRT-Populationen .....	52
Tabelle 3.3:	Charakteristik der Kontrollpopulationen .....	52
Tabelle 3.4:	Übersicht der SBL-Parameter .....	53
Tabelle 3.5:	SBL-Verteilung bei positiver Testung (Schädel).....	57
Tabelle 3.6:	SBL-Verteilung bei positiver Testung (Thorax).....	61
Tabelle 3.7:	SBL-Verteilung bei positiver Testung (Abdomen/Becken) .....	66
Tabelle 3.8:	Übersicht der MRT-Parameter .....	67

## Formelverzeichnis

Formel 2.1:	Berechnung der SNR .....	43
Formel 2.2:	Berechnung der CNR .....	43
Formel 2.3:	Berechnung des Youden-Index .....	50

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die Tuberöse Sklerose (TSC) ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte, hamartomatöse Erkrankung, ausgelöst durch Mutationen im TSC1- oder TSC2-Gen. Klinisch hochvariable und oftmals milde Verläufe erschweren die Diagnose. Verzögerte oder verpasste Diagnosen bergen jedoch ein erhöhtes Risiko für unerwartete, potentiell lebensbedrohliche Komplikationen. Für eine frühzeitige und sichere Diagnosestellung wären daher zusätzliche, unabhängige Diagnosekriterien hilfreich. Als neuer Biomarker wird das gehäufte Vorkommen von fokalen knöchernen Sklerosezonen (*sclerotic bone lesion* – SBL) bei TSC-Patienten diskutiert. Bisher fehlen jedoch aussagekräftige, aktuelle Studien mit größeren Kohorten.

Eine TSC-Komplikation ist die akute Blutung aus renalen Angiomyolipomen (AML). Mehrere Studien zeigten, dass AML unter Everolimustherapie kleiner werden und damit das Blutungsrisiko sinkt. Bei geringer Größenreduktion lassen sich jedoch bisher kaum Aussagen über einen Therapieerfolg treffen. Relative Intensitätswerte in MRT-Aufnahmen können zusätzlich Veränderungen der AML-Gewebzusammensetzung hin zu größeren Fettgewebeanteilen anzeigen. Zwei geeignete Parameter sind SNR (*signal-to-noise-ratio*) und CNR (*contrast-to-noise-ratio*).

**Material/Methoden:** Es wurden 89 erwachsene TSC-Patienten (davon 50 Frauen) untersucht. Alle Patienten mit CT-Aufnahmen des Schädels (n=23), des Thorax (n=30) und von Abdomen/Becken (n=32) wurden mit alters- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppen verglichen. Die SBL-Analyse erfolgte auf Häufigkeit, Größe und anatomische Verteilung. Die Testkennwerte (Sensitivität, Spezifität, Cutoff-Werte) der SBL-Häufigkeit wurde mittels ROC-Kurven berechnet.

Für TSC-Patienten unter Everolimustherapie wurden in T2-gewichteten, fettgesättigten MRT-Aufnahmen AML vor Therapiestart und nach mehreren Kontrollintervallen (<3 Monaten: n=21; 3-6 Monaten: n=32; 18-24 Monaten: n=28) untersucht. Signalveränderungen (SNR/CNR) und AML-Flächenveränderungen wurden erfasst. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe von TSC-Patienten ohne Everolimustherapie analog untersucht (n=19).

**Ergebnisse:** Bei TSC-Patienten wurden insgesamt 3439 SBLs entdeckt (CT-Schädel: 665; CT-Thorax: 1426; CT-Abdomen/Becken: 1348). In der gematchten Kontrolle konnten demgegenüber nur 157 SBLs dokumentiert werden. ROC-Analysen errechneten für die SBL-Häufigkeit unter optimierten Cutoffs hohe Werte für Sensitivität und Spezifität (CT-Schädel:  $\geq 5$  SBLs; 0,78; 1,0 – CT-Thorax:  $\geq 4$  SBLs; 0,97; 0,97 – CT-Abdomen/Becken:  $\geq 5$  SBLs; 0,94; 0,91). Alter, Geschlecht, Genetik und LAM-Diagnose hatten keinen relevanten Einfluss auf die SBL-Häufigkeit. Innerhalb

jeder CT-Regionen zeigten sich signifikante Unterschiede in der anatomischen SBL-Verteilung. Auch der mittlere SBL-Durchmesser war bei TSC-Patienten signifikant höher als in den Kontrollen.

Insgesamt wurden 114 AML ausgewertet. Unter Everolimustherapie fiel der AML-Flächeninhalt deutlich und signifikant ab. Auch CNR und SNR gingen signifikant zurück. Demgegenüber gab es in der Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderungen.

**Schlussfolgerungen:** Mittels SBL-Häufigkeit kann mit hoher Wahrscheinlichkeit eine TSC-Diagnose vermutet werden. SBLs sind potentiell als neuer Biomarker zur Ergänzung der TSC-Diagnosekriterien geeignet.

Everolimustherapie bei TSC-Patienten führt zu einer deutlichen und frühen Fetttransformation von AML. Die CNR kann als zusätzlicher Indikator für Therapieerfolge an AML dienen.

## Abstract

**Introduction:** Tuberous sclerosis complex (TSC) is a rare hamartomatous disease caused by mutations in the TSC1- or TSC2-gene. Highly variable and often unspecific clinical presentation can make diagnosis difficult. Late diagnosis increases the risk of potentially life-threatening complications. For an early prevention, additional independent diagnosis criteria are required. As a novel criterion a CT-imaging biomarker is under discussion: Sclerotic bone lesions (SBLs). So far there are no current studies with larger cohorts.

The most relevant life-threatening TSC-complication are renal hemorrhages resulting from angiomyolipoma (AML). The risk of renal bleeding increases when AML are >4 cm. Previous studies demonstrated, that everolimus therapy results in a reduction of AML-size and risk of bleeding. Therefore it's difficult to assess therapeutic response when no size reduction can be measured. In such cases it's possible to assess relative MRT-signal intensities to demonstrate early fatty AML-transformation. SNR (signal-to-noise-ratio) and CNR (contrast-to-noise-ratio) could represent suitable indicators.

**Materials/Methods:** 89 adult TSC-patients (50 females) were analyzed. CT-imaging of skull (n=23), thorax (n=30) and abdomen/pelvis (n=32) were compared to age/sex-matched control groups. Frequency, size and location pattern of SBLs were evaluated. Test indicators (cutoff values, sensitivity, specificity) of SBL-frequency were calculated using ROC-curves.

In all TSC-patients under Everolimus T2-fatsat-MRT-sequences were performed before initiation of therapy and after several time periods (<3 months: n=21; 3-6 months: n=32; 18-24 months: n=28). Signal (SNR/CNR) and size changes were measured. In addition, a control group of TSC-patients without therapy (n=19) was built.

**Results:** A total of 3439 SBLs in TSC-patients was detected (skull 665; thorax 1426; abdomen/pelvis 1348). In the matched control groups 157 SBLs were found. ROC-analyses generated optimal cutoff values with high sensitivities and specificities (skull:  $\geq 5$  SBLs; 0,78; 1,0 – thorax:  $\geq 4$  SBLs; 0,97; 0,97 – abdomen/pelvis:  $\geq 5$  SBLs; 0,94; 0,91). The anatomical distribution of SBLs differed significantly within all CT-regions. The mean SBL-diameters in all TSC-groups were significantly higher than in the control groups. Age, sex, genetics and LAM-diagnosis didn't relevantly influence SBL-frequency.

A total of 114 AML was evaluated. In all Everolimus groups CNR dropped significantly. Reductions in SNR and AML-size were still significant but less pronounced. There were no significant changes in the control group.

**Conclusion:** It is possible to establish a reliable TSC-diagnosis based on the SBL-frequency. SBLs are as applicable as novel CT-imaging marker for TSC-patients.

Everolimus therapy in TSC-patients results in early and pronounced fatty AML-transformation.

CNR may serve as additional indicator for therapeutical success in AML.

# 1 Einleitung

## 1.1 Geschichte und Überblick zum Krankheitsbild der Tuberösen Sklerose

### 1.1.1 Geschichte

Die Geschichte der Tuberösen Sklerose (*Tuberous sclerosis complex* - TSC) beginnt im Jahre 1835 als Pierre Francois Prayer in seiner Veröffentlichung „Atlas der Hauterkrankungen“ die früheste bekannte Aufzeichnung einer Manifestation der TSC veröffentlichte: Die „végétations vasculaires“, fibromatöse Hautveränderungen im Gesicht von TSC-Patienten, die später als faziale Angiofibrome bekannt wurden [1]. 1862, 27 Jahre später, wurden von Friedrich Daniel von Recklinghausen in Berlin weitere Manifestationen der Tuberösen Sklerose bei einem verstorbenen Neugeborenen beschrieben: Kardiale Rhabdomyome sowie zerebrale Verkalkungen [2]. Allerdings assoziierte er die beiden Pathologien nicht. Die Verbindung von zerebraler Pathologie und neurologischer Symptomatik gelang Désiré Magloire Bourneville 1880/81 bei der Symptombeschreibung von zwei Patienten [3, 4]. Nach deren Epilepsie-bedingten Tod, beobachtete er, ebenso wie Recklinghausen, zerebrale Sklerosezonen und prägt dafür erstmals den Ausdruck „Tuberöse Sklerose“. Zusätzlich beschrieb er große renale Tumoren in den Nieren dieser Patienten, welche die erste Aufzeichnung von Angiomyolipomen darstellten [3, 4]. 1890 beschrieb John James Pringle, unabhängig von der Erstbeschreibung 1835, die fibromatösen Hautveränderung von TSC-Patienten als „Adenoma sebaceum“ [5]. Eine ätiopathologisch irreführende Namensgebung, die sich jedoch viele Jahrzehnte als Bezeichnung für faziale Angiofibrome erhielt. Außerdem beschrieb er intellektuelle Defizite bei demselben Patienten. Diese neu beschriebene Erkrankung wurde zunächst als „Morbus Bourneville-Pringle“ bezeichnet, später als „Tuberöse Sklerose“ und aktuell als „Tuberöse Sklerose Komplex“ [1, 2].

Ab dem 20. Jahrhundert wurden die Erstbeschreibungen der TSC zunehmend miteinander assoziiert und als ein einheitliches Syndrom beschrieben. Einen großen Anteil daran hatte Gaetano Perusini, der 1905 durch sehr präzise mikroskopische Untersuchungen die Assoziation zwischen dermatologischen, zerebralen, kardialen und renalen Manifestationen erkannte [6]. Im Jahre 1908 etablierte der deutsche Kinderarzt Heinrich Vogt erstmals eine klinisch-diagnostische Verbindung der TSC-Manifestationen ohne die Notwendigkeit einer bis dahin gängigen postmortalen Diagnosestellung: Die „Vogt'sche Trias“ - Eine Kombination aus Epilepsie, mentaler Retardierung sowie „Adenoma sebaceum“ [7]. Mit zunehmender technischer Entwicklung wurden

im Verlauf des 20. Jahrhunderts weitere wichtige Fortschritte in der TSC-Forschung erzielt. So entdeckte unter anderem Hermann Berg 1913 die Vererblichkeit der TSC [8] und mit dem Aufkommen der bildgebenden Verfahren wurden weitere TSC-Manifestationen entdeckt, darunter 1918 von Lautenbacher die Lungenbeteiligung [9]. 1920 definierte van der Hoeve nach der Entdeckung retinaler Hamartome den Sammelbegriff der Phakomatosen [10]. Unter diesem Label erlangte die TSC neben der Neurofibromatose akademische Bekanntheit. Das vollständige klinische Spektrum der Tuberösen Sklerose wurde jedoch erst 1979 von Manuel Gómez beschrieben [11]. Damit hatte sich die TSC 144 Jahre nach der ersten nachgewiesenen Aufzeichnung als vollständiges Krankheitsbild konstituiert.

### 1.1.2 Überblick

Die TSC ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung des neurokutanen Formenkreises mit der Prädisposition zu Ausbildung gutartiger hamartomatöser Tumoren. In circa zwei Drittel der Fälle liegen de-novo-Mutationen vor [12]. Über alle ethnischen Gruppierung beträgt die Inzidenz bei Neugeborenen circa 1:6.000 [13]. Die geschätzte Bevölkerungs-Prävalenz liegt bei etwa 1:12.500 [14]. Frauen und Männer sind ungefähr gleich häufig betroffen [12, 14-16]. Ätiopathologisch verursachen Mutationen im TSC1-Gen oder TSC2-Gen eine fehlerhafte Synthese ihrer Genprodukte Hamartin und Tuberin, die als Hamartin-Tuberin-Komplex elementaren Anteil an der Steuerung des Zellzyklus haben [17]. Diese Dysregulation begünstigt die Entstehung von hamartomatösen Formationen, welche in allen Körperregionen und Geweben auftreten können, insbesondere jedoch Haut, Gehirn, Nieren, Lunge, Herz und Augen betreffen [15]. Sowohl die Symptomatik selbst als auch ihre Ausprägung zeigen dabei enorme interindividuelle Unterschiede [18].



## 1.2 Klinisches Bild der Tuberösen Sklerose

Das Spektrum der TSC umfasst, aufgrund der vielfältig möglichen zugrundeliegenden Mutationen sowie aufgrund der unvollständigen Expressivität, eine große Variabilität an Symptomen. Das klinische Bild reicht von sehr milden Verläufen, mit wenig Auffälligkeiten und keiner Einschränkung von Lebensqualität und Lebenserwartung, bis hin zu Maximalverläufen mit schwerster mentaler Retardierung, massivem Hautbefund und schweren Funktionseinschränkungen der inneren Organe [15]. Die Präsentation des klinischen Bildes ist gleichzeitig stark altersabhängig [20]. Tabelle 1.1 gibt einen Überblick über Art und Häufigkeit von TSC-Manifestationen in verschiedenen Organsystemen.

### Haut

Am häufigsten ist die Haut betroffen, nahezu alle TSC-Patienten entwickeln

im Laufe ihres Lebens kutane Manifestationen [18]. Die ersten und häufigsten Hauterscheinungen, die bereits in 60 % der Fälle bei Geburt vorliegen, sind hypomelanotische Flecken, welche sogenannte „leaf-spots“ oder „confetti lesions“ umfassen [21]. Ab dem 5. Lebensjahr entwickeln sich oft faziale Angiofibrome, die als besonders ästhetisch einschränkend wahrgenommen werden [22]. Stirnplaques und Shagreen Patches (große Plaque-Formationen am unteren Rücken mit orangeschalenartiger bis zerklüfteter Oberfläche) sind selten und entstehen meist erst bei TSC-Kindern über fünf Jahren [23]. Ungualfibrome (auch: Koenen-Tumore) manifestieren sich typischerweise ab dem 15. Lebensjahr und erreichen mit fortschreitendem Lebensalter eine Prävalenz bis 80 % [21, 24]. Aufgrund ihrer einfachen Zugänglichkeit in der körperlichen

**Tabelle 1.1: TSC-Manifestationen**

Läsion	Prävalenz
<b>Kutane Manifestationen</b>	
Hypomelanotische Flecken	90 %
Faziale Angiofibrome	75 %
Stirnplaques	25 %
Shagreen Patches	50 %
Ungualfibrom (Koenen-Tumor)	20 %
<b>Orale Manifestationen</b>	
Fibrome (Gingiva, bukkal, lingual)	20-50 %
Zahnschmelzdefekte	90 %
<b>ZNS-Manifestationen</b>	
(Sub)kortikale Tubera	90 %
Subependymale Knötchen	80 %
Subependymales Riesenzellastrozytom	5-15 %
RML der weißen Hirnsubstanz	80 %
<b>Ophthalmologische Manifestationen</b>	
Retinale Hamartome	30-50 %
Retinale Hypopigmentierungen	39 %
<b>Kardiale Manifestationen</b>	
Kardiales Rhabdomyom	50-70 %
<b>Hepatische Manifestationen</b>	
Angiomyolipome (hepatisch)	10-25 %
<b>Ossäre Manifestationen</b>	
Knöcherne Verkalkungen	bis 100 %
Knochenzysten	66 %
<b>Renale Manifestationen</b>	
Angiomyolipome (renal)	55-80 %
Renale Zysten	45 %
Nierenzellkarzinom	2-3 %
<b>Pulmonale Manifestationen</b>	
Lymphangioliomyomatose (♀)	26-39 %
MMPH	40-58 %

MMPH: Multifokale mikronoduläre Pneumozystenhyperplasie.

RML: Radiale Migrationslinien.

Modifiziert nach [16, 19]

Untersuchung, sind TSC-Manifestationen der Haut von großer Bedeutung für die klinische Diagnosestellung und bilden daher viele Diagnosekriterien [15]. Ähnliches gilt für die TSC-Erscheinungen der Mundhöhle: Gingiva-Fibrome, bukkale und linguale Fibrome sowie Zahnschmelzdefekte [12].

## ZNS

Bei ungefähr 95 % aller TSC-Patienten werden in der MRT-Bildgebung (Magnetresonanztomografie) strukturelle Auffälligkeiten im zentralnervösen System (ZNS) beschrieben. Circa 85 % der TSC-Patienten werden symptomatisch [12]. Bis zu 95 % aller TSC-Patienten leiden dabei unter epileptischen Anfällen [25, 26]. Bis zu circa 62 % dieser Patienten können sogar eine refraktäre Epilepsie entwickeln [26]. Darüber hinaus weisen circa 50 % bis zu 75 % aller TSC-Patienten kognitive Schwächen auf, beispielsweise Reduktion der durchschnittlichen Intelligenz, Erinnerungs- und Aufmerksamkeitsschwächen [16, 27, 28]. Am häufigsten werden in kranialen MRT-Aufnahmen subkortikale Tubera (glioneuronale Hamartome), radiale Migrationslinien der weißen Hirnsubstanz (*white matter radial migration lines* – WMRML) und subependymale Knötchen (*subependymal nodules* – SEN) gefunden. Aus SEN entwickeln sich in 5-15 % der Fälle subependymale Riesenzellastrozytome (*subependymal giant cell astrocytomas* - SEGA), langsam wachsende, low-grade Tumoren (WHO Grad 1) [29]. Aufgrund ihrer anatomischen Nähe zu den Foramina Monroi können SEGA einen obstruktiven Hydrozephalus auslösen [30]. In der Literatur wird zudem das Konzept der TAND beschrieben (*TSC-associated neuropsychiatric disorders*). Dieses umfasst vielfältige psychiatrische Komorbiditäten bei TSC-Patienten. Darunter: Autismus (*Autism spectrum disorder* - ASD, bei 25-50 % aller TSC-Patienten), Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS, bei 20-55 %), Verhaltens-, Angst-, und Zwangsstörungen sowie Depressionen und Psychosen [23]. Neurologische TSC-Symptome schränken die Lebensqualität der betroffenen Patienten zumeist stärker ein als Symptome anderer Organsysteme. Zudem sind ZNS-Komplikationen (Hydrozephalus, Status epilepticus) neben renalen Manifestationen die häufigsten Todesursachen erwachsener TSC-Patienten [31, 32].

## Auge

Retinale Hamartome und Hypopigmentierungen treten oft multipel auf [33, 34]. Histologische ähneln sie den Veränderungen, die auch bei Tubera im ZNS beobachtet werden. Die Prävalenz in der Normalbevölkerung scheint niedrig zu sein, und beschränkt sich auf wenige Fälle [35]. Retinale Hamartome schränken das normale Sehen üblicherweise nicht ein [36]. Sie können

bereits ab dem 5. Lebensjahr auftreten, und haben entsprechend in der Kindheit einen wichtigen klinisch-diagnostischen Wert [23].

### **Herz**

Der früheste Hinweis auf eine TSC-Erkrankung können kardiale Rhabdomyome sein. 96 % aller Feten und Neugeborenen, die kardiale Rhabdomyome aufweisen, werden im Verlauf mit TSC diagnostiziert [37]. Bei Geburt sind circa 90 % betroffen [12]. Zwei Drittel dieser Myome verbleiben klinisch inapparent und entwickeln sich meist spontan zurück [38].

### **Leber**

TSC-Hauptmanifestation in der Leber umfassen hauptsächlich Angiomyolipome (AML). Im Vergleich zu renalen AML wachsen hepatische AML weniger schnell und verursachen nur selten schwere Komplikationen wie Blutungen [39, 40].

## **1.2.1 Knochensystem - knöcherne Verkalkungen**

Auch das knöcherne System von TSC-Patienten ist von charakteristischen Veränderungen betroffen. Darunter fallen zum einen Knochenzysten und zum anderen multiple fokale Sklerosegebiete, die sogenannten „*sclerotic bone lesions*“ (SBLs) [41, 42]. Solche knöchernen Läsionen sind bei Kindern selten und stellen wahrscheinlich eine spätere Manifestation der TSC dar [42, 43].

Knochenzysten finden sich besonders in den kleinen Knochen von Händen und Füßen [44]. In stammnahen CT-Aufnahmen (Computertomografie) werden sie kaum detektiert [45]. Da sie wenig spezifisch und selten unabhängig von anderen klinischen Kriterien sind, wurden sie als Minorkriterium aus den revidierten TSC-Empfehlungen von 2012 wieder gestrichen [15, 46].

### **Knöcherne Verkalkungen**

Für SBLs dagegen gibt es Hinweise, dass sie eine hohe diagnostische Relevanz für eine TSC-Diagnose besitzen könnten [45]. Die diagnostische Wertigkeit ist jedoch aktuell noch nicht gesichert. Häufig werden sie zufällig bei TSC-Patienten gefunden, die eine CT-Bildgebung zur Abklärung anderer TSC-Manifestationen erhielten. Am häufigsten finden sich diese Veränderungen in Rippen, Wirbelkörper, Kreuzbein und Beckenknochen und sind in der Regel rund oder oval, selten flammenförmig oder ohne definierte Form [42, 45]. Die genaue Ätiologie der SBLs ist unklar, vermutet wird eine hamartomatöse Genese [41, 45]. Biopsien wurden nur sehr selten durchgeführt, da SBLs üblicherweise asymptomatisch bleiben [42]. Eine Ausnahme bildet

die Untersuchung von Holt und Dickerson aus dem Jahr 1952: Nach einer Biopsie eines Skleroseareals ergab sich, dass der Spongiosateil des betroffenen Areals durch dichtes trabekuläres Knochenwerk ersetzt wurde [41]. Wichtige Differenzialdiagnosen zu TSC-SBLs sind Knocheninseln (Enostosen) sowie die Osteopoikilose, die sich jedoch beide anderweitig klinisch präsentieren und im Kontext der Tuberosen Sklerose eine untergeordnete Rolle spielen [47, 48]. Bei Patienten mit einer Koinzidenz von TSC und malignen Tumorerkrankungen sind osteoblastische Metastasen eine weitere Differentialdiagnose. Zur Unterscheidung von Metastase und SBL kann die Betrachtung des Verlaufs dienen (bei SBLs über längere Zeiträume stabil) als auch nuklearmedizinische Verfahren wie Tc99m-MDP-Knochenszintigrafie [43]. Bei TSC-bedingten SBLs gibt es, im Gegensatz zu Knochenmetastasen, keinen Radionukleotid-Uptake [49]. Allerdings bestehen Hinweise, dass bei jungen TSC-Patienten auch SBLs Radionukleotid aufnehmen können [50].

### **1.2.2 Niere - Angiomyolipome**

TSC-Manifestationen der Niere umfassen Angiomyolipome (AML), renale Zysten sowie in seltenen Fällen das Nierenzellkarzinom [23]. Diese Manifestationen sind im Erwachsenenalter häufig und deutlich altersabhängig: Bei Kindern unter sechs Jahren werden renale Läsionen in circa 40-55 % der Fälle beobachtet, im Schulalter sind es bereits 75-80 % und erreicht im Erwachsenenalter eine Rate von 86-100 % [18].

Nierenzysten liegen oft multipel vor und treten besonders bei TSC-Patienten in jungen Lebensjahren auf [20]. In der Allgemeinbevölkerung sind Nierenzysten selten [51]. Sie erzeugen normalerweise keine klinisch relevanten Symptome.

Nierenzellkarzinome treten in 2-3 % bei TSC-Patienten auf, vergleichbar mit der Prävalenz der Allgemeinbevölkerung [52-54]. Allerdings liegt das durchschnittliche Manifestationsalter bei 28 Jahre, circa 25 Jahre früher als in der Allgemeinbevölkerung [54]. Meistens handelt es sich um das klarzellige Nierenzellkarzinom [55].

#### **Angiomyolipome**

Renale Angiomyolipome haben eine Prävalenz in der gesunden Bevölkerung von <0,5 % [56-58]. TSC-Patienten sind dagegen mit 55 % bis über 80 % der Fälle deutlich häufiger betroffen [12, 16, 59-61]. AML treten insgesamt häufiger bei Frauen auf als bei Männern auf [58, 60-62]. Renale Angiomyolipome sind die häufigste Nierenmanifestation bei TSC-Patienten, können jedoch auch in anderen Organen auftreten, insbesondere in der Leber [63, 64]. Die TSC-assoziierte AML haben

einen Anteil von circa 20 % an allen AML, die restlichen 80 % sind spontane AML [57, 65, 66]. Spontane AML treten in der Regel solitär und unilateral auf, wachsen langsam, treten bei Frauen deutlich häufiger auf und haben einen Altersgipfel um das 50. Lebensjahr herum. TSC-assoziierte AML sind im Gegensatz dazu generell größer, treten auch schon in der Kindheit auf und liegen meist multipel und bilateral vor [57, 67]. Auch hier wird eine Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses zur weiblichen Seite angenommen [60, 68]. AML sind benigne Tumoren, die von perivaskulären Epitheloidzellen ausgehen und deshalb zu den PEComa (*perivascular epitheloid cell tumor*) gezählt werden [69, 70]. Histologisch werden AML in drei Gruppen unterteilt: Triphasische AML, monophasische AML und epitheloide AML [71]. Die triphasischen (klassischen) AML bestehen aus anormalen Blutgefäßen, unreifen glatten Muskelzellen sowie aus reifem Fettgewebe. Der Anteil dieser drei mesenchymalen Komponenten kann dabei stark variieren [71, 72]. Ein Spezialfall sind die „*minimal-fat*“- oder auch „*poor-fat*“-AML. Bei diesen AML liegt der Fettanteil so niedrig, dass er nur histologisch nachweisbar ist. Diese AML sind in der Bildgebung nur schwer von malignen Tumoren wie zum Beispiel dem Nierenzellkarzinom zu unterscheiden und sind oft Anlass für operative Interventionen zur histologischen Abklärung [57, 73, 74]. Monophasische AML bestehen überwiegend (>95 %) aus nur einer Komponente, zumeist Muskel oder Fett [71]. Epitheliale AML haben mindestens einen Anteil von 5 % an epitheloiden Zellen [71, 75]. Weisen diese Zellen Atypie-Zeichen auf (polygonale Form, viel eosinophiles Zytoplasma, große vesikuläre Nuklei, prominente Nukleoli), besteht ein malignes Potential. Diese Zellen haben oft hohe Mitoseraten und zeigen aggressives Wachstum, gelegentlich mit Infiltration von Gefäßen und Lymphknoten [57].

Treten AML multipel und bilateral auf, können sich symptomatisch eine arterielle Hypertonie sowie Symptome eines chronischen Nierenversagens manifestieren [62, 76]. Von chronischem Nierenversagen im Endstadium ist dabei circa 1 % aller TSC-Patienten mit normalen intellektuellen Fähigkeiten betroffen [77]. Die anormale Gefäßarchitektur von AML geht oft einher mit der Entstehung von Mikro- oder Makroaneurysmen. Diese stellen, besonders ab einer AML-Größe von >4 cm sowie ab Aneurysmen-Durchmesser von >0,5 cm, eine Gefahrenquelle für akute Blutungen dar [25, 59, 78, 79]. Diese Komplikation ist die häufigste Todesursache bei erwachsenen TSC-Patienten [31, 32].

### 1.2.3 Lunge – Lymphangioliomyomatose

Die TSC-Manifestationen der Lunge umfassen die Lymphangioliomyomatose (LAM), die multifokale mikronoduläre Pneumozystenhyperplasie (MMPH) und den Klarzelltumor der Lunge (*clear cell tumor of the lung* - CCSTL) [15].

Die MMPH ist charakterisiert durch multiple Knötchen in der gesamten Lunge, die aus gutartigen Ansammlungen von Typ-II-Pneumozyten bestehen [80, 81]. Dabei scheint die MMPH bis auf wenige Ausnahmen keine klinischen oder prognostischen Auswirkungen zu haben [80, 82, 83]. Ihre geschätzte Prävalenz liegt zwischen 40 % und 58 % [82, 84]. Zudem tritt die MMPH unabhängig vom Geschlecht und von einer bereits vorhandene LAM auf [82, 84].

Der CCSTL ist eine seltene Tumorerkrankung, die gehäuft bei TSC-Patient auftritt. Es handelt sich um einen gutartigen mesenchymalen Tumor, der aus verschiedenen perivaskulären Epitheloidzellen besteht [85].

#### Lymphangioliomyomatose

LAM ist eine Lungenveränderung, die mit der Zerstörung des Lungenparenchyms durch Proliferation von alveolaren, glatten Muskelzellen sowie durch zystisches Remodeling einhergeht. Circa 1-3 % aller TSC-Patienten entwickeln eine LAM [81, 86]. Hauptbetroffene sind überwiegend Frauen um das 40. Lebensjahr herum [23]. Im Laufe ihres Lebens entwickeln ungefähr 30-40 % aller weiblichen TSC-Patienten Anzeichen einer LAM [87]. Auch bei Männern werden LAM-konsistente Veränderung in 10-12 % der Fälle gefunden, jedoch ist nur in Einzelfällen eine symptomatische LAM beschrieben [84, 88]. Das häufigste Symptom einer symptomatischen LAM ist in bis zu 70 % der Fälle Dyspnoe [23, 89]. Wichtige Komplikationen sind Pneumothorax und Chylothorax [90]. Bis zu 50 % aller LAM-Patienten erleiden einen Pneumothorax, gelegentlich sogar als Erstmanifestation. Zudem weisen LAM-bedingte Pneumothoraces eine hohe Rezidivrate auf [23, 89]. Aufgrund der Komplikationen und der progressiven Zerstörung des Lungenparenchyms mit zunehmender respiratorischer Insuffizienz, hat die LAM eine ungünstige Prognose [87, 91]. Der Krankheitsfortschritt ist jedoch langsam: Nach zehn Jahren wird eine Überlebensrate von 79-90 % angegeben [91-93]. Auch bei Menschen ohne TSC werden LAM beschrieben, spontane LAM genannt (S-LAM) [94]. Diese verlaufen klinisch meist schwerer als die TSC-LAM [95].

### 1.3 Diagnose der Tuberösen Sklerose

Die Diagnose der Tuberösen Sklerose wird primär klinisch gestellt [46]. Nach den, durch die *International TSC Consensus Group* 1998 definierten, Major- und Minorkriterien wird eine TSC-Diagnose als „sicher“ („definitiv“), „wahrscheinlich“ oder „möglich“ kategorisiert. Diese Empfehlungen wurden 2012 nach einigen bedeutenden Fortschritten in der TSC-Forschung aktualisiert und um die genetische Testung als unabhängigen Diagnoseweg ergänzt [15]. Die Diagnose „Tuberöse Sklerose“ kann nun sowohl klinisch als auch genetisch erfolgen. Zudem wurde die Kategorie „Diagnose wahrscheinlich“ gestrichen.

**Tabelle 1.2: TSC-Diagnosekriterien**

Genkriterium	Identifikation einer pathologischen Mutation im TSC1- oder TSC2-Gen DNA-Probe aus normalem Gewebe. Eine pathologische Mutation ist definiert als Mutation, die eindeutig die Funktion der TSC1- und TSC2-Genprodukte inaktiviert (z.B. out-of-frame-Mutationen, nonsense Mutationen), die Proteinbiosynthese verhindert (z.B. große genomische Deletion), oder eine missense-Mutation vorliegt, deren Effekt auf das Protein mit funktionalen Assessments bestätigt wurde [96-99]. Andere TSC1- und TSC2-Varianten ohne sichere Bestätigung der Auswirkung auf die Funktion der Genprodukte sind nicht ausreichend, um eine sichere TSC-Diagnose zu stellen.	
klinische Kriterien	Major-Kriterien	1 Hypomelanotische Makulae ( $\geq 3 + \geq 5$ mm Durchmesser)
		2 Angiofibrome ( $\geq 3$ ) oder fibröse Plaques
		3 Periunguale Fibrome ( $\geq 2$ )
		4 Shagreen Patches
		5 Multiple retinale Hamartome
		6 Kortikale Dysplasien*
		7 Subependymale Knötchen (SEN)
		8 Subependymales Riesenzellastrozytom (SEGA)
		9 Kardiales Rhabdomyom
		10 Lymphangioliomyomatose (LAM)**
		11 Angiomyolipome ( $\geq 2$ )**
Minor-Kriterien	1 “Konfetti” Hautläsionen	
	2 Zahnschmelzdefekte ( $>3$ )	
	3 Fibrome der Mundhöhle ( $\geq 2$ )	
	4 Retinale Minderpigmentierung	
	5 Multiple renale Zysten	
	6 Nicht-renale Hamartome	

DNA: Deoxyribonucleic acid. SEGA: Subependymal giant cell astrocytomas. SEN: Subependymal nodules.

TSC: Tuberous sclerosis complex. mm: Millimeter.

„Sichere“ Diagnose: 2 Major-Kriterien  
ODER 1 Major-Kriterium +  $\geq 2$  Minor-Kriterien

„Mögliche“ Diagnose: 1 Major-Kriterium  
ODER  $\geq 2$  Minor-Kriterien

\*Inklusive Tubera und RML (radiale Migrationslinien) der weißen Substanz

\*\*In Kombination werden diese beiden Kriterien zusammen als ein Major-Kriterium gezählt

Modifiziert nach [15]

### 1.3.1 Klinische Diagnosestellung

Nach den Empfehlungen von 2012 werden nunmehr elf Major- und sechs Minor-Kriterien unterteilt. Bei einer Kombination von zwei Major-Kriterien sowie bei einem Major- in Kombination mit zwei Minor-Kriterien gilt eine TSC-Diagnose als „sicher“ („definitiv“). Bei einem Major- oder zwei Minor-Kriterien als „möglich“ (Tabelle 1.2).

Zur Diagnose einer LAM hat die *European Respiratory Society* im Jahre 2010 Richtlinien herausgegeben [94]. Bei Männern erfordert eine sichere LAM-Diagnose stets ein charakteristisches/kompatibles HRCT (*high resolution computed tomography*) der Lunge in Kombination mit einer positiven Lungenbiopsie [94]. Charakteristische HRCTs umfassen in der Regel mehr als zehn dünnwandige, runde, luftgefüllte Zysten, ein erhaltenes/erhöhtes Lungenvolumen und keine Zeichen einer interstitiellen Lungenerkrankung. Für ein kompatibles HRCT reichen mehr als zwei bis zehn Zysten.

Bei Frauen ist darüber hinaus eine sichere Diagnosestellung auch ohne Biopsie möglich: Ein charakteristisches HRCT in Kombination mit TSC oder Angiomyolipomen ist ausreichend. Außerdem müssen zur Diagnostik einer LAM stets andere Ursachen zystischer Lungenerkrankungen ausgeschlossen werden.

Da bei S-LAM in circa einem Drittel der Fälle zusätzlich AML in der Niere vorliegen, wurde bereits 1998 von der *International TSC Consensus Group* festgelegt, dass deutlich zwischen S-LAM und TSC-LAM unterschieden werden müsse [46]. Wird bei einem Individuum eine TSC vermutet und liegt eine LAM sowie AML vor, so gelten sie zusammen als ein Major-Kriterium [15, 94].

### 1.3.2 Genetische Diagnosestellung

Für eine sichere genetische Diagnosestellung genügt dagegen mindestens eine pathologische Mutation im TSC1- oder TSC2-Gen [15]. Eine pathologische Mutation ist definiert als eine Mutation, die eindeutig zum Abbruch der Biosynthese oder einem Funktionsverlust der Genprodukte von TSC1 oder TSC2 führt. Dabei sind alle Mutationsarten möglich: Nonsense- und Missense-Mutationen sowie alle Arten von Insertionen und Deletionen. Die Verteilung dieser Mutationsarten unterscheidet sich jedoch zwischen TSC1 und TSC2 [98, 99]

Die TSC wird autosomal-dominant vererbt [100-102]. Allerdings findet eine familiäre Vererbung nur in einem Drittel der Fälle statt. Bei den restlichen zwei Drittel handelt es sich um sporadische De-novo-Mutationen [103].



## TSC1

Das TSC1-Gen (OMIM 605284) befindet sich auf Chromosom 9q34, umfasst circa 53 000 Nukleotide und besteht aus 23 proteinkodierenden Exons [104]. Diese kodieren für das 130 kDa große Protein Hamartin [105]. Seit Bekanntwerden dieses Genlokus in den 1990er wurden mehr als 850 Varianten dieses Gens beschrieben [96]. Fast alle pathologischen TSC1-Mutationen erzeugen einen vorzeitigen Abbruch der Translation des Hamartin-Proteins [106]. Große Gendeletionen sind in TSC1 selten [107]. Bei familiärer Vererbung stellen TSC1-Veränderungen etwa die Hälfte der Fälle, bei sporadischen Mutationen nur 10-15 % [108-110].

## TSC2

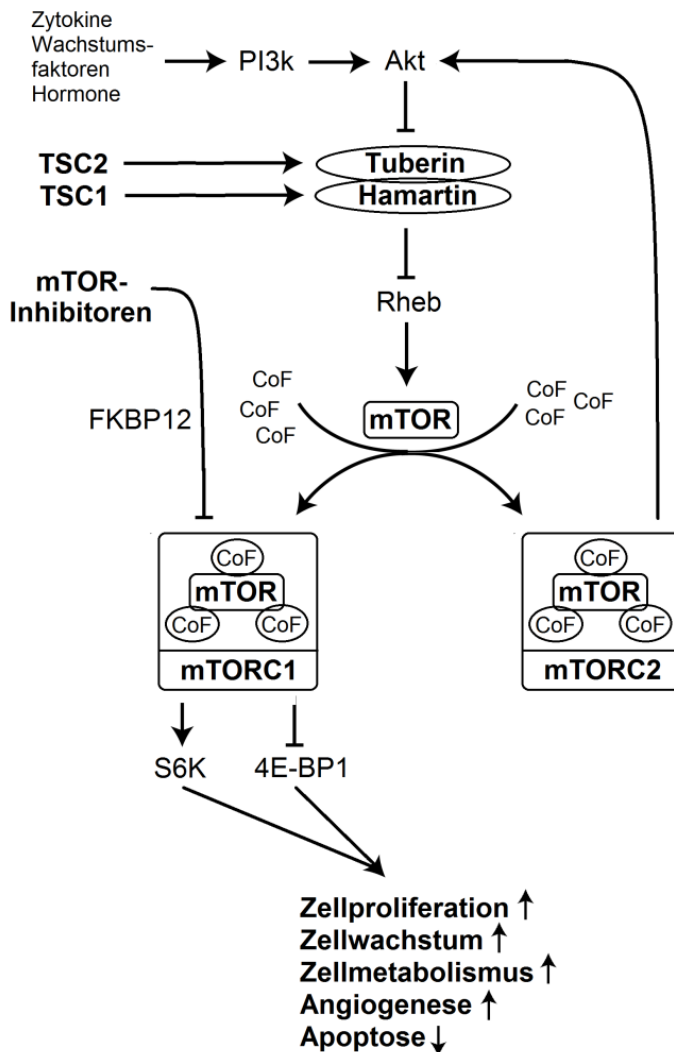
Das TSC2-Gen (OMIM191092) liegt auf Chromosom 16p13. Es umfasst rund 41 000 Nukleotide und besteht aus 41 Exons [104]. Es kodiert das, mit 200 kDa im Vergleich zu Hamartin größere Protein, Tuberin [111]. Für TSC2 sind circa 2500 Varianten beschrieben [97]. Große Gendeletionen sind häufiger als im TSC1-Gen [107]. Mutationen in TSC2 stellen bei familiärer Vererbung etwa 50 % der Fälle. Bei Spontanmutationen sind sie mit 70 % Anteil deutlich häufiger als TSC1-Mutationen [108-110]. Veränderung im TSC2-Gen sind hierbei oft mit schwereren Krankheitsverläufen verbunden [100, 109].

## Pathogenese

Beide TSC-Genprodukte, Hamartin und Tuberin, bilden zusammen ein Heterodimer, das die Bildung der intrazellulären GTPase Rheb (*Rat-sarcoma-homolog-enriched-in-brain*) hemmt. Rheb wiederum aktiviert das *mammalian target of rapamycin* (mTOR) [12]. mTOR kann mit mehreren weiteren Faktoren zwei verschiedene Komplexe bilden: mTOR-Komplex 1 (mTORC1) und mTOR-Komplex 2 (mTORC2) [19, 112]. mTORC1 phosphoryliert zwei Schlüsselproteine, S6K (S6-Kinase) und 4E-BP1 (4E-bindendes Protein 1). Zusammen fördern diese die Biosynthese mehrerer Regulatorproteine, die Zellmetabolismus, -wachstum und -proliferation sowie Angiogenese fördern und Apoptose hemmen. mTORC2 dagegen aktiviert unter anderem Akt (Aktivierte Proteinkinase B), welches unter anderem Tuberin hemmt. Dadurch entsteht eine positive Rückkopplung: Tuberin wird verstärkt gehemmt und die Aktivierung von mTOR und seinen Komplexen steigt weiter [101, 113, 114] (Abbildung 1.1).

Physiologisch führt die hemmende Aktivität der TSC1- und TSC2-Gene im Gleichgewicht mit den fördernden Einflüssen äußerer Faktoren (Zytokine, Wachstumsfaktoren, Hormone) zu einer insgesamt kontrollierten Aktivierung der mTOR-Kaskade [55, 114].

Im Rahmen der Two-Hit-Hypothese [115] bleibt dieses Gleichgewicht erhalten, solange zumindest ein intaktes Allel sowohl vom TSC1- als auch vom TSC2-Gen vorliegt. Fallen zusätzlich zur Keimbahnmutation durch eine zweite somatische Mutation beide Allele aus, führt der Funktionsverlust vom Hamartin- oder Tuberin-Protein zur unkontrollierten Entthemmung der mTOR-Kaskade. Die resultierende Überaktivierung von Wachstum, Proliferation und Angiogenese der betroffenen Zellen bewirkt die Entstehung multipler Hamartome [55, 101, 114].



**Abbildung 1.1:**  
**Molekulare Pathogenese der TSC**

Diese Abbildung zeigt die Einbindung des TSC1- und TSC2-Gens in die mTOR-Signalkaskade. Äußere Faktoren reduzieren über PI3k und Akt Proteinkinase-B-vermittelt die Dimerisierung von Tuberin und Hamartin, den beiden Gendprodukten von TSC1 und TSC2. Diese hemmen bei Gesunden die Funktion der GTPase Rheb, welche mTOR aktiviert. Mit zusätzlich Co-Faktoren bildet mTOR zwei Komplexe: MTORC1 und mTORC2. Durch einen Feedbackmechanismus über mTORC2 und Akt verstärkt sich die Aktivierung von mTOR. MTORC1 bewirkt über eine Vielzahl an Mediatoren einen insgesamt positiven Zellumsatz. MTORC1 ist ebenfalls der pharmakologische Angriffspunkt dieser Signalkaskade: FKBP12-vermittelt hemmen mTOR-Inhibitoren wie Everolimus die Ausbildung und Funktion des mTORC1.

Akt: Aktivierte Proteinkinase B. CoF: Co-Faktor. FKBP12: FK506-bindendes Protein 12. mTOR: *Mammalian target of rapamycin*. mTORC: *MTOR-complex*. PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase. Rheb: *Rat-sarcoma-homolog-enriched-in-brain*. S6K: S6-Kinase. TSC: *Tuberous sclerosis complex*. 4E-BP1: 4E-bindendes Protein 1.

Modifiziert nach [19, 113, 116]

### Genetische Testverfahren

Zu den konventionellen genetischen Testverfahren zur Detektion von einzelnen Nukleotid-Veränderungen zählen: Denaturierungsgradientengelelektrophorese, Einzelstrang-Konformationspolymorphismus und die direkte Sequenzanalyse aller kodierenden Exons sowie der Exon-/Intron-Grenzen (Sanger-Sequenzierung). Für die Aufdeckung von großen

Rearrangements und Deletionen werden klassischerweise der Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP) mit *Southern-Blot-Analyse*, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisation (FISH), quantitative (Q-)PCR und/oder multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation (*multiplex ligation dependent probe amplification* - MLPA) durchgeführt [117]. Mit diesen Verfahren ist es in 75-85 % der Fälle möglich die klinisch gestellte TSC-Diagnose zu bestätigen [108, 109, 118].

Trotz klinisch eindeutiger TSC-Diagnose lässt sich in 10-25 % der Fälle keine Mutation in TSC1 oder TSC2 finden [119]. Dafür gibt es mehrere Hypothesen. Die wahrscheinlichste Erklärung liegt in den Schwächen der konventionellen genetischen Testung. Diese sind weder in der Lage Mutationen in Introns und in regulatorischen Regionen beider Gene aufzudecken, noch genetische Mosaik sicher zu detektieren [117].

### **Neuere Verfahren**

Mit der Entwicklung von neuartigen, stark parallel ablaufenden Sequenzierungsprozessen, dem sogenannte *Next Generation Sequencing* (NGS), ist es möglich auch bei Patienten TSC-Mutationen nachzuweisen, bei denen konventionelle Methoden keinen Nachweis liefern. Mehrere Studien konnten mittels NGS Mutationen mit Allelfrequenzen von unter 1 % sowie Mosaik nachweisen [117, 120]. Wurden die NGS nicht nur mit Blut, sondern auch aus Speichel und gegebenenfalls mit Biopsien aus TSC-Läsionen gewonnen, konnten in bis zu 85 % der Fälle Mutationen nachgewiesen werden, bei denen zuvor keine nachweisbar waren [121].

### **1.3.3 Bildgebung**

Im Rahmen der klinischen Diagnostik der TSC spielen bildgebende Verfahren eine entscheidende Rolle. Während die diagnostischen Kriterien der Haut, Mundhöhle, des Augenhintergrunds und der körperlichen Entwicklung primär mit klinischen Untersuchungen evaluiert werden können, bedarf es zu Differenzierung der Diagnose-Kriterien des ZNS, der Niere, des Herzens und der Lunge stets fortgeschrittene apparative Diagnostik. Diese umfasst neben EKG, EEG, Abdomen-Sonografie und Echokardiografie insbesondere die CT- und MRT-Bildgebung [122].

Die Echokardiografie sowie das EKG sind die Untersuchungen der ersten Wahl zu Detektion und Verlaufsdokumentation von kardialen Rhabdomyomen und den damit zusammenhängenden Rhythmusstörungen [123, 124]. Bei Erwachsenen spielen sie, aufgrund der geringeren Prävalenz, jedoch eine untergeordnete Rolle [23].

Die abdominale Sonografie kann einfach und kostengünstig die meisten Angiomyolipome der Niere (besonders die klassisch triphasischen AML), aufgrund des Fettgehalts und der inhomogenen Binnenstruktur, als echoreiche Tumoren mit dorsaler Schallabschwächung detektieren, gegebenenfalls auch diejenigen der Leber und der Milz [65]. Jedoch findet die Sonografie ebenso wie die CT-Untersuchung ihre Grenzen bei der Differenzierung von echoreichen Nierenzellkarzinomen zu AML sowie von „*poor-fat*“-AML zu Nierenzellkarzinomen [57, 65, 73]. Hier bietet das MRT, insbesondere fettsupprimierte Sequenzen, eine sensitive Möglichkeit zur genaueren Beurteilung von Gewebezusammensetzung und Struktur renaler Raumforderungen [62, 65].

Die CT-Untersuchung ist Methode der Wahl zur nichtinvasiven Verifikation einer LAM [90, 122]. Sie wird sogar als Screening empfohlen und sollte nach Diagnosestellung stets als Baseline-Untersuchung eingeschlossen werden, insbesondere bei Risikopatienten (Weiblich, Rauchen, Östrogeneinnahme) [90, 123].

Während verkalkte SEN und SEGA auch im kranialen CT gut zu identifizieren sind, ist die Methode der Wahl zur Detektion der zerebralen TSC-Manifestationen die kraniale MRT-Untersuchung [122]. Nur ein kraniales MRT kann SEN, SEGA, Tubera und WMRML hinreichend differenzieren [125, 126]. Es wird sogar empfohlen bei jedem TSC-Individuum alle 1-3 Jahre ein Kontroll-MRT des Schädels anzufertigen [123].

## 1.4 Therapie der Tuberösen Sklerose

Die Therapie der Tuberösen Sklerose umfasst in erste Linie Vorbeugung und Behandlung von potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen, insbesondere der Epilepsie, des SEGA-bedingten Hydrozephalus sowie der AML-bedingten akuten renalen Blutung [123]. Zudem zielt die TSC-Therapie auf eine Reduktion von Symptomen, die mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität (Epilepsie) oder des kosmetischen Erscheinungsbildes (Haut-Effloreszenzen) einhergehen [15]. Betreuung und Behandlung von TSC-Patienten bestehen aus risikoadaptieren, regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen, interventionellen und chirurgischen Optionen sowie aus der zunehmende Verbreitung konservativer Therapieregime mit mTOR-Inhibitoren [23, 123].

### 1.4.1 Therapie-Empfehlungen

Seit der *International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference* von 2012 bestehen umfassende Empfehlungen zu Therapie und Überwachung der unterschiedlichen TSC-Organmanifestationen [123]. Tabelle 1.3 fasst diese Empfehlungen abgekürzt zusammen.

### 1.4.2 mTOR-Inhibitoren

Die Gruppe der mTOR-Inhibitoren umfasst mehrere Pharmaka (unter anderem Everolimus, Temsirolimus, Ridaforolimus), die sich alle von Rapamycin (auch: Sirolimus) ableiten [127]. Rapamycin wurde 1964 als natürliche vorkommende Substanz mit antibiotischen Eigenschaften im Bakterium *Streptomyces hygroscopicus* auf der Osterinsel Rapa Nui entdeckt [128]. Bei den anderen Vertretern der mTOR-Inhibitoren handelt es sich um synthetische Derivate des Rapamycins. Durch deren Modifizierungen ändern sich primär die pharmakokinetischen Eigenschaften des Rapamycins. Everolimus hat beispielsweise eine deutlich bessere orale Bioverfügbarkeit [129]. Gemeinsam ist jedoch der Wirkmechanismus (Abbildung 1.1): Indem ein mTOR-Inhibitor an den Faktor FKBP12 (FK506-bindendes Protein 12) bindet, katalysiert er die Dimerisation von FKBP12 mit mTOR. Dadurch wird das aktive Zentrum der mTOR-Kinase blockiert und mTORC1 in seiner Funktion deutlich eingeschränkt. Die Überaktivierung des mTOR-Signalweges wird gehemmt und die überschießenden Effekte auf Zellwachstum, -proliferation und Angiogenese gemäß der molekularen Pathogenese reduziert [113, 116, 127].

### 1.4.3 Everolimus-Therapie

Die Reduktion der TSC-Manifestationen und damit die Verbesserung der Symptomatik betrifft grundsätzlich jedes Organsystem, ist jedoch im ZNS (SEGA) und in der Niere (AML) für Sirolimus und Everolimus am besten untersucht [130]: Für SEGA ist in der EXIST1-Studie der Nachweis erbracht worden, dass unter Everolimus-Therapie die SEGA-Größe signifikant abnahm [131]. Weitere Studien unterstützen diese Erkenntnis [132, 133]. Die EXIST2-Studie erbrachte den gleichen Nachweis für die Größenreduktion der renalen AML [134]. Auch diese Ergebnisse wurden durch weitere Studien unterstützt [135, 136]. Da durch diese Größenreduktionen unter Everolimustherapie die Wahrscheinlichkeit für schwerwiegende Komplikationen sinkt, etabliert sich die Everolimustherapie zunehmend bei TSC-Patienten ohne akute Organmanifestationen. Die Anwendung von Everolimus erfolgt oral und aufgrund der hohen Medikamentensicherheit im ambulanten Setting.

**Tabelle 1.3: Monitoring-/Therapieempfehlungen für TSC-Patienten**

Organsystem	Empfehlungen
Genetik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angebot einer genetischen Testung für Familienplanung</li> <li>• Angebot einer genetischen Testung bei klinisch fraglicher TSC-Diagnose</li> </ul>
ZNS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asymptomatische TSC-Patienten &lt;25 Jahren: SEGA-Screening mittels cMRT alle 1-3 Jahre</li> <li>• Asymptomatische SEGA in Kindheit: Fortführung regelmäßige cMRT-Kontrollen über 25. Lebensjahr hinaus</li> <li>• Große, asymptomatischen SEGA: Häufigere Kontrollen</li> <li>• Schnell wachsenden SEGA + SEGA mit asymptomatischer Erweiterung der Ventrikel: Therapie mit mTOR-Inhibitoren erwägen.</li> <li>• Wachsende + asymptomatische SEGA: Operative Entfernung oder Therapie mit mTOR-Inhibitor erwägen</li> <li>• Akut symptomatische SEGA: Operative Entfernung + gegebenenfalls Legen eines Liquorshunts + gegebenenfalls in Kombination mit systemischem mTOR-Inhibitor</li> <li>• TAND-Screening: Detaillierte Anamnese in jährlicher Kontrolle</li> <li>• TAND-Screening: Altersgerechte neuropsychologische Testung in verschiedenen Lebensaltern (0–3 a, 3–6 a, 6–9 a, 12–16 a, 18–25 a)</li> <li>• Medikamentöse + psychotherapeutische Behandlungskonzepte nach Leitlinien des individuellen Erkrankungsspektrums (ASD, ADHS, Angststörung etc.)</li> <li>• Schnelle medizinische Abklärung bei plötzlichen Verhaltensänderungen (Evaluation möglicher Ursachen: SEGA, Epilepsie, renale Manifestation)</li> <li>• Routine-EEG für alle Patienten mit bekannter Epilepsie</li> <li>• Antiepileptische Therapie nach Leitlinien der entsprechenden Epilepsieform</li> <li>• Sonderfall infantile Spasmen: First-Line-Therapie mit Vigabatrin, alternativ ACTH</li> <li>• Refraktäre Epilepsie: Systemisch mTOR-Inhibitor zur Anfallsreduktion erwägen</li> <li>• Refraktäre Epilepsie: Epilepsie-Chirurgie in spezialisierten Zentren erwägen</li> </ul>
Niere	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSC-Patienten mit AML/Nierenzysten: Abdomen-MRT alle 1-3 Jahre</li> <li>• TSC-Patienten mit AML/Nierenzysten: Jährliche Kontrolle von Blutdruck/Nierenfunktion</li> <li>• Renale Hypertonie: ACE-Hemmer/AT1-Blocker</li> <li>• Asymptomatische AML &gt;3 cm: First-line-Therapie mit systemischem mTOR-Inhibitor</li> <li>• Asymptomatische AML &gt;3 cm: Second-line-Therapie mit selektiver Embolisation oder Nierenteilresektion</li> <li>• Akute renale Hämorrhagie: Embolisation + Kortikosteroidtherapie, bei fehlendem Erfolg: Nierenteilresektion</li> <li>• Nephrektomie vermeiden</li> </ul>
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluation Atembeschwerden, Tabakkonsum, Östrogeneinnahme bei jedem klinischen Besuch</li> <li>• LAM-Risiko + unauffälliges baseline-HRCT: HRCT alle 5-10 Jahre</li> <li>• LAM-Risiko + auffälliges baseline-HRCT: HRCT alle 2-3 Jahre + jährlicher Lungenfunktionstest (inklusive 6-min-Lauf)</li> <li>• Symptomatische Therapie: Atemtherapie + Sauerstoff</li> <li>• Kausale Therapie: Systemisch mTOR-Inhibitor</li> <li>• Lungentransplantation bei mittelschwerem bis schwerem LAM-Verlauf oder schneller Progression erwägen</li> </ul>
Haut	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jährlich detaillierte dermatologische Inspektion</li> <li>• Umfassender Befund, schnelle Progression, kosmetische Einschränkung: Topische Behandlung, Kryo- und Lasertherapie, chirurgischen Exzision erwägen</li> <li>• Umfassender Befund, schnelle Progression, kosmetische Einschränkung: Topisch oder systemisch mTOR-Inhibitor erwägen</li> </ul>
Mundhöhle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detaillierte zahnmedizinische Untersuchung alle 6 Monate</li> <li>• Panorama-Aufnahme des Gebisses spätestens bis zum 7. Lebensjahr</li> <li>• Chirurgische Resektion/Kürettage deformierender Zahnläsionen, oraler Fibrome sowie knöcherner Kieferläsionen</li> </ul>
Herz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Junger Patient + asymptomatisches, kardiales Rhabdomyom: Echokardiografie alle 1-3 Jahre bis zur Regression des Myoms</li> <li>• Junger Patient + asymptomatisches, kardiales Rhabdomyom: EKG alle 3-5 Jahre bis zur Regression des Myoms.</li> <li>• Symptomatische Myome: Individuelle Therapiekonzepten</li> </ul>
Augen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augenläsion oder Sichtprobleme: Jährliche augenärztliche Kontrolle</li> <li>• Symptomatische Läsionen: Fachspezifische Therapie</li> </ul>

a: Jahr(e). ACE: *Angiotensin converting enzyme*. ACTH: Adrenokortikotropes Hormon. ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom. ASD: *Autism spectrum disorder*. AT1: Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1. AML: Angiomyolipom(e). cm: Zentimeter. cMRT: Kriale Magnetresonanztomografie. EEG: Elektroenzephalogramm. EKG: Elektrokardiografie. HRCT: *High resolution computer tomography*. LAM: Lymphangioliomyomatose. min: Minuten. mTOR: *Mammalian target of rapamycin*. SEGA: *Subependymal giant cell astrocytoma*. SEN: *Subependymal nodules*. TAND: *TSC-associated neuropsychiatric disorders*. TSC: *Tuberous sclerosis complex*.

Modifiziert nach [123]

Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind insbesondere orale Aphten und vermehrte Infekte, die jedoch durch Dosisreduktion und vorübergehende Therapiepausen in der Regel gut kontrollierbar sind [137]. Auch bei Lungenmanifestationen wie der LAM scheinen mTOR-Inhibitoren einen positiven Einfluss auf die Lungenfunktion zu besitzen [138]. In der EXIST-2-Studie zeigte sich ein leichter positiver Effekt von Everolimus auf LAM [134]. Positive Effekte bei dermatologischen Manifestationen, insbesondere für Angiofibrome, sind mehrfach unter systemischer mTOR-Therapie, unter anderem auch in der EXIST1/2-Studie, beobachtet worden [131, 134]. Ebenfalls hat sich die rein topische Anwendung, zumindest für Sirolimus, als effektiv und nebenwirkungsarm erwiesen [139, 140]. Es gibt zudem deutliche Hinweise auf eine günstige Beeinflussung von Krampfanfällen bei TSC-Patienten durch eine Everolimustherapie [132, 141, 142]. Selbst für psychiatrische Symptome im Rahmen der TAND wird ein positiver Effekt vermutet [143, 144].

## 1.5 Fragestellung

Aufgrund der niedrigen Prävalenz und Inzidenz zählt die Tuberöse Sklerose zu den sogenannten *rare diseases*. Obwohl die Geschichte dieses Krankheitsbildes bereits vor mehr als 180 Jahren begann, liegt insgesamt nur eine überschaubare Anzahl belastbarer Studien vor. Viele Veröffentlichungen sind entweder Fallberichte oder haben einen geringen Kohortenumfang. Der TSC-Forschungsbereich des knöchernen Systems beruht darüber hinaus überwiegend auf sehr alten Studien. In anderen Bereichen dagegen, wie der konservativen Therapie mit mTOR-Inhibitoren, wurden im letzten Jahrzehnt bedeutende Fortschritte erzielt. Hier wurden zunehmend größere und multizentrische Studien geplant und durchgeführt. Diese Arbeit schöpft mit 89 TSC-Patienten aus einer ebenfalls größeren Kohorte und widmet sich den selteneren Aspekten der TSC-Forschung.

Diese Arbeit beschäftigt sich als retrospektive Datenanalyse aus CT- und MRT-Bilddaten mit Fragestellungen aus zwei Hauptbereichen:

- 1) Untersuchung von knöchernen Verkalkungen in CT-Bildern
- 2) Untersuchung von Angiomyolipomen in MRT-Bildern

Der erste Bereich widmet sich der Beschreibung und Analyse von Anzahl, Verteilung und Durchmesser von SBLs in CT-Bildern. Es wird differenziert nach CT-Region (CT-Schädel, -Thorax und -Abdomen/Becken) sowie nach Knochenregionen. Hauptziel ist die Klärung, ob die SBL-Anzahl als unabhängiges TSC-Diagnosekriterium in Frage kommt. Ist die Eignung gegeben,

sollte dieses Konzept als Testverfahren unter Angabe von Cutoff-Werten, Sensitivität und Spezifität charakterisiert werden. Ein Nebenziel ist die Beschreibung einer optimalen Suchstrategie für SBLs im klinischen Alltag unter Analyse der SBL-Verteilung und -Größe. Des Weiteren soll der Einfluss von Alter, Geschlecht, das Vorliegen einer LAM-Diagnose und der Einfluss eines positiven genetischen Status geprüft werden.

Der zweite Bereich untersucht die Veränderung der Gewebezusammensetzung und Größe von Angiomyolipomen unter Everolimustherapie mittels MRT-Bildern. Als Hauptziel soll anhand von relativen Intensitätswerten die Vermutung geprüft werden, ob der Fettgehalt von AML unter Everolimus steigt. Damit läge neben der AML-Größe eine weitere Methode zur Beurteilung des Risikos einer akuten AML-Blutung vor. Des Weiteren wird die Größenänderung der AML unter Therapie anhand einer Flächenmessung untersucht. Nebenziele sind, welche Veränderung (AML-Intensitätswerte oder AML-Flächen) deutlicher ist, und ob die Veränderung der Intensitätswerte messbar früher einsetzt als diejenige der Flächen. Zudem wird der Einfluss von Alter und Geschlecht untersucht.

Die Beantwortung der Fragestellung beider Bereiche der vorliegenden Arbeit soll diese Aspekte der TSC auf eine bessere wissenschaftliche Basis stellen. Im Falle der CT-Untersuchungen soll dies in Zukunft zu einer verbesserten TSC-Diagnostik führen. Im Falle der MRT-Bildgebungen zu besseren Ansätzen zur Risikobewertung von AML.



## 2 Material und Methoden

### 2.1 Geräte und Software

#### 2.1.1 Geräte

##### CT-Scannsysteme:

Aquilion™ PRIME; Toshiba Medical Systems GmbH, Neuss, Deutschland

Aquilion 64®; Toshiba Medical Systems GmbH, Neuss, Deutschland

GE Lightspeed Ultra 8; General Electric Deutschland Holding GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland

MX16<sup>EVO</sup>; Phillips GmbH, Hamburg, Deutschland

##### MRT-Scannsystem:

MAGNETOM® Avanto; 1,5 Tesla, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland

#### 2.1.2 Software

EndNote™ X8

Thomson Reuters (©2017)

Centricity™ RIS-i5 5.0

General Electric Company (©2015)

Visage Client 7.1.7

Visage imaging Inc., San Diego (©2017)

nBase 3.0

Eurotransplant (©2002)

tBase 3.0

Eurotransplant (©2002)

Microsoft® Word 2016

Microsoft Corporation, Redmond (©2016)

Microsoft® Excel 2016

Microsoft Corporation, Redmond (©2016)

IBM® SPSS® Statistics 24

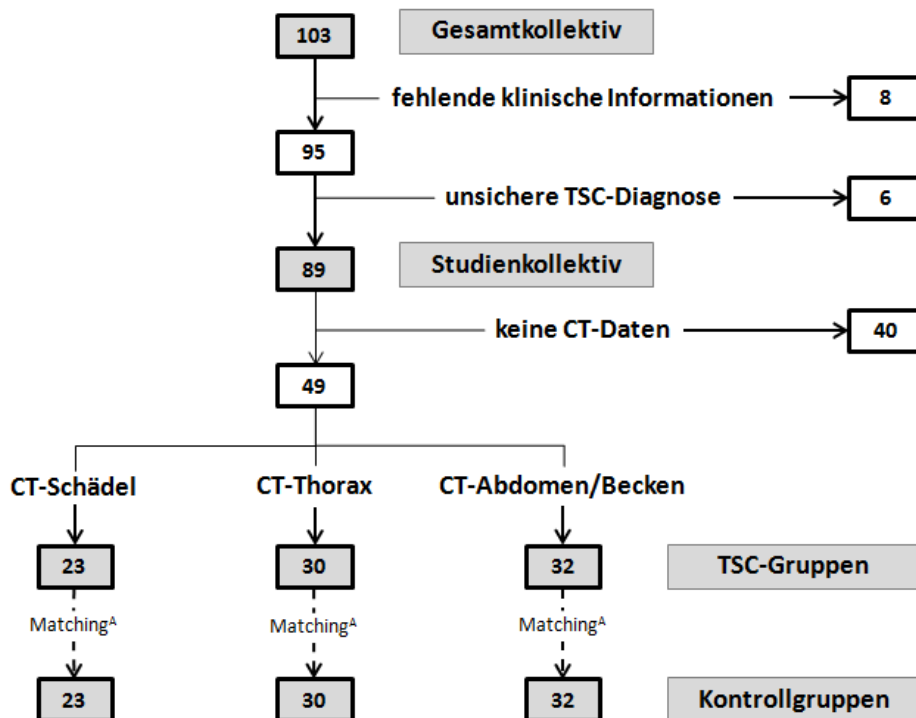
IBM Corporation (©2017)

### 2.2 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 103 Patienten im Rahmen der TSC-Spezialsprechstunde der nephrologischen Poliklinik am Campus Charité Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin untersucht. Die Betreuung dieser Patienten sowie alle Untersuchungen fanden im Zeitraum von Januar 1992 bis Januar 2017 statt. Design und Ausführungen dieser Studie wurden von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin bewilligt.

Bei acht Patienten fehlten, aus unterschiedlichen Gründen (Abbruch der Betreuung, einmaliger Besuch zur Zweitmeinungsbildung, Umzug, fehlende Akten), grundlegende klinische

Informationen oder es waren keine Einträge über bildgebende Untersuchungen in der radiologischen Datenbank hinterlegt. Da eine Datenanalyse nicht möglich war, wurden diese Patienten folglich ausgeschlossen. Weitere sechs Patienten wurden aufgrund einer fehlenden oder unsicheren TSC-Diagnose ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen. Entsprechend konnten insgesamt 89 Patienten in das Studienkollektiv eingeschlossen werden (Abbildung 2.1 und Abbildung 2.2).



**Abbildung 2.1: Entstehung der CT-Populationen**

Die Abbildung gibt die Entstehung der sechs CT-Studienpopulationen wieder.

<sup>A</sup> Matching: Für jeden Patienten einer TSC-Gruppen wurde ein Individuum gleichen Alters und Geschlechts aus dem CT-Bildarchiv der Charité bestimmt. Aus allen gematchten gesunden Individuen wurden die Kontrollgruppen gebildet.

Gesamtkollektiv: Gesamtheit aller untersuchten TSC-Verdachtsfälle aus der Charité-Datenbank.

Studienkollektiv: Gesamtheit aller Patienten mit bestätigter TSC-Diagnose.

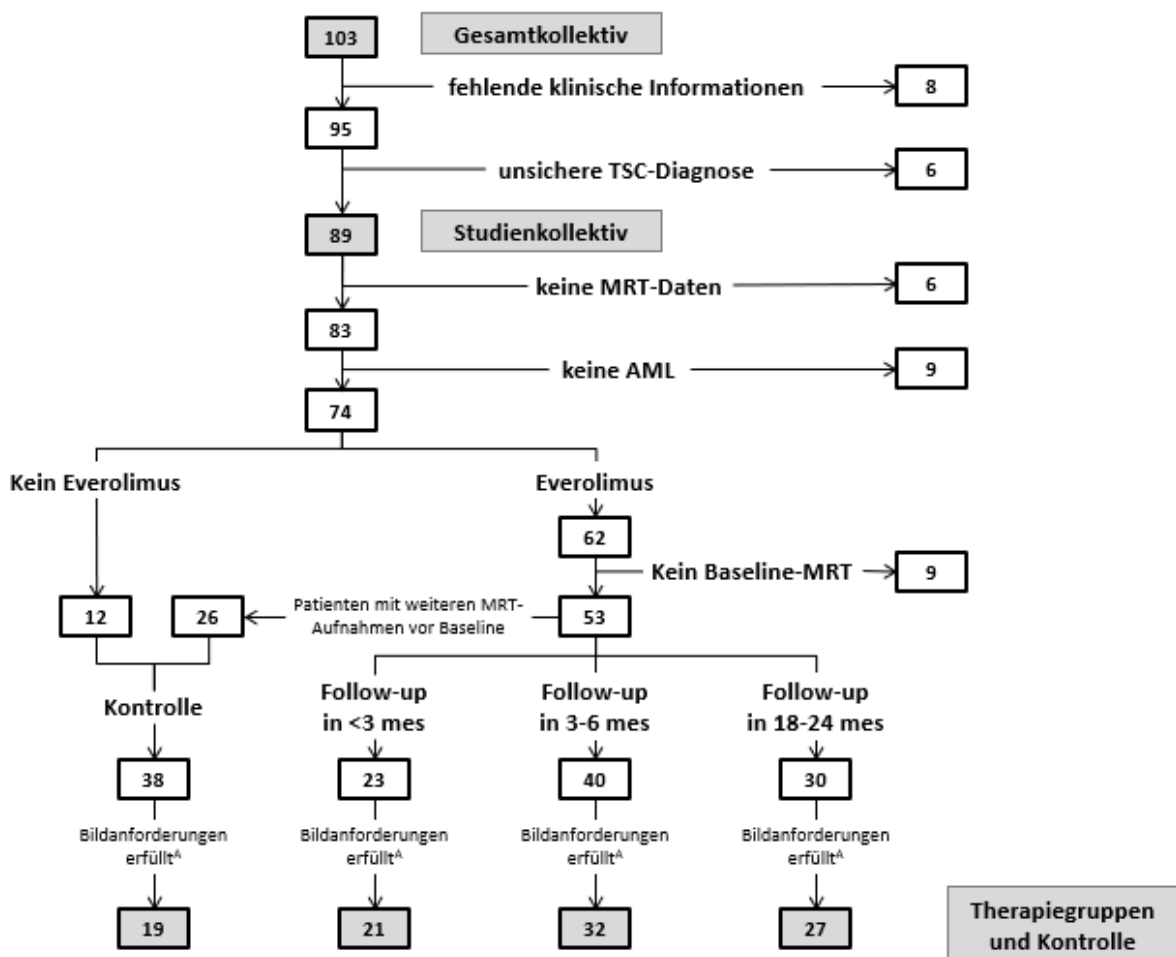
CT: Computertomografie. TSC: *Tuberous sclerosis complex*.

### 2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Neben den bereits erwähnten zwingenden Ausschlusskriterien - komplett fehlende klinische oder radiologische Informationen – wurden weitere Ausschlusskriterien zu Bildung des Studienkollektivs definiert: Zur Vermeidung von Fehlbefunden, insbesondere bei der Analyse von knöchernen Verkalkungen, wurde als zusätzliches Ausschlusskriterium „metastasierte Tumorerkrankungen in der medizinischen Vorgeschichte“ definiert. Ebenfalls zur Vermeidung von Fehlbefunden sollten alle Patienten mit Hinweisen auf eine Koinzidenz für weitere hereditäre

Erkrankungen, insbesondere anderer neurokutaner Syndrome oder hamartomatöser Erkrankungen, ausgeschlossen werden. Da kein Patient des Studienkollektivs von diesen zusätzlichen Kriterien betroffen war, erfolgten keine zusätzlichen Ausschlüsse.

Neben einer sicheren TSC-Diagnose war ein weiteres Einschlusskriterium Volljährigkeit. Volljährigkeit wurde als Einschlusskriterium definiert, da insbesondere Auftreten und Manifestation von SBLs und AML sich nach der aktuellen Literatur erst mit Eintritt ins Erwachsenenalter stabilisieren [42, 43, 45]. Da im Studienkollektiv bereits alle Patienten volljährig waren, verblieben auch unter Beachtung dieses Kriteriums weiterhin alle 89 Patienten als eingeschlossen.



**Abbildung 2.2: Entstehung der MRT-Populationen**

Die Abbildung gibt die Entstehung der vier MRT-Studienpopulationen wieder.

<sup>A</sup> Bildanforderungen: Vollständiger Bilddatensatz, T2-FS-Wichtung in Baseline- und Follow-up-Aufnahme, vollständige Abbildung beider Nieren.

Gesamtkollektiv: Gesamtheit aller untersuchten TSC-Verdachtsfälle aus der Charité-Datenbank.

Studienkollektiv: Gesamtheit aller Patienten mit bestätigter TSC-Diagnose.

AML: Angiomyolipom(e). FS: *Fat saturated*. mes: Monate. MRT: Magnetresonanztomografie. TSC: *Tuberous sclerosis complex*.

## **2.3 Klinische Daten**

### **2.3.1 TSC-Diagnose**

Für alle Patienten wurde anhand der Patientenakten sowie der klinischen Datenbanken nBase und tBase geprüft, ob eine „sichere“ TSC-Diagnose vorliegt. Insgesamt 89 Patienten erfüllten die erforderlichen Kriterien (siehe Kapitel 1.3.1).

### **2.3.2 Everolimus-Therapie**

Für alle eingeschlossenen Probanden mit einer sicheren TSC-Diagnose wurden überprüft, ob sie mit Everolimus therapiert wurden. Anhand der klinischen Datenbanken wurden für jeden Patienten Therapiestart, Therapiepause und, falls vorhanden, Therapieende notiert. Darüber hinaus wurden alle verfügbaren Everolimus-Blutspiegelwerte dokumentiert. Aus diesen Daten, zusammen mit Informationen über den klinischen Verlauf, wurde für jeden Patienten bestimmt, ob und in welchem Zeitraum eine Everolimus-Therapie bestand. Insgesamt erhielten 63 Patienten eine dokumentierte Therapie. Zum Zeitpunkt dieser Studie wurde diese Therapie, bis auf zwei Ausnahmen, bei allen Patienten fortgeführt.

### **2.3.3 Genetischer Status**

Zur Bestimmung des genetischen Status eines TSC-Patienten wurden zunächst die klinischen Datenbanken durchsucht. Daraufhin wurden zur Bestätigung und zur Ergänzung alle vorhandenen Akten auf schriftlich hinterlegte, genetische Gutachten geprüft. Von allen 89 Individuen des Studienkollektivs wurden 58 Patienten entweder nicht getestet oder es lagen keine humangenetischen Befunde vor, sodass bei diesen Patienten der genetische Status unklar blieb. Bei 21 Patienten war der Befund positiv. Bei 10 Patienten war der Befund negativ. Unter den positiven Befunden fanden sich 14 TSC2-Nachweise, 5 TSC1-Nachweise sowie 2 uneindeutige Befunde.

Bei allen Patienten wurden konventionelle Methoden angewandt: Zur Mutationssuche wurde eine komplette Sanger-PCR aller 21 Exons des TSC1-Gens sowie aller 41 Exons des TSC2-Gens einschließlich Spleißstellen beider Gene durchgeführt. Mittels MLPA wurde auf größerer Deletionen und Duplikationen analysiert. Beide Untersuchungen wurden jeweils aus EDTA-Blut angefertigt. In Einzelfällen wurden erweiterte Verfahren durchgeführt (TSC2-FISH, Mosaik-Testung, NGS).

### 2.3.4 LAM-Diagnose

Alle Patientenakten sowie die klinischen Datenbanken wurden auf Kriterien zu LAM-Diagnose (siehe Kapitel 1.2.3) geprüft. Bei unklaren Angaben zur Bildgebung wurden die betreffenden CT-Thorax-Aufnahmen auf LAM-Merkmale reevaluiert. Für insgesamt 23 TSC-Patienten konnte so eine LAM-Diagnose als „sicher“ verifiziert oder aus der klinischen Vorgeschichte als sicher angenommen werden. Bei 11 Patienten wurde ein LAM ausgeschlossen. Bei den verbliebenen 55 TSC-Patienten war der LAM-Status unbekannt.

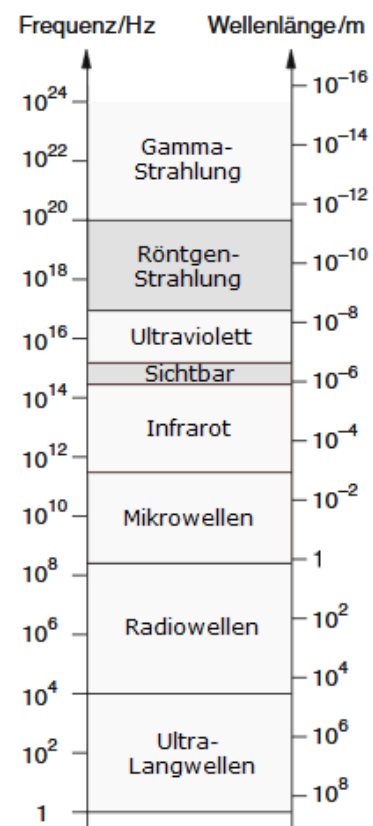
## 2.4 CT-Parameter

### 2.4.1 Grundlagen CT

Die Computertomografie (CT) ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem mittels Röntgenstrahlen und der Messung deren unterschiedlich starken Abschwächung in verschiedenen biologischen Geweben, mithilfe von Computern, zwei- und bei neueren Geräten dreidimensionale Bilder berechnet werden. Diese Bildgebung eignet sich besonders gut um Knochenstrukturen darzustellen. Dadurch ist sie sehr gut geeignet um Knochenläsionen bei TSC-Patienten zu detektieren [146].

#### Aufbau CT-Gerät

Hauptbestandteile eines CT-Geräts sind ein Liegetisch, ein Bedienpult mit Auswerteeinheit, ein Rechner, eine Bildwiedergabeeinrichtung, ein Archivspeicher und eine Gantry (=“Faßöffnung“). Diese enthält neben der Röntgenröhre, die Röntgen-Detektoren, ein Lichtvisier sowie ein Hochspannungsgenerator (Abbildung 2.4) [146, 147].



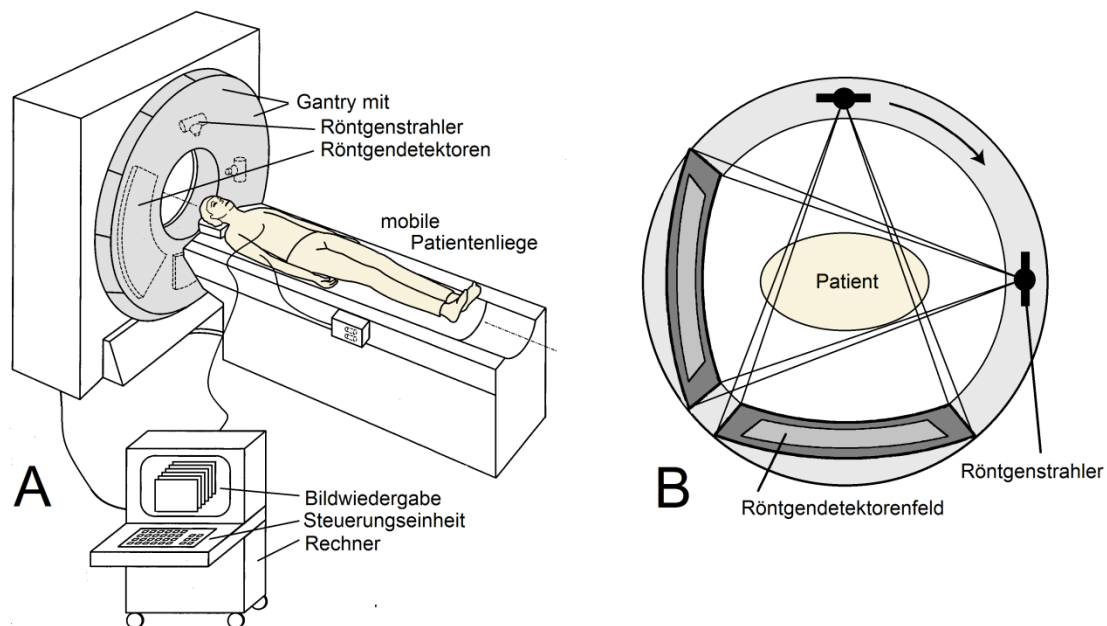
**Abbildung 2.3:**  
**Elektromagnetisches Spektrum**

H<sub>z</sub>: Hertz. m: Meter.

Modifiziert nach [145]

## Messvorgang

In der Röntgenröhre wird mittels Hochspannungsgenerator Röntgenstrahlung hergestellt. Diese wird mithilfe von Blenden zu einem Strahl gebündelt und auf die zu untersuchende Körperregion gerichtet. Wie das sichtbare Licht besteht die Röntgenstrahlung aus elektromagnetischen Wellen. Alle elektromagnetischen Strahlungsarten werden je nach Wellenlänge in Bereiche eingeteilt: Das elektromagnetische Spektrum (Abbildung 2.3). In diesem Spektrum liegt der Bereich der Röntgenstrahlung zwischen den Bereichen des ultravioletten Lichts und der Gammastrahlung. Umso kleiner die Wellenlänge, umso energiereicher die Strahlung. Da die Wellenlängen von Röntgenstrahlen (circa 0,01-10 nm) deutlich geringer sind als diejenigen des sichtbaren Lichts (circa 400-700 nm), ist Röntgenstrahlung energiereicher und kann biologische Gewebe durchdringen [145]. Obwohl Röntgenstrahlen selbst keine Masse besitzen, können sie, aufgrund ihrer elektromagnetischen Eigenschaften, mit geladenen Teilchen, wie den Elektronen eines Körpergewebes, wechselwirken und dadurch abgeschwächt werden. Während sehr lufthaltige Gewebe, wie die Lunge, Röntgenstrahlen kaum absorbieren, schwächt Knochengewebe Röntgenstrahlen stark ab [145, 146].



**Abbildung 2.4: Aufbau eines CT-Geräts**

**A:** CT-Gerät mit seinen Hauptbestandteilen: Liegetisch, Steuerungseinheit mit Bildwiedergabeeinrichtung, Rechner, Gantry mit Röntgenstrahler und -detektoren. **B:** Detektorenring („Gantry“). In dieser Abbildung bewegen sich Röntgenstrahler und -detektorenfeld fest zueinander im Uhrzeigersinn um den Patienten, um so in dieser Ebene mehrere Aufnahmen aus verschiedenen Winkeln zu erzeugen. Aus diesen Aufnahmen wird das Bild der Ebene errechnet. Der Vorgang wird für alle Ebenen wiederholt.

CT: Computertomografie.

Modifiziert nach [148, 149]

Gegenüber der Röntgenröhre sind Detektoren angebracht (Abbildung 2.4). Diese messen die Abschwächung der Röntgenstrahlung und setzen die Messwerte in ein elektronisches Signal um. Im Gegensatz zur Röntgenaufnahme werden bei CT-Aufnahmen viele Einzelmessungen mit unterschiedlichen Winkeln in einer Ebene durchgeführt. Ist eine Ebene ausgemessen, werden die Einzelmessung in der angrenzende Ebene wiederholt. Auf diese Art werden im gesamten Volumen der zu untersuchende Region Absorptionsmessung aus verschiedenen Richtungen durchgeführt. Je nach Anzahl an Röntgenröhren, Detektoren und deren Anordnung zueinander werden verschiedene CT-Gerätetypen unterschieden, die sich in Leistung, Geschwindigkeit und maximalem Auflösungsvermögen unterscheiden [146, 147].

### Signalverarbeitung

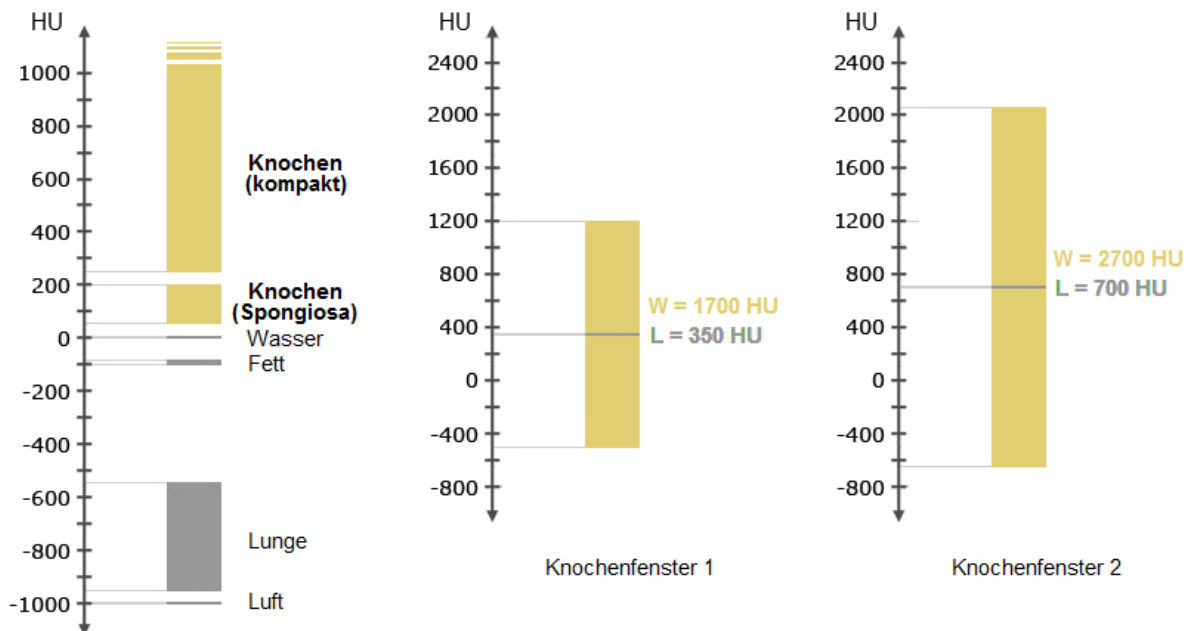
Die Signale der Absorptionsmessung werden weitergeleitet an den Rechner. Dort erfolgt eine mathematische Bildrekonstruktion mit Hilfe zum Beispiel der Radon- oder der Fournier-Transformation, die auf der Bildwiedergabeeinrichtung als zweidimensionales Graustufenbild ausgegeben wird [150]. Wurde in einem durchleuchteten Areal viel Strahlung absorbiert, so wird dieses Areal als heller Bildpunkt übersetzt, bei wenig Absorption in einen dunklen Bildpunkt. Diese Absorptionsfähigkeit der verschiedenen Substanzen kann auf einer Skala dargestellt werden, die nach dem Nobelpreisträger G.N. Hounsfield „Hounsfield-Skala“ genannt wird [151]. Diese Skala gibt den relativen Absorptionsunterschied und damit die Röntgendichte der jeweiligen Substanz im Vergleich zu Wasser in Promille an. Ihre Einheit ist 1 HU (Hounsfield Unit). 0 HU wurde als Dichtewert von Wasser festgelegt, -1000 HU als Dichtewert von Luft (beziehungsweise Vakuum). Die HU-Werte alle anderen Gewebe sowie deren Spannweite wird relativ zu diesen willkürlich festgelegten Bezugspunkten angegeben. Abbildung 2.5 gibt einen Überblick über die HU-Bereiche verschiedener Gewebe. Knochenstrukturen können dabei einen Dichtewert von 50 HU bis mehr als 1000 HU annehmen [146, 147].

### Fensterung

Von Luft bis zu Knochen umspannt diese Skala dementsprechend mehr als 2000 Dichtewerte. Das menschliche Auge kann jedoch nur 15-20 Graustufen optisch unterscheiden. Würde das CT-Bild nun in 2000 Graustufen umgewandelt, dann würden sich die meisten Knochen als eine Graustufe darstellen, ohne Möglichkeit tatsächliche Dichteunterschiede zu beurteilen [152].

Aus diesem Grund erfolgt eine gezielte Eingrenzung des Dichtebereichs durch das sogenannte Bildfenster. Dieses wird durch die Werte für Fensterlage L (*Center* oder *Level*) und für Fensterweite W (*Window width*) definiert. Der für die Fensterlage angegeben Wert wird als

mittlerer Grauton angezeigt. Alle anderen Werte innerhalb der Fensterweite werden um diese Lage herum als Graustufen ausgegeben. Unterhalb eines solchen Fensters erscheinen alle Graustufen schwarz, oberhalb des Fensters weiß. Die Wahl eines „Knochenfenster“ erlaubt daher die hinreichende Beurteilung von Knochenverkalkungen [146, 147].



**Abbildung 2.5:** HU-Skala und Knochenfensterungen

In dieser Abbildung ist links eine Skala für ausgewählte HU-Bereiche zu sehen. In der Mitte ist das Knochenfenster 1 für die Suche von SBLs in CT-Thorax und CT-Abdomen/Becken abgebildet. Der rechte Bereich zeigt das Knochenfenster 2 für CT-Schädel.

HU: Hounsfield Unit. SBL: Sclerotic bone lesion. W: Window width. L: Level.

Modifiziert nach [153]

## 2.4.2 Messvorgang und Analyse

Die Aufnahme der CT-Bilder erfolgte mit unterschiedlichen CT-Scannern, unter anderem mit Aquilion Prime, Aquilion 64, Lightspeed Ultra und MX 16. Alle Aufnahmen wurden zwischen Januar 1992 und Januar 2017 im klinischen Gebrauchsstandard von rekonstruierten 5 mm-Schichten angefertigt. Die Analyse erfolgte an PACS-Arbeitsstationen (Centricity Radiology RA1000; GE Healthcare, Little Chalfont, United Kingdom). Für CT-Abdomen/Becken und CT-Thorax wurde ein Knochenfenster mit der Fensterweite 1700 HU und dem Level 350 HU gewählt. Für Schädel-CTs wurde ein Knochenfenster mit einer Fensterweite 2700 HU und dem Level 700 HU genutzt (Abbildung 2.5). Dieses zweite Knochenfenster lieferte eine bessere optische Darstellung von Knochenverkalkungen innerhalb der Tabula- sowie Sutura-nahen Diploe der Schädelknochen. Die Ausmessung der SBLs erfolgte mittels elektronischen Cursors in axialen und



sagittalen Schnitten. Fehlende Schnitte wurden mit dem Programm Visage Client multiplanar rekonstruiert und ausgewertet. Es wurde der größte eindimensionale Durchmesser in Millimetern bestimmt. Jede Messung wurde einmal durchgeführt. Zusätzlich wurde die Lokalisation jeder Verkalkung in ihrer Knochenregion und gegebenenfalls Subregion dokumentiert (Tabelle 2.1).

**Tabelle 2.1: Aufteilung der SBL-Lokalisationen**

CT-Region	Knochen(region)	Subregion	
CT-Schädel	Ossa parietalia	Os parietale links	Os parietale rechts
	Os frontale		
	Os occipitale		
	Ossa temporalia	Os temporale links	Os temporale rechts
CT- Thorax	Brustwirbelsäule	vorderer Wirbelabschnitt <sup>a</sup>	
		hinterer Wirbelabschnitt <sup>b</sup>	
		Brustwirbel 1 - 12	
	Rippen	Rippen links 1 - 12	Rippen rechts 1 - 12
	Sternum	Manubrium sterni	
		Corpus sterni	
	Scapula	Scapula links	Scapula rechts
Clavicula	Clavicula links	Clavicula rechts	
Humerus	Caput humeri links	Caput humeri rechts	
CT-Abdomen	Lendenwirbelsäule	vorderer Wirbelabschnitt <sup>a</sup>	
		hinterer Wirbelabschnitt <sup>b</sup>	
		Lendenwirbel 1 - 5	
	Sakralwirbelsäule	vorderer Wirbelabschnitt <sup>a</sup>	
		hinterer Wirbelabschnitt <sup>b</sup>	
		Sakralwirbel 1 - 5	
	Becken	Os ilium links	Os ilium rechts
Os pubis links		Os pubis rechts	
Os ischii links		Os ischii rechts	
Femur	Caput femoris links	Caput femoris rechts	

<sup>a</sup> Corpus vertebrae

<sup>b</sup> Arcus vertebrae, Processus transversi, spinosum sowie gegebenenfalls mamillares

CT: Computertomografie.

Alle CT-Bilder wurden randomisiert sowie unabhängig, unter Verblindung zu den klinischen Patienteninformationen, analysiert. Die SBL-Messungen wurden von zwei Untersuchern durchgeführt. Unstimmigkeiten wurden diskutiert, bevor eine endgültige Entscheidung festgelegt wurde.

## 2.5 MRT-Parameter

### 2.5.1 Grundlagen MRT

Bei der Magnetresonanztomografie handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, bei dem durch starke Magnetfelder angeregte Protonen in lebendem Gewebe ein Signal erzeugen, aus dem Bilder

mit hohem Weichgewebekontrast rekonstruiert werden können. Dieser Kontrast hängt insbesondere von der Zusammensetzung der untersuchten Gewebe sowie der genauen Art der magnetischen Anregung ab. Die MRT-Bildgebung eignet sich zur spezifischen Charakterisierung von Strukturen aus unterschiedlichen Gewebetypen, wie zum Beispiel Angiomyolipome. Dadurch ist die MRT-Bildgebung sehr hilfreich um AML bei TSC-Patienten zu analysieren [65, 154].

### **Aufbau MRT-Gerät**

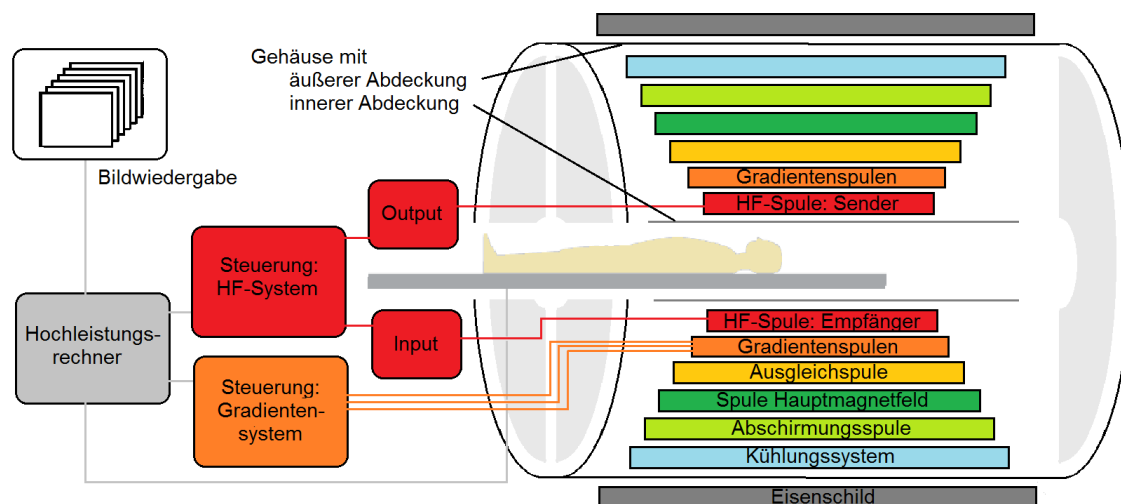
Bauteile eines MRT-Geräts sind die Patientenliege, ein Bedienpult mit Auswerteeinheit, ein Hochleistungsrechner, eine Bildwiedergabeeinrichtung, ein Archivspeicher und die Untersuchungsröhre selbst. In diese sind mehrere technische Systeme integriert [154-156]:

- 1) System des Hauptmagnetfeldes: Dieses System umfasst in den meisten modernen MRT-Geräten einen Elektromagneten mit einer großen supraleitenden Spule. Diese erzeugt ein sehr starkes Magnetfeld (bis zu 18 T, im Vergleich das Erdmagnetfeld: 20  $\mu$ T).
- 2) Magnetisches Abschirmungssystem: Zur Abschirmung dieser sehr starken Magnetfelder nutzen neuere MRT-Geräte einen zweiten Magneten, der um den supraleitenden Magnet herum konstruiert wird und der dessen Wirkungen nach außen hin abschwächt. Außerdem ist zur zusätzlichen magnetischen Abschirmung, meist in den Wänden des Untersuchungsraums, ferromagnetisches Material verbaut (in der Regel Eisen).
- 3) Homogenisierungssystem: Um das Hauptmagnetfeldes homogen zu halten und es vor äußeren Einflüssen abzuschirmen, wird eine Ausgleichspule verwendet. Ältere Systeme nutzen dazu Eisenpartikel.
- 4) Gradientensystem: Um eine Ortskodierung der Signale zu erreichen, werden drei kleinere Gradientenspulen verwendet. Diese modulieren das Hauptmagnetfeld.
- 5) Hochfrequenzsystem: Dieses System besteht aus Hochfrequenzspulen, welche magnetische Hochfrequenzsignale (und damit das MRT-Signal) erzeugen und detektieren. Es werden leistungsstarke Senderspulen von sehr empfindlichen Empfängerspulen unterschieden. Die Empfängerspulen liegen dabei dem Patienten am nächsten.
- 6) Kühlungssystem: Besonders zur Erhaltung der Supraleitfähigkeit der Hauptmagnetspule ist eine massive Kühlung erforderlich, meistens mittels flüssigem Helium.

### **Messvorgang**

Zur Signalmessung bei der MRT-Bildgebung werden die Eigenschaften des Wasserstoffs im menschlichen Körper genutzt. Im einfachsten Fall besteht ein Wasserstoffatomkern aus einem Proton. Alle Protonen haben die Eigenschaft des Spins, das heißt, sie drehen sich um ihre eigene Achse. Da Protonen eine elektrische Ladung tragen, erzeugen sie so einen magnetischen Moment.

Ein sich veränderndes Magnetfeld wiederum erzeugt in einem elektrischen Leiter (zum Beispiel einer Empfängerspule) eine Spannung, die ausgewertet werden kann (das MRT-Signal) [145]. Im natürlichen Zustand sind die Spins aller Protonen in einem Gewebe ungeordnet und heben sich in ihrer magnetischen Außenwirkung gegenseitig auf. Im ersten Schritt müssen diese Spins daher mit dem starken Magnetfeld der supraleitenden Spule ausgerichtet werden, um einen magnetischen Effekt zu erzeugen. Ein so starkes Magnetfeld zwingt die Spins aller Protonen in einen von zwei Zuständen: Dem äußeren Magnetfeld gleichgerichteten, energieärmeren, parallelen Zustand. Oder dem entgegengesetzten, anti-parallelen Zustand. Der parallele Zustand wird im Schnitt etwas häufiger angenommen, wodurch eine Netto-Aufaddierung der magnetischen Momente der einzelnen Spins zu einer sogenannten Längsmagnetisierung stattfindet. Die Rotationsachsen der einzelnen Protonen richten sich jedoch nicht exakt zur Achse des äußeren Magnetfeldes aus, sondern rotieren um diese herum. Eine solche kegelförmige Bewegung der Rotationsachse wird Präzessionsbewegung genannt und die Frequenz dieser Bewegung Larmorfrequenz. Diese Längsmagnetisierung, auch z-Magnetisierung genannt, ist stabil solange das Hauptmagnetfeld aktiv ist [154-156]. Ein stabiles Magnetfeld induziert jedoch keine Spannung, es entsteht kein MRT-Signal [145].



**Abbildung 2.6: Aufbau eines MRT-Geräts**

Abgebildet ist der stark vereinfachte Aufbau eines MRT-Geräts. Die wichtigsten Elemente zur Erzeugung der notwendigen Magnetfelder für die MRT-Aufnahme sind die beiden HF-Spulen, die drei Gradientenspulen sowie die Spule des Hauptmagnetfeldes. Der äußere Eisenschild, als zusätzliche Abschirmung neben dem Magnetfeld der Abschirmspule, liegt üblicherweise nicht direkt dem MRT-Gerät auf, sondern ist in die Wände des MRT-Raums integriert.

HF-: Hochfrequenz-. MRT: Magnetresonanztomografie.

Modifiziert nach [156, 157]

Um ein Signal zu erzeugen, werden die ausgerichteten Protonenspins zusätzlich angeregt. Dazu wird über die HF-Senderspule ein HF-Impuls (Hochfrequenz-) senkrecht zu Längsmagnetisierung generiert. Die Frequenz des Impulses muss dabei exakt der Larmorfrequenz entsprechen, denn nur dann kommt es zu einer Energieübertragung auf die Protonen und zum Kippen der Präzessionsachse der Protonen von der z-Achse (der Achse der Längsmagnetisierung) in die xy-Ebene (senkrecht zur Längsmagnetisierung). Solange der HF-Impuls besteht, gibt es keine Z-Magnetisierung, da alle Protonen nun in der xy-Ebene präzessieren. Die xy-Magnetisierung dagegen ist maximal. Sobald der Impuls endet, richten sich die Protonen wieder am Hauptmagnetfeld aus und geben die durch die Anregung erhaltene Energie wieder ab. Die xy-Magnetisierung nimmt ab, die Z-Magnetisierung wieder zu. Diese Rückbewegung wird longitudinale Relaxation, Spin-Gitter- oder auch T1-Relaxation genannt. Die Änderung der T1-Relaxation (und damit die Änderung eines Magnetfeldes) induziert in einen nahen elektrischen Leiter, der Hochfrequenzempfängerspule, eine Spannung, den ersten Teil des MRT-Signals. Neben der Spin-Gitter-Wechselwirkung gibt es auch eine Spin-Spin-Wechselwirkung. Die Präzessionsbewegung der durch das Hauptmagnetfeld ausgerichteten Protonen sind zwar gemäß der Larmor-Frequenz gleich schnell, bewegen sich jedoch alle in unterschiedlichen, nicht-synchronen Phasen. Durch die HF-Anregung werden einige Protonen synchronisiert. Durch diese Gleichphasierung addieren sich die magnetischen Momente aller synchronen Präzessionsbewegungen zu einer zweiten Magnetisierung in der xy-Ebene auf, der Transversalmagnetisierung. Nach Beendigung des Impulses desynchronisiert die Präzessionsphase wieder und die Transversalmagnetisierung nimmt ab. Diese Wechselwirkung der Spins untereinander wird daher Spin-Spin-Relaxation, transversale Relaxation oder T2-Relaxation genannt. Da sich auch hier wieder ein Magnetfeld ändert (Abnahme der Transversalmagnetisierung), entsteht der zweite Teil des MRT-Signals. T1- und T2-Relaxation tragen somit gemeinsam zur Stärke und Beschaffenheit des MRT-Signals bei, allerdings geben sie keine Informationen über den Ort der Messung [154-156].

Zur Ortskodierung werden durch drei Gradientenspulen die Larmorfrequenzen im gesamten untersuchten Volumen modifiziert. Die erste Modifizierung findet entlang der x-Achse (axiale Patientenachse) statt, indem eine Gradientenspule ein zusätzliches Magnetfeld senkrecht zum Hauptmagnetfeld anlegt. Dadurch verändern sich die magnetische Feldstärke und die Larmorfrequenz entlang dieser Achse kontinuierlich. Nur in dem Bereich innerhalb dieser Gradienten, in dem Larmorfrequenz und Frequenz des HF-Impulses übereinstimmen, kann ein Signal abgeleitet werden. Diese erste Ortsbestimmung wird Schichtwahl genannt. Das gleiche

wird mit den zwei anderen Gradientenspulen entlang der beiden verbliebenen Achsen durchgeführt. So ist jeder Volumenpunkt der MRT-Untersuchung eindeutig ortskodiert [154-156].

### **Signalverarbeitung**

Diese Informationen zu Signalstärke, -Beschaffenheit und -Ort werden im sogenannten k-Raum abgebildet. Hierbei geben die Informationen im Zentrum des k-Raums den Bildkontrast, in der Peripherie die Ortsinformation wieder. Mittels Fourier-Transformation kann aus diesem Datensatz ein zwei- oder auch dreidimensionales Bild berechnet werden [154-156].

### **Bildkontrast und Wichtungen**

Der Bildkontrast und damit die Interpretation eines MRT-Bildes sind nun abhängig von der Protonendichte im untersuchten Gewebe selbst, aber auch von der T1- und der T2-Relaxationskonstante. Die T1-Relaxationskonstante beschreibt dabei die gewebespezifische Zeit bis sich 63 % der Längsmagnetisierung nach einem HF-Impuls wiederhergestellt haben. Die ebenfalls gewebespezifische T2-Relaxationskonstante ist dagegen die Zeit bis die Transversalmagnetisierung auf 37 % gefallen ist. Je nach Gewichtung dieser drei Einflussgrößen entstehen die drei grundlegenden MRT-Wichtungen: T1-, T2- und PD-Wichtung. Wie stark eine dieser Größen in den Bildkontrast einfließt, ist abhängig von den Parametern der Repetitionszeit ( $TR = \textit{time repetition}$ ) und der Echozeit ( $TE = \textit{time echo}$ ). Die TR gibt den Zeitraum zwischen zwei HF-Impuls wieder. Die TE beschreibt den Zeitraum zwischen einem HF-Impuls und der Ausmessung [154, 158].

Tabelle 2.2 gibt die grundlegenden MRT-Wichtungen wieder, je nach Zusammenspiel dieser Parameter. Gibt ein Gewebe ein größeres Signal im Vergleich zu einem anderen wird es als hyperintens bezeichnet, umgekehrt als hypointens. Gewebe mit ähnlicher Signalstärke werden zu einander als isointens bezeichnet [154]. Nach Tabelle 2.3 bietet sich zur Beurteilung von AML eine T2-Wichtung mit zusätzlicher Fettsupprimierung an, da sich so die meisten AML (insbesondere die triphasischen) als hypointense Struktur deutlich vom restlichen Nierenparenchym abheben [62, 65].

**Tabelle 2.2:**  
Grundlegende MRT-Wichtungen

		TR	
		kurz	lang
TE	kurz	T1	PD
	lang	--- <sup>a</sup>	T2

Die Kombinationen aus verschiedenen TE- und TR-Zeiten ergeben die grundlegenden drei MRT-Wichtungen.

a - Für die Kombination kurze TR/lange TE kann keine eindeutige Gewichtung erreicht werden; TR und TE führen zu einer Signalabnahme. Diese Kombination spielt daher in der Praxis keine Rolle.

MRT: Magnetresonanztomografie. PD: Protonendichte. TE: Echozeit. TR: Repetitionszeit.

Modifiziert nach [158]

**Tabelle 2.3: Relatives Signalverhalten nach MRT-Wichtung**

Gewebe	Relative Signalintensität		
	T1	T2	T2 FS
Wasser	niedrig	sehr hoch	sehr hoch
Zysten	niedrig	sehr hoch	sehr hoch
Nierenparenchym	mittelhoch	mittelhoch	mittelhoch
AML	hoch	hoch	niedrig
Muskulatur	mittel	mittel	mittelniedrig
Fett	sehr hoch	mittelhoch	sehr niedrig
kompakter Knochen	sehr niedrig	sehr niedrig	sehr niedrig
Verkalkungen	niedrig	niedrig	niedrig
Knochenmark	hoch	hoch	niedrig

Abgebildet ist die relative Signalstärke ausgewählter Gewebe und Substanzen in Abhängigkeit von MRT-Wichtungen.

AML: Angiomyolipom. FS: *Fat saturated*. MRT: Magnetresonanztomografie.

Modifiziert nach [159-161]

## Fettunterdrückung

Zur Fettunterdrückung in den T2-Wichtungen dieser Arbeit wurde die Fat-Sat-Technik (*Fat saturated* – FS) genutzt, bei der es sich insgesamt um die am häufigsten genutzte Fettunterdrückungsmethode handelt [156]. Das physikalische Grundprinzip dieser Technik bezieht sich auf den kleinen Unterschied in den magnetischen Resonanzfrequenzen von Wasser- und Fettprotonen. Der Frequenzbereich des Fettgewebes liegt stets etwas unterhalb des Frequenzbereichs des Wassers. Der Unterschied ist dabei umso größer, je stärker das angelegt Hauptmagnetfeld ist. Bei einer magnetischen Feldstärke von 1,5 T unterscheiden sie sich um etwa 210-220 Hz. In der klinischen Bildgebung ist es dank dieses Unterschiedes möglich, mit einem selektiven 90°-HF-Impuls, der auf die Fettfrequenzen abgestimmt ist, die Längsmagnetisierung des Fettgewebes in die Transversalebene zu kippen. Sofort folgend wird diese Fettmagnetisierung mit Hilfe einer Störgradienten dephasiert. Es verbleibt nur noch die longitudinale Magnetisierung des Wassers [155, 156].

Vorteile dieser Technik sind die leichte Anwendbarkeit, die gute Effektivität sowie die Möglichkeit diese Technik mit sehr vielen MRT-Sequenztypen zu kombinieren. Ein Nachteil ist die Notwendigkeit eines starken Hauptmagnetfeldes (>0,3 T). Bei zu niedrigen magnetischen

Feldstärken ist diese Technik nicht anwendbar. Ein weiterer Nachteil ist die hohe Anfälligkeit für magnetischen Inhomogenitäten [156].

### SNR und CNR

Im rekonstruierten MRT-Bild ergeben verschiedene Gewebe unterschiedliche Signalstärken. Da die genaue Signalstärke von verschiedenen Parametern abhängig ist (zum Beispiel von der Feldstärke des Hauptmagneten) und es keine allgemeingültige Standardisierung der MRT-Bildgebung gibt, sind die gemessenen Intensitätswerte von einem Gewebe allein weder aussagekräftig noch direkt vergleichbar. Um diesem Problem zu begegnen, können das Signal-Rausch-Verhältnis (*Signal-to-noise ratio* - SNR) und das Kontrast-Rausch-Verhältnis (*Contrast-to-noise ratio* - CNR) bestimmt werden. Diese Parameter dienen üblicherweise zu Qualitätskontrolle eines MRT-Bildes sowie zur Bestimmung des Signals der untersuchten Gewebe [154, 162]. In dieser Arbeit werden sie als Kennwerte der AML-Intensitätsmessung genutzt. Formel 2.1 und Formel 2.2 definieren SNR und CNR:

$$SNR = \frac{INT_{AML}}{INT_R} \qquad \begin{array}{l} INT_{AML} = \text{Intensitätswert AML} \\ INT_R = \text{Intensitätswert Rauschen} \end{array}$$

**Formel 2.1: Berechnung der SNR**

$$CNR = \frac{INT_{AML} - INT_M}{INT_R} \qquad \begin{array}{l} INT_{AML} = \text{Intensitätswert AML} \\ INT_M = \text{Intensitätswert Muskulatur} \\ INT_R = \text{Intensitätswert Rauschen} \end{array}$$

**Formel 2.2: Berechnung der CNR**

Die SNR gibt den Intensitätswert eines AMLs im Vergleich zum Hintergrundrauschen des gesamten Bildes wieder. Dadurch entsteht ein dimensionsloser Intensitätswert, der um das Hintergrundrauschen bereinigt ist und als Rohwert für die AML-Intensität dient. Die CNR dagegen setzt das Signalverhalten von AML, autochthoner Rückenmuskulatur und Hintergrundrauschen ins Verhältnis. Die Intensität der autochthonen Rückenmuskulatur wird dabei als Näherungswert für den muskulären Anteil des Angiomyolipoms betrachtet. Die Differenz aus AML und autochthoner Muskulatur ergibt einen Näherungswert für den Fettanteil des AMLs. Der CNR-Wert sollte daher eine bessere Spiegelung der zu erwartenden Tendenz wiedergeben. Da die CNR aus drei Einzelintensitäten berechnet wird, ist sie zudem weniger anfällig für Intensitätsschwankungen innerhalb des MRT-Bildes.

### 2.5.2 Messvorgang und Analyse

Alle MRT-Aufnahmen wurden zwischen Januar 1992 und Januar 2017 mit ein 1,5 T-System, ausgerüstet mit einer Standard-Abdomen-Matrix-Spule, angefertigt (Magnetom Avanto; 1,5 Tesla, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Zunächst wurde ein T2-Haste nicht-atemgehaltener Localizer-Scan zur anatomischen Orientierung durchgeführt. Darauf aufbauend wurden folgende Sequenzen geplant:

- 1) Transversale T1-Spin-Echo mit folgenden Parametern: Gesichtsfeld 320 mm, Matrix 256, Schichtdicke 5 mm, TR 550 ms, TE 8.4 ms, Mittelungen 2, Pulswinkel 90°.
- 2) Transversale T2-Haste: Gesichtsfeld 320 mm, Matrix 320, Schichtdicke 4 mm, TR 800 ms, TE 94 ms, Mittelungen 1, Pulswinkel 180°.
- 3) Koronare T2-Haste: Gesichtsfeld 400 mm, Matrix 320, Schichtdicke 5 mm, TR 800 ms, TE 89 ms, Mittelungen 1.
- 4) Transversal T1-Flash (inklusive In- und Gegen-Phase): Gesichtsfeld 400 mm, Matrix 320, Schichtdicke 4 mm, Mittelungen 1.

Zusätzlich wurden folgende Sequenzen eingeschlossen:

- 5) Nicht-atemgehaltener T2-Haste-Scout um eine Sequenz unter freier Atmung zu planen.
- 6) Transversale Navigator-geführte T2-Fat-Sat-Sequenz (T2-FS) Turbo-Spin-Echo-Sequenz, Gesichtsfeld 320 mm, Matrix 320, Schichtdicke 4 mm, TR 3300 ms, TE 79 ms, Mittelungen 2, Pulswinkel 180°, Frequenz-selektive Fettsättigung.

Die Analyse der MRT-Aufnahmen erfolgte an PACS-Arbeitsstationen (Centricity Radiology RA1000; GE Healthcare, Little Chalfont, United Kingdom). Für die Messung aller MRT-Parameter wurde die transversale Navigator-geführte T2-FS-Sequenz genutzt. Diese Sequenzen wurden unter freier Atmung aufgenommen. Aus diesem Grund sind in dieser Sequenz Atmungsartefakte stark reduziert und die Abgrenzung von AML deutlich leichter. Besonders bei Patienten mit mentaler Entwicklungsstörung ist eine Sequenz mit freier Atmung günstig. Für jedes AML erfolgte die einmalige Ausmessung der relativen Intensitätswerten und des Flächeninhalts in einer MRT-Aufnahme vor Therapiestart (Baseline). In einer zweiten Messung wurden die Ausmessungen nach einem definierten Zeitraum nach Therapiebeginn (<3 Monaten; 3-6 Monaten; 18-24 Monaten) wiederholt (Follow-up). In einer Kontrollgruppe wurden dieselben Parameter einmalig jeweils in zwei Aufnahmen ausgemessen, der mittlere Zeitraum zwischen diesen Aufnahmen betrug  $9,5 \pm 10,0$  Monate (mes). Für jedes AML wurde im Erstbild der axiale Schnitt mit der optimalen Darstellung aus Größe und Abgrenzbarkeit gewählt. Im Zweitbild wurde visuell der axiale Schnitt dergleichen Höhe bestimmt. Die maximale Fläche eines AMLs wurde manuell



entlang dessen Abgrenzung mit den elektronischen Cursors bestimmt und in Quadratmillimetern ( $\text{mm}^2$ ) dokumentiert. Bei derselben Messung wurde der durchschnittliche relative Intensitätswert (dimensionslos) des abgegrenzten AML-Areals notiert. Zudem wurde für die spätere Berechnung der SNR und CNR mithilfe der elektronischen Cursors die Intensitätswerte des Hintergrundrauschens, des subkutanen Fettgewebes sowie der autochthonen Rückenmuskulatur bestimmt. Für jeden Patienten erfolgte die Ausmessung von maximal drei AML. Es wurden nur AML einbezogen, die eine Mindestfläche von  $25 \text{ mm}^2$  aufwiesen. Alle MRT-Bilder wurden randomisiert und unabhängig analysiert. Die Untersucher waren verblindet in Bezug auf die klinischen Patienten-Informationen.

## 2.6 Statistik

Alle Messungen dieser Arbeit (SBL-Durchmesser, AML-Flächeninhalten und relative AML-Intensitätswerte) wurden jeweils einmal durchgeführt. Die Anzahl an SBLs wurde pro untersuchten Patient summiert. Für die Durchmesser von SBLs wurde jeweils der Mittelwert pro Patient gebildet. Für den AML-Flächeninhalt und für alle relativen Intensitätswerte wurde ebenfalls der Mittelwert pro Patient errechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics 24.

Statistische Auswertungen können mit parametrischen und nicht-parametrischen Verfahren durchgeführt werden. Parametrische Verfahren haben eine höhere Teststärke und prüfen Hypothesen zuverlässiger als nicht-parametrische Verfahren. Allerdings müssen die verwendeten Daten bei parametrischen Tests strengere Bedingungen erfüllen. Sind diese Bedingungen nicht oder nur teilweise erfüllt, stellen nicht-parametrische Verfahren eine sicherere Alternative dar. Die wichtigste dieser Bedingungen ist die Normalverteilung der Daten [163]. Um auf Normalverteilung zu prüfen wurde der Shapiro-Wilk-Test eingesetzt.

Zum Nachweis von statistisch signifikanten Unterschieden wurden, als parametrisches Verfahren, Varianzanalysen (*Analysis of variance* – ANOVA) angewandt. Konnten ANOVAs nicht durchgeführt werden, wurden als nicht-parametrische Alternativen der Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test) für unverbundene Stichproben sowie der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (*Wilcoxon signed-rank test* - WSR-Test) für verbundene Stichproben verwendet.

Zur Kontrolle der Ergebnisse auf Einflüsse durch Kovariaten wurden Korrelationsanalysen mittels Kendalls-tau-b (Kendalls- $\tau_b$ ) durchgeführt. Innerhalb einer ANOVA konnten Kovariaten-Einflüsse auch direkt eingerechnet werden.

Zur Prüfung der SBL-Anzahl als TSC-Diagnosekriterium wurden Cutoff-Werte und Werte für Sensitivität (Sen), Spezifität (Spe), positiv-prädiktiver Wert (PPW) sowie negativ-prädiktiver Wert (NPW) mittels ROC-Kurven (*receiver-operating-characteristic*-Kurve - Grenzwertoptimierungskurve) und Youden-Index analysiert.

Bei allen statistischen Untersuchungen wurden p-Werte kleiner als 0,05 als statistisch signifikant angesehen.

### 2.6.1 Shapiro-Wilk-Test

Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung hat im Vergleich zu den üblichen Testverfahren, wie zum Beispiel dem Kolmogorov-Smirnov-Test, eine höhere Güte (geringer  $\beta$ -Fehler). Außerdem eignet er sich auch für sehr kleine Stichproben mit einem Stichprobenumfang  $n < 20$  [164].

Der Test beruht auf zwei Arten der Schätzung der Varianz. Die eine Form der Schätzung beruht auf der Stichprobenvarianz, die andere auf einer Regression im Quantile-Quantile-Plot. Dabei wird über eine sogenannte empirische Prüfgröße  $W$  bestimmt, wie wahrscheinlich es ist, dass die untersuchte Stichprobe aus einer Normalverteilung stammt. Der zur Prüfgröße  $W$  berechnete p-Wert, gibt entsprechend wider, ob die Verteilung der Stichprobe einer Normalverteilung gleicht. Liegt der errechnete p-Wert über dem definierten Signifikanzniveau ( $p > 0,05$ ), dann gibt es keinen signifikanten Unterschied der Stichprobe zur Normalverteilung. Die Nullhypothese ist erfüllt. Liegt der p-Wert unter dem Signifikanzniveau, muss die Nullhypothese abgelehnt werden, die Stichprobe unterscheidet sich folglich von der Normalverteilung [164, 165].

Der Shapiro-Wilk-Test wurde bei allen SBL- und AML-Gruppen und -Subgruppierungen zur Prüfung der Normalverteilung verwendet.

### 2.6.2 ANOVA

In dieser Arbeit wurden mehrere Stichproben über mehrere Gruppen verglichen. In solchen Fällen würde mehrfaches Anwenden von einfachen parametrischen Testverfahren, wie dem t-Test, zu einer kontinuierlichen Steigerung des Signifikanzniveaus führen ( $\alpha$ -Fehler steigt). Um zu verhindern, dass auf diese Art fehlerhafte signifikante Unterschiede generiert werden, wurde von R.A. Fisher die Methode der „*analysis of variance*“ (ANOVA) entwickelt [163, 165].

Deren Grundlage ist der Vergleich von Varianzen. Werden die Mittelwerte mehrere Stichproben unter der Annahme der Nullhypothese verglichen, dann ist die Varianz der Verteilung der

kombinierten Stichproben gleich der Varianz der einzelnen Stichproben. Unterscheidet sich mindestens ein Mittelwert signifikant von den anderen, verändert sich die kombinierte Varianz. Zur Berechnung werden die Quadrate des quadratischen Mittels innerhalb jeder Stichprobe, zwischen den Stichproben sowie aus der Gesamtheit aller Stichproben ermittelt. Ins Verhältnis gesetzt, ergibt sich die Testgröße  $F$ . Ist diese signifikant, gibt es mindestens einen signifikanten Unterschied zwischen den verglichenen Mittelwerten [163, 166].

Die zuverlässigsten Ergebnisse liefert eine ANOVA, wenn die verglichenen Stichproben normalverteilt und die Varianzen dieser Verteilungen gleich sind. Solange die Stichprobenumfänge gleich groß und ausreichend umfassend ( $n > 20$ ) sind, ergeben sich dennoch gute Ergebnisse auch bei Verletzung dieser Bedingungen [167, 168]. Sind die Stichprobenumfänge klein oder unterschiedlich groß, muss auf die nicht-parametrische Verfahren des MWU- und des WSR-Test zurückgegriffen werden. Sind die Stichproben darüber hinaus miteinander verbunden muss eine ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt werden [166].

Die ANOVA konnte für die statistische Analyse der SBL-Anzahl genutzt werden.

### **2.6.3 Mann-Whitney-U-Test**

Der Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test) berechnet, ob die zentrale Tendenz zweier unabhängiger Stichproben unterschiedlich ist. Er wird angewandt, wenn die Voraussetzungen für ein parametrisches Verfahren (zum Beispiel der t-Test), insbesondere die Normalverteilung, nicht erfüllt sind. Die Daten bei der Nutzung des MWU-Tests müssen lediglich ordinalskaliert sein. Außerdem liefert dieser Test auch für kleine Stichproben sowie für Stichproben mit Ausreißern gute Ergebnisse [163].

Zur Berechnung des MWU-Tests werden zunächst die einzelnen Messwerte unabhängig von der Gruppenzuordnung nach ihrer Größe aufsteigend geordnet. Nun erhalten die aufgereihten Messwerte vom Wert 1 ausgehend durchlaufend einen Rang. Diese Ränge werden nach Gruppen wieder geteilt und für jede Gruppe wird die Rangsumme berechnet. Aus der größeren Rangsumme wird zusammen mit den Umfängen beider Stichproben eine Teststatistik  $U$  berechnet. Diese Testgröße wird standardisiert zu einem sogenannten  $z$ -Wert. Aus dem Vergleich mit den kritischen  $z$ -Werten der Standardnormalverteilung wird das Signifikanzniveau berechnet. Für  $p$ -Werte  $< 0,05$  wird davon ausgegangen, dass sich die zentralen Tendenzen der Stichproben signifikant unterscheiden [163, 166].

Dieser Test wurde für die Auswertung der Unterschiede der SBL-Durchmesser zwischen TSC- und Kontrollgruppe verwendet, da die einzelnen Stichproben weder normalverteilt noch varianzgleich waren, noch die gleichen Stichprobenumfänge hatten.

#### **2.6.4 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test**

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (*Wilcoxon signed-rank test* – WSR-Test) analysiert, ob die zentrale Tendenz zweier verbundener Stichproben sich signifikant unterscheiden. Wie beim MWU-Test müssen die Daten lediglich ordinalskaliert vorliegen und es bedarf keiner Normalverteilung. Auch der WSR-Test liefert bei kleinen Stichproben sowie bei Ausreißern gute Ergebnisse [163].

Zunächst werden beim WSR-Test paarweise Differenzen zwischen den verbundenen Gruppen gebildet und alle Paar weggelassen, deren Differenz null ergibt. Die Differenzen werden nach ihrem Absolutwert aufsteigend geordnet. Wie beim MWU-Test werden von 1 ausgehend Ränge gebildet. Diese werden nach Vorzeichen der Differenzen getrennt. Die Ränge aller negativen Differenzen sowie die Ränge aller positiven Differenzen werden summiert. Die kleinere Summe ergibt dabei die Testgröße  $W$ . Diese wird anhand der Gesamtzahl aller von Null verschiedenen Differenz sowie anhand des Standardfehlers der Testgröße  $W$  zu einem  $z$ -Wert standardisiert. Wie beim MWU-Test erfolgt aus dem Vergleich mit den kritischen  $z$ -Werten der Standardnormalverteilung eine Signifikanzberechnung.  $P$ -Werte  $< 0,05$  zeigen einen signifikanten Unterschied der zentralen Tendenz zwischen beiden verbundenen Stichproben [163, 166].

Dieser Test fand zum Vergleich der SBL-Durchmesser zwischen den Knochenregionen innerhalb der TSC-Gruppen Anwendung. Außerdem wurde er genutzt für die Vergleiche der AML-Parameter zwischen Baseline- und Follow-up-Aufnahmen der untersuchten MRT-Gruppen.

### 2.6.5 Kendalls- $\tau_b$ – Korrelation

Kendalls-tau-b (Kendalls- $\tau_b$ ) wird als Korrelationsmethode genutzt um Zusammenhänge zwischen zwei Variablen aufzudecken. In dieser Arbeit dient Kendalls- $\tau_b$  zur Prüfung, ob signifikante Einflüsse durch Alter, Geschlecht, LAM-Diagnose oder positivem genetischem Status bestehen. Vorteile dieser Korrelation sind robuste Ergebnisse, die auch bei kleinen Stichproben ( $n < 20$ ) und bei Ausreißern geliefert werden [170, 171]. Zur Berechnung von Kendalls-tau-b werden zunächst die Wertpaare beider zu korrelierender Variablen voneinander getrennt, dann nach aufsteigenden Werten sortiert, einem Rang zugeordnet und rekombiniert. Die entstandenen Rangpaare werden wiederum sortiert und untereinander verglichen. Aus den Verhältnissen dieser Rangpaare wird der Korrelationskoeffizient  $\tau_b$  (tau-b) errechnet. Dessen Signifikanzniveau wird bestimmt, indem  $\tau_b$  mit dem Gesamtumfang der Stichprobe in Zusammenhang gesetzt wird [172].

Der Korrelationskoeffizient  $\tau_b$  nimmt stets einen Wert zwischen -1 und 1 an. Tabelle 1.2 gibt einen Überblick zur Interpretation des Betrags von  $\tau_b$ .

### 2.6.6 ROC-Kurve und Youden-Index

Die Grenzwertoptimierungskurve (*Receiver-operating-characteristic*-Kurve = ROC-Kurve) ist ein Diagramm, in dem die Richtig-Positiv-Rate (RPR = Sensitivität) gegen die Falsch-Positiv-Rate (FPR = 1-Spezifität) eines Testverfahrens aufgetragen wird. Ziel dieser Darstellung ist zum einen die Veranschaulichung des optimalen Testgrenzwerts (Cutoff-Wert), zum anderen die Bewertung der Entscheidungskraft des Testverfahrens selbst. Zur Darstellung der ROC-Kurve werden für verschiedene

**Tabelle 2.4:**  
Interpretation des Korrelationskoeffizienten  $\tau_b$

$ \tau_b $	Interpretation
0	perfekte Unabhängigkeit
< 0,1	keine Korrelation
> 0,1	schwache Korrelation
> 0,3	mittlere Korrelation
> 0,5	starke Korrelation
> 0,7	sehr starke Korrelation
1	perfekte Korrelation

$|\tau_b|$  = Betrag des Korrelationskoeffizienten  $\tau_b$

Angelehnt an [169]

**Tabelle 2.5:**  
Interpretation eines AUC-Wertes

AUC	Interpretation
0,5	wertloser Test
> 0,5	schlechter Test
> 0,6	mäßiger Test
> 0,7	mittelguter Test
> 0,8	guter Test
> 0,9	exzellenter Test
1	perfekter Test

AUC: Area under the curve.

Angelehnt an [173]

Cutoff-Werte jeweils RPR und FPR berechnet. Die RPR wird auf der Ordinate und die FPR auf der Abszisse dargestellt. Es entsteht eine gekrümmte Kurve, auf der sich das Wertpaar mit der optimalen RPR und FPR (und damit auch mit dem optimalen Cutoff) am weitesten von der Winkelhalbierenden des Koordinatensystems entfernt befindet [165, 174].

Rechnerisch kann dieser Punkt mit dem sogenannten Youden-Index bestimmt werden:

$$Y = Sen + Spe - 1$$

*Y = Youden-Index*

*Sen = Sensitivität*

*Spe = Spezifität*

**Formel 2.3: Berechnung des Youden-Index**

Der Cutoff mit dem höchsten Youden-Index repräsentiert das optimale Verhältnis von Sensitivität und Spezifität [174]. Das Testverfahren selbst kann anhand der Fläche unterhalb der ROC-Kurve (AUC = *area under the curve*) bewertet werden. Beträgt die AUC 0,5 hat das Testverfahren keinerlei Entscheidungskraft, einen AUC-Wert von 1 dagegen steht für maximale Aussagekraft (Tabelle 2.5) [174].

### 2.6.7 Konfidenzintervall und p-Wert

Das Konfidenzintervall, auch Vertrauensintervall oder Erwartungsbereich, umfasst den Bereich, in dem ein Parameter mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit liegt. Die Wahrscheinlichkeit, dass er nicht im Konfidenzintervall liegt, wird Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  bezeichnet und in wissenschaftlichen Arbeiten oft auf 5 % festgelegt. Die Gegenwahrscheinlichkeit (der Parameter liegt doch im Konfidenzintervall = Konfidenzwahrscheinlichkeit) entspricht demnach  $1-\alpha$ , und somit üblicherweise 95 %. Der oft angegebene p-Wert entspricht dabei der Irrtumswahrscheinlichkeit und bezeichnet somit den Wert, bei dem die Nullhypothese noch belegt/widerlegt werden kann. Für eine Konfidenzwahrscheinlichkeit von 95 %, liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit bei 5 %, der p-Wert damit bei 0,05 und das Intervall enthält mit 95 % Wahrscheinlichkeit den Parameter. In der statistischen Literatur hat sich die Übereinkunft gebildet, p-Wert  $< 0,05$  als signifikant, p  $< 0,01$  als hoch signifikant und p  $< 0,001$  als höchst signifikant zu bezeichnen [163, 165].

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Eigenschaften der Studienpopulationen

Im Studienkollektiv wurden Alter und Geschlecht erfasst. Je nach Vorliegen von Bildmaterial und Auswertungsmodus, wurde weiter in sechs CT- und vier MRT-Populationen unterteilt.

#### 3.1.1 CT-Populationen

Von allen 89 TSC-Patienten des Studienkollektivs wurden bei insgesamt 49 Patienten mindestens ein CT-Bild von Schädel, Thorax oder Abdomen/Becken akquiriert. Bei 23 dieser Patienten lagen verwertbare CT-Bilder des Schädels vor, bei 30 mindestens ein CT-Thorax, bei 32 ein CT-Abdomen/Becken (Tabelle 3.1 und Abbildung 2.1).

Neben der Patientenzahl, dem Anteil an Frauen und Männer, dem Durchschnittsalter mit Standardabweichung sowie der Angabe des jüngsten und ältesten eingeschlossenen Patienten, sind in dieser Tabelle der Anteil an Patienten mit einer sicheren LAM-Diagnose sowie der Anteil mit einem positiven genetischen Befund aufgeführt.

Jede der drei CT-Subpopulationen wurde einzeln ausgewertet.

**Tabelle 3.1: Charakteristik der CT-Populationen**

Merkmal	Studienkollektiv	CT-Gesamtkollektiv	CT-Populationen		
			Schädel	Thorax	Abdomen
Patientenzahl	89	49	23	30	32
Weiblich (%)	50 (56,2)	31 (63,3)	14 (60,9)	24 (80,0)	22 (68,8)
Männlich (%)	39 (43,8)	18 (36,7)	9 (39,1)	6 (20,0)	10 (31,2)
Alter (Jahre) <sup>a</sup>	38,2 ± 11,5	38,6 ± 11,6	37,1 ± 12,1	39,7 ± 12,4	40,1 ± 12,3
Alter min-max (Jahre)	20-65	20-63	20-63	20-63	20-63
Positive Genetik <sup>b</sup> (%)	21 (23,6)	12 (24,0)	6 (26,1)	9 (30,0)	8 (25,0)
LAM-Diagnose <sup>c</sup> (%)	23 (25,8)	15 (30,6)	6 (26,1)	14 (46,7)	11 (34,4)

CT: Computertomografie. LAM: Lymphangioliomyomatose. Max: Maximum. Min: Minimum.

Werte in Klammer geben Prozentzahlen wieder

<sup>a</sup> Angaben mit Standardabweichung

<sup>b</sup> sicherer Nachweis zumindest einer pathologischen Mutation im TSC1- oder TSC2-Gen

<sup>c</sup> gesicherte Diagnose nach [94]

#### 3.1.2 MRT-Populationen

Zur Ausmessung und Bewertung der AML-Parameter (SNR, CNR, Fläche) unter Everolimus-Therapie wurden drei Gruppen gebildet (Tabelle 3.2 und Abbildung 2.2). In jeder Gruppe wurde

ein Baseline-MRT vor Therapiebeginn ausgewertet sowie ein Follow-up-MRT nach einem definierten Zeitraum unter Therapie. In der ersten Gruppe wurden alle MRT-Bilder ausgewertet, die bis maximal drei Monate (mes) nach Therapiestart aufgenommen wurden. In der zweiten Gruppe alle Bilder 3-6 Monate nach Therapiebeginn, in der dritten Gruppe 18-24 Monate nach Beginn. In diesen drei Gruppen wurde zusätzlich die Gesamtzahl der jeweils ausgewerteten AML dokumentiert.

**Tabelle 3.2: Charakteristik der MRT-Populationen**

Merkmale	Studienkollektiv	MRT-Gesamtkollektiv	MRT-Populationen		
			<3 mes	3-6 mes	18-24 mes
Weiblich (%)	50 (56,2)	28 (65,1)	13 (61,9)	20 (62,5)	17 (63,0)
Männlich (%)	39 (43,8)	15 (34,9)	8 (38,1)	12 (37,5)	10 (37,0)
Alter (Jahre) <sup>a</sup>	38,2 ± 11,5	39,6 ± 11,5	44,3 ± 10,8	39,7 ± 11,6	41,8 ± 12,1
Alter min-max (Jahre)	20-65	20-65	27-65	21-65	21-65
Anzahl AML		114	57	89	77

AML: Angiomyolipom(e). Max: Maximum. mes: Monate. Min: Minimum. MRT: Magnetresonanztomografie.

Werte in Klammer geben Prozentzahlen wieder

<sup>a</sup> Angaben mit Standardabweichung

### 3.1.3 Kontrollpopulationen

Tabelle 3.3 ergänzt die primären Studienpopulationen um vier Kontrollgruppen.

**Tabelle 3.3: Charakteristik der Kontrollpopulationen**

Merkmale	CT-Kontrollen			MRT-Kontrolle
	Schädel	Thorax	Abdomen	AML
Weiblich (%)	14 (60,9)	24 (80,0)	22 (68,8)	15 (78,9)
Männlich (%)	9 (39,1)	6 (20,0)	10 (31,2)	4 (21,1)
Alter (Jahre) <sup>a</sup>	37,4 ± 12,1	39,8 ± 12,3	40,2 ± 12,2	39,2 ± 12,1
Alter min-max (Jahre)	20-63	20-63	20-63	21-65
Anzahl AML				50

AML: Angiomyolipom(e). CT: Computertomografie. MRT: Magnetresonanztomografie. Max: Maximum. Min: Minimum.

Werte in Klammer geben Prozentzahlen wieder

<sup>a</sup> Angaben mit Standardabweichung

Für jede CT-Subpopulation wurde eine Kontrollgruppe entworfen. Aus dem Datenarchiv der Charité für Polytrauma-CTs wurde für jeden einzelnen Patienten ein Kontrollindividuum auf Alter und Geschlecht gematcht. Daher sind die Stichprobenumfänge, der Frauen- und Männeranteil sowie die Altersstruktur zwischen Studien- und Kontrollgruppe identisch. Bei allen Matches handelte es sich um Patienten ohne dokumentierte Vorerkrankungen, die im Rahmen eines Unfalls



ein Polytrauma-Spiral-CT erhielten und für die keine pathologischen Befunde in dieser Untersuchung notiert wurden.

Die AML-Kontrollgruppe setzt sich aus allen Patienten mit AML zusammen, die mindestens zwei auswertbare MRT-Bilder aufwiesen, und im Zeitraum dazwischen kein Everolimus erhielten.

## 3.2 Knöcherne Verkalkungen

Insgesamt wurden in alle CT-Regionen 3439 SBLs ausgemessen. In allen gematchten Kontrollgruppen zusammen wurden 157 SBLs gefunden. Tabelle 3.4 gibt Anzahl und mittlere Durchmesser für alle CT-Regionen wieder. Die SBLs aller Regionen wurden jeweils auf ihre Anzahl, Verteilung sowie mittleren Durchmesser untersucht.

**Tabelle 3.4: Übersicht der SBL-Parameter**

Parameter	CT Schädel		CT Thorax		CT Abdomen	
	TSC (n = 23)	Kontrolle (n = 23)	TSC (n = 30)	Kontrolle (n = 30)	TSC (n = 32)	Kontrolle (n = 32)
Anzahl (absolut)	665	20	1426	50	1348	87
<b>mittlere Anzahl /Patient<sup>a</sup></b>	<b>28,9</b>	<b>0,87**</b>	<b>47,5</b>	<b>1,67***</b>	<b>42,1</b>	<b>2,72***</b>
	± 38,2	± 1,25	± 49,4	± 1,32	± 34,6	± 1,69
Anzahl Min-Max	0-172	0-4	1-207	0-5	2-164	0-8
<b>mittlerer Durchmesser /Patient (mm)<sup>a</sup></b>	<b>5,00</b>	<b>2,71***</b>	<b>5,31</b>	<b>2,34***</b>	<b>5,58</b>	<b>3,06***</b>
	± 1,82	± 0,85	± 1,93	± 0,85	± 1,91	± 1,26
mittlerer Durchmesser Min-Max (mm)	1,55-9,31	1,80-4,40	2,50-9,79	0,8-4,13	0,6-48	0,7-10,7

CT: Computertomografie. Max: Maximum. Min: Minimum. mm: Millimeter. n: Stichprobenumfang. TSC: *Tuberous sclerosis complex*.

\*\* Unterschied TSC- Gruppe gegen Kontrolle hoch signifikant ( $p < 0,01$ )

\*\*\* Unterschied TSC-Gruppe gegen Kontrolle höchst signifikant ( $p < 0,001$ )

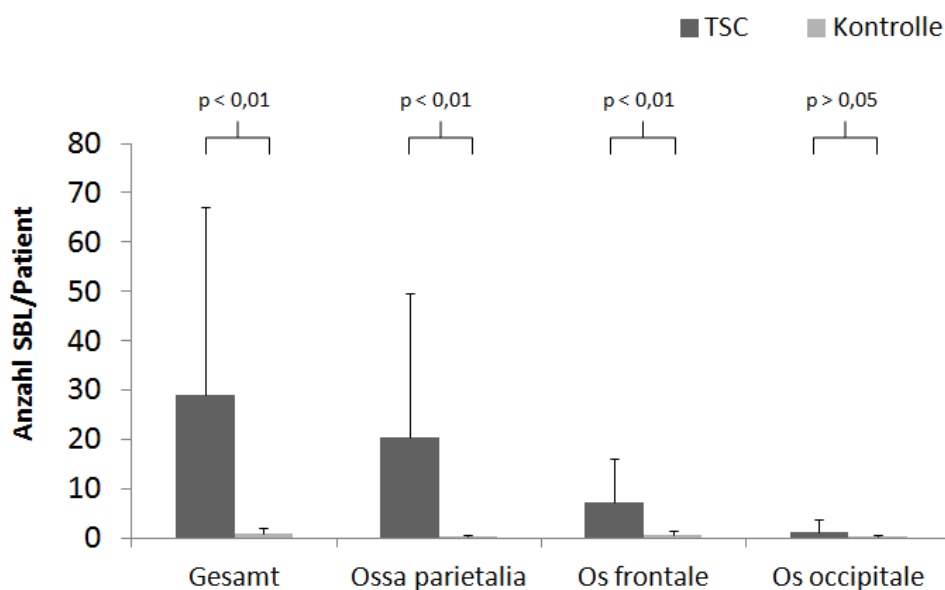
<sup>a</sup> Angaben mit Standardabweichung

### 3.2.1 CT-Schädel

#### SBL-Anzahl und -Verteilung

Im CT-Schädel wurde bei 23 TSC-Patienten insgesamt 665 SBLs ( $28,9 \pm 38,2$  SBLs/Patient) ausgemessen. Diese verteilten sich ungleich über die vier Knochenregionen des Schädels (Diagramm 3.1). Die meisten Verkalkungen wurden in den Ossa parietalia gefunden mit durchschnittlich  $20,3 \pm 29,4$  SBLs/Patient (Abbildung 3.1). Die Lokation mit den zweitmeisten Verkalkungen war das Os frontale mit  $7,0 \pm 8,9$  SBLs/Patient. Nochmals weniger SBLs fanden sich im Os occipitale mit  $1,3 \pm 2,4$  SBLs/Patient. Da in den Ossa temporalia insgesamt nur acht Verkalkungen gefunden wurden, konnte diese Knochenregion nicht statistisch ausgewertet

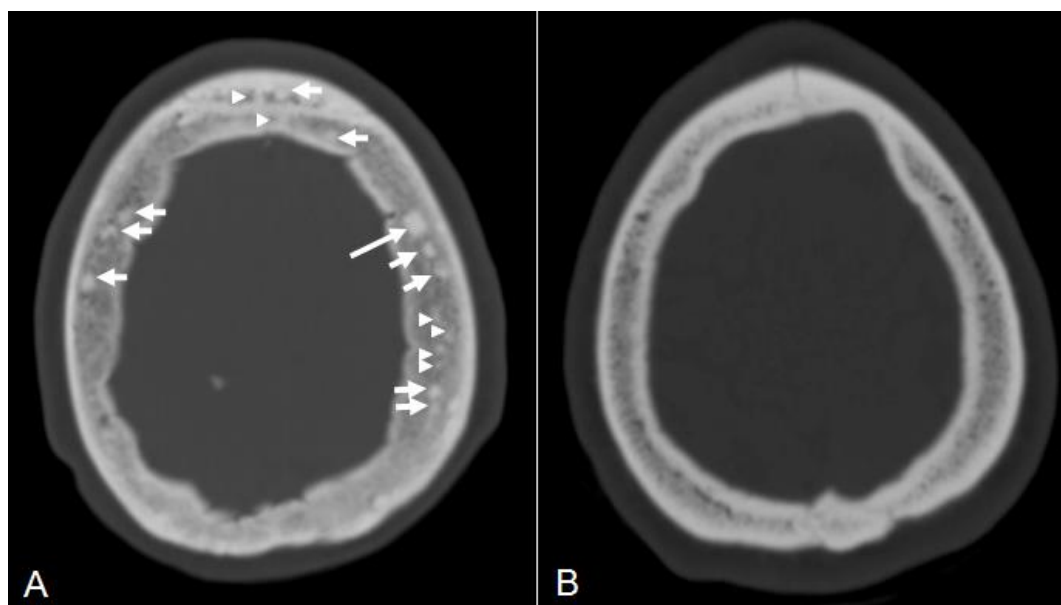
werden. Alle Unterschiede zwischen den Knochenregionen innerhalb der TSC-Gruppe sind jeweils signifikant (CT-Anhang 5).



**Diagramm 3.1: SBL-Anzahl und -Verteilung im CT-Schädel**

Die durchschnittliche Anzahl an SBL pro Patient ist abgebildet, aufgeteilt nach Knochenregionen des Schädels und mit Darstellung der Standardabweichung. Für jede Region wurde die mittlere SBL-Anzahl/Patient in der TSC-Gruppe unter Angabe des p-Werts mit der Kontrolle verglichen. Die höchste Anzahl an Verkalkungen pro TSC-Patient wurde in den Ossa parietalia gefunden, gefolgt vom Os frontale. In der Kontrollgruppe wurde nur sehr wenige SBLs detektiert. Der Unterschied zwischen TSC-Gruppe und Kontrolle im Os occipitale war nicht signifikant.

CT: Computertomografie. SBL: Sclerotic bone lesion. TSC: Tuberos sclerosi complex.



**Abbildung 3.1: SBL-Bildbeispiel für CT-Schädel**

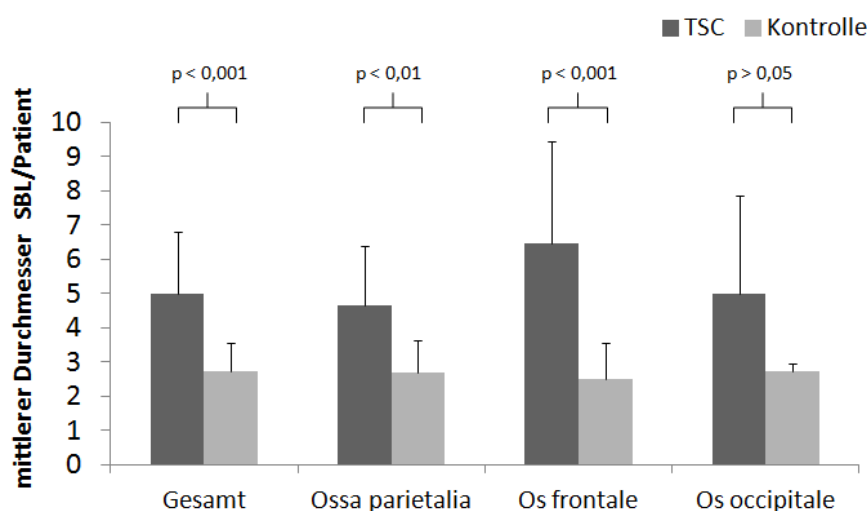
Abgebildet sind zwei Beispiele einer transversalen CT-Aufnahme des Schädels auf Höhe der Ossa parietalia. **A:** 39-jährige Frau mit TSC. Neben einer großen Verkalkung (großer Pfeil), sind eine Vielzahl an kleinen (weiße Dreiecke) bis mittelgroßen (kleine Pfeile) SBLs zu sehen. **B:** Normale Spongiosa einer gesunden Kontrollprobandin ohne SBLs.

CT: Computertomografie. SBL: Sclerotic bone lesion. TSC: Tuberos sclerosi complex.

In der Kontrolle (n = 23) wurden insgesamt 20 SBLs gemessen, das entspricht  $0,87 \pm 1,25$  SBLs/Patient und ist hoch signifikant weniger als in der TSC-Gruppe (CT-Anhang 4). Dasselbe gilt für die Ossa parietalia sowie für das Os frontale. Nur der Unterschied im Os occipitale zwischen TSC- und Kontrollgruppe ist nicht signifikant. Es konnte weder in der ANOVA noch mittels Kendalls- $\tau_b$ -Korrelation (CT-Anhang 7) einen signifikanten Einfluss durch Alter, Geschlecht, LAM-Diagnose oder positiven genetischen Status auf die SBL-Anzahl nachgewiesen werden.

### SBL-Durchmesser

Im Mittel waren die Verkalkungen in der TSC-Gruppe  $5,00 \pm 1,82$  mm groß. Die Durchmesser der Vergleichsgruppe waren dagegen höchst signifikant mit  $2,71 \pm 0,85$  mm um fast die Hälfte kleiner (Diagramm 3.2). Auch die Durchmesser von Os frontale und Ossa parietalia waren hoch signifikant bis höchst signifikant größer als in der Kontrolle. Die Differenz der mittleren Durchmesser des Os occipitale waren dagegen nicht signifikant (CT-Anhang 6).



**Diagramm 3.2: Mittlere SBL-Durchmesser im CT-Schädel**

Die mittleren Durchmesser von SBL pro Patient werden dargestellt, aufgeteilt nach Knochenregionen des Schädels und mit Darstellung der Standardabweichung. Abgebildet ist der mittlere Durchmesser/Patient in der TSC-Gruppe verglichen mit der Kontrolle, unter Angabe der p-Werte. Die größten Verkalkungen in der TSC-Gruppe fanden sich im Os frontale. Die SBLs der Kontrollgruppe waren durchgängig circa halb so groß. Der Größenunterschied zwischen TSC-Gruppe und Kontrolle im Os occipitale war nicht signifikant.

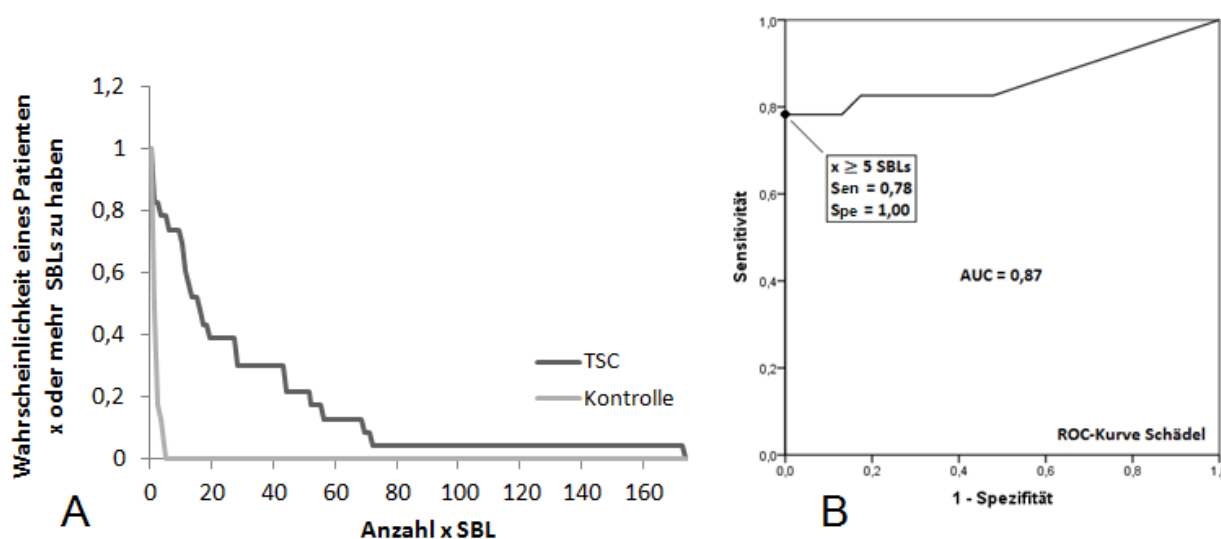
CT: Computertomografie. mm: Millimeter. SBL: *Sclerotic bone lesion*. TSC: *Tuberous sclerosis complex*.

Die größten Durchmesser fanden sich mit  $6,46 \pm 2,98$  mm im Os frontale. Die zweitgrößten mit  $4,97 \pm 2,91$  mm im Os occipitale und die kleinsten in den Ossa parietalia ( $4,66 \pm 1,71$  mm). Nur der Unterschied zwischen Os frontale und Ossa parietalia war hoch signifikant (CT-Anhang 6). Die anderen beiden Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant. Nach Kendalls- $\tau_b$

gab es zudem keinen Zusammenhang zwischen Durchmessergröße und Alter, Geschlecht, LAM-Diagnose oder genetischem Status (CT-Anhang 7).

### SBL-Anzahl als Diagnosekriterium

Hervorzuheben ist der Unterschied der maximalen SBL-Anzahlen. Während in der TSC-Gruppe ein Patient 172 SBLs hatte, beschränkte sich die maximale SBL-Anzahl in der Kontrolle auf 4 SBLs. Diagramm 3.3 gibt grafisch die Wahrscheinlichkeit für ein Individuum wieder mehr als x SBLs zu haben. Hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen TSC-Gruppe und Kontrolle.



**Diagramm 3.3: Diagnostischer Wert von SBLs im CT-Schädel**

**A:** Das Diagramm beschreibt die Wahrscheinlichkeit eines Individuums x oder mehr SBLs im CT-Schädel aufzuweisen. In der TSC-Gruppe gibt es Patienten mit sehr vielen SBLs, während in der Kontrollgruppe die Wahrscheinlichkeit ein Individuum mit  $>4$  SBLs zu finden bereits auf 0,0 % abfällt. **B:** Die ROC-Kurve zeigt mit einer  $AUC = 0,87$  eine sehr gute Teststärke für die Unterscheidung zwischen TSC-Patienten und Gesunden, wenn ein Cutoff-Wert von  $\geq 5$  SBLs gewählt wird. Für diesen Cutoff demonstriert die ROC-Kurve ein optimales Verhältnis von hoher Sensitivität (78 %) und maximaler Spezifität (100 %).

AUC: Area under the curve. CT: Computertomografie. ROC: Receiver operating characteristics. SBL: Sclerotic bone lesion. Sen: Sensitivität. Spe: Spezifität. TSC: Tuberosus sclerosis complex.

Dieser Unterschied in der SBL-Anzahl kann als diagnostisches Kriterium genutzt werden. Um das diagnostische Potential zu analysieren, wurde eine ROC-Analyse für die SBL-Anzahl der TSC-Gruppe gegen die Kontrolle für die Schädel-Region durchgeführt. Für diese ROC-Kurve ergibt sich eine AUC von 0,87. Dieser Wert entspricht einer guten Trennschärfe von TSC-Patienten zu Gesunden anhand der Anzahl von SBLs. Zur Festlegung des optimalen Cutoff-Werts wurden die Sensitivitäts-/Spezifitäts-Koordinatenpaaren der ROC-Kurve mithilfe des Youden-Index analysiert: Für 5 oder mehr SBLs/Patient ist das Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität optimal, der Youden-Index nimmt hier mit 0,78 den höchsten Wert an. Für einen Cutoff-Wert von  $\geq 5$  SBLs errechnen sich folgende Testkennwerte: Sensitivität 78 %, Spezifität 100 %, negativ-prädiktiver Wert 82 % und positiv-prädiktiver Wert 100 %.

### Optimale Suchstrategie

Unter allen TSC-Patienten, die  $\geq 5$  SBLs hatten ( $n = 18$ ), fand sich im Os frontale immer mindestens eine Verkalkung (Tabelle 3.5). Da im Os frontale Verkalkungen insgesamt am zweithäufigsten zu finden waren und darüber hinaus hier die SBLs den größten Durchmesser hatten, sollte auf der Suche nach SBLs zunächst dieser Knochen

durchgemustert werden. In den Ossa parietalia waren insgesamt die meisten SBLs, hier sollte daher an zweiter Stelle gesucht werden. Obwohl im Os occipitale im Verhältnis dazu wenig SBLs detektiert wurden, lohnt sich eine Suche auch hier noch. In den Ossa temporalia dagegen lohnt es sich aufgrund der geringen SBL-Anzahl nicht. Zudem sind diese Knochen auf den meisten Schädel-CT unvollständig abgebildet.

### 3.2.2 CT-Thorax

#### SBL-Anzahl und -Verteilung

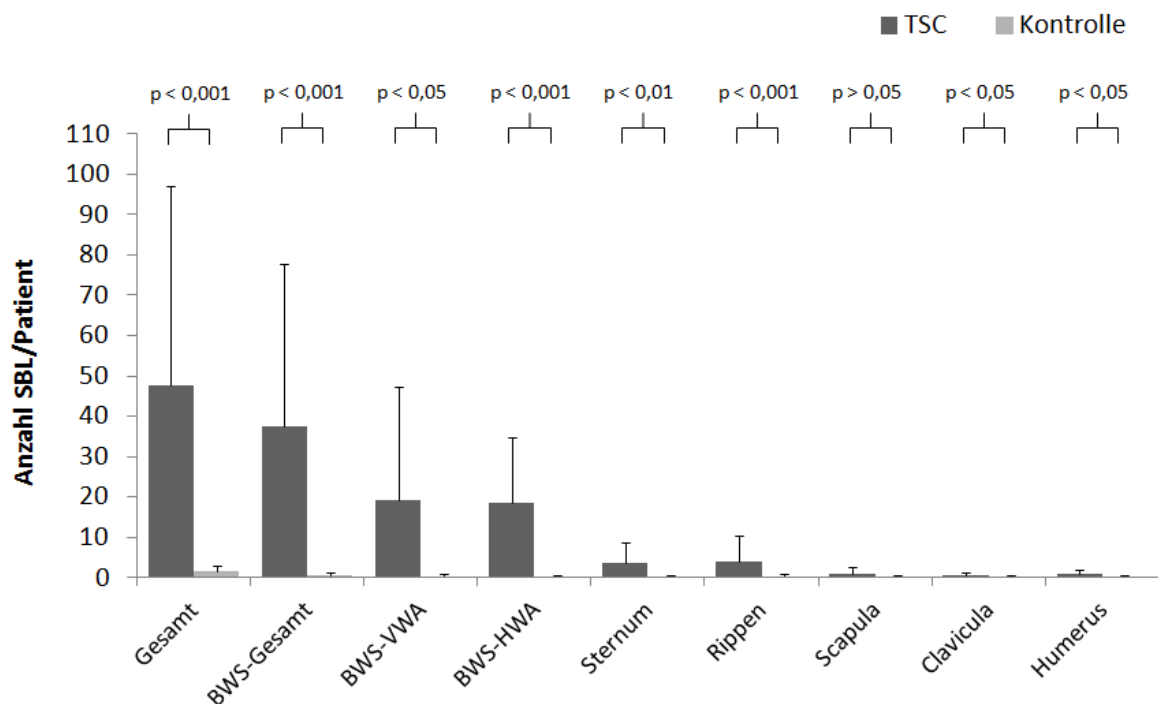
Bei 30 Individuen der TSC-Gruppe wurden im Thoraxbereich insgesamt 1426 SBLs ( $47,5 \pm 49,4$  SBLs/Patient) mit ungleicher Verteilung über die Knochenregionen gefunden (Diagramm 3.4). Die meisten Verkalkungen wurden in der Brustwirbelsäule (BWS) gefunden mit durchschnittlich  $37,6 \pm 40,0$  SBLs/Patient (Abbildung 3.2). Diese verteilten sich jeweils zur Hälfte nahezu gleichmäßig auf den vorderen Wirbelabschnitt (VWA;  $19,2 \pm 28,0$ ) und den hinteren Wirbelabschnitt (HWA;  $18,4 \pm 16,5$ ). Am zweithäufigsten fanden sich SBLs in den Rippen ( $4,00 \pm 6,31$ ) und im Sternum ( $3,53 \pm 5,31$ ). Mit durchschnittlich  $1,10 \pm 1,63$  SBLs/Patient waren die Scapulae eine seltene Lokalisation für Verkalkungen. Clavicula und Humerus sind vernachlässigbar, da hier weniger als eine SBL/Patient detektiert wurde. Die Unterschiede der SBL-Anzahl zwischen diesen Knochenregionen innerhalb der TSC-Gruppe sind jedoch nur für die Verkalkungen der BWS in Bezug auf die anderen Knochenregionen höchst signifikant (CT-Anhang 5). Die Unterschiede zwischen Rippen, Sternum, Scapula, Clavicula und Humerus sind jeweils nicht signifikant.

**Tabelle 3.5:**  
SBL-Verteilung bei positiver Testung (Schädel)

Anatomische Region	TSC (n = 18/23)	
	absolut <sup>a</sup>	Prozent
Ossa parietalia	17	94 %
Os frontale	18	100 %
Os occipitale	11	61 %

n: Stichprobenumfang. SBL: *Sclerotic bone lesion*. TSC: *Tuberous sclerosis complex*.

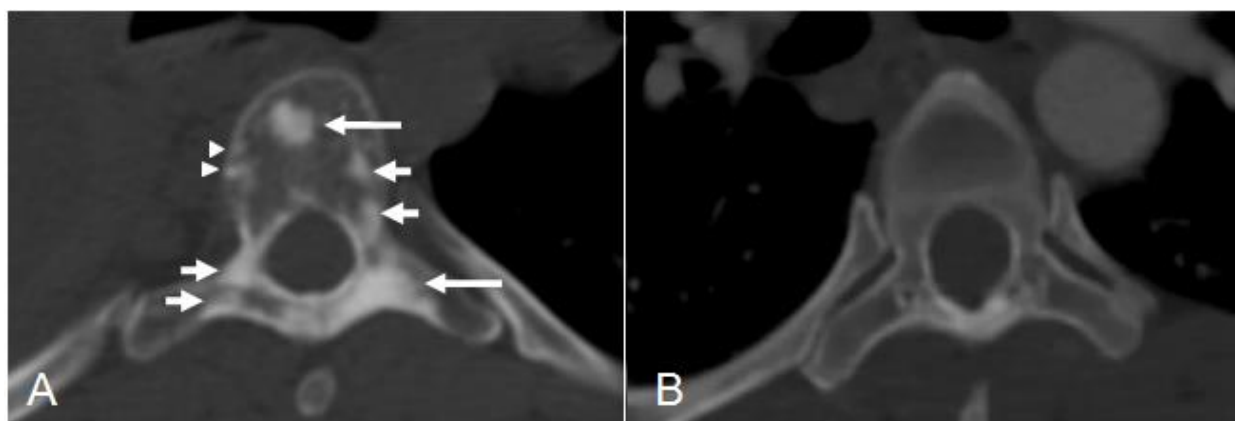
<sup>a</sup>Anzahl der Patienten, die mindestens eine Verkalkung in der abhängigen Knochenregion hatten



**Diagramm 3.4: SBL-Anzahl und -Verteilung im CT-Thorax**

Die durchschnittliche SBL-Anzahl pro Patient ist dargestellt, aufgeteilt nach Knochenregionen des Thorax und mit Darstellung der Standardabweichung. Abgebildet ist die mittlere SBL-Anzahl/Patient in der TSC-Gruppe verglichen mit der Kontrolle, unter Angabe der p-Werte. Die höchste Anzahl an Verkalkungen pro TSC-Patient wurde in der Wirbelsäule gefunden. In der Kontrolle wurde in allen Regionen nur sehr wenige SBLs gefunden. Der Unterschied zwischen TSC- und Kontrollgruppe in der Scapula war nicht signifikant.

BWS: Brustwirbelsäule. CT: Computertomografie. HWA: Hinterer Wirbelabschnitt. SBL: *Sclerotic bone lesion*. TSC: *Tuberous sclerosis complex*. VWA: Vorderer Wirbelabschnitt.



**Abbildung 3.2: SBL-Bildbeispiel für CT-Thorax (transversaler Schnitt)**

Abgebildet sind zwei Beispiele einer transversalen CT-Aufnahme des Thorax auf Höhe des 6. Brustwirbels. **A:** 32-jährige TSC-Patientin mit Nachweis einer TSC1-Mutation sowie mit bestätigter LAM-Diagnose. Neben zwei großen Verkalkungen (große Pfeile) finden sich mittelgroße (kleine Pfeile) und kleine (weiße Dreiecke) SBLs. **B:** Normale Spongiosa einer gesunden Kontrollprobandin ohne SBLs.

CT: Computertomografie. LAM: Lymphangioliomyomatose. SBL: *Sclerotic bone lesion*. TSC: *Tuberous sclerosis complex*.

In der Kontrolle ( $n = 30$ ) wurden insgesamt 50 SBLs gemessen, das entspricht  $1,67 \pm 1,32$  SBL/Patient und ist höchst signifikant weniger als in der TSC-Gruppe (CT-Anhang 4). Auch für jede einzelne Knochenregion ist der Unterschied zwischen TSC-Gruppe und Kontrolle signifikant. Nur für die Scapulae besteht kein signifikanter Unterschied in der SBL-Anzahl. Im Gegensatz zum CT-Schädel konnte in der ANOVA für den Thoraxbereich ein Einfluss des Geschlechts auf den Unterschied der SBL-Anzahlen zwischen TSC- und Kontrollgruppe errechnet werden ( $p = 0,036$ ; CT-Anhang 4). Bei genauerer Analyse zeigte sich dieser Einfluss jedoch nur für den hinteren Abschnitt der BWS, für Rippen, Scapula und Clavicula. In der Kendalls- $\tau_b$ -Korrelation (CT-Anhang 7) konnte dagegen kein signifikanter Einfluss des Geschlechts nachgewiesen werden ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,126$ ). Auch für Alter, LAM-Diagnose oder positiven genetischen Status errechnet sich keine signifikante Korrelation.

### SBL-Durchmesser

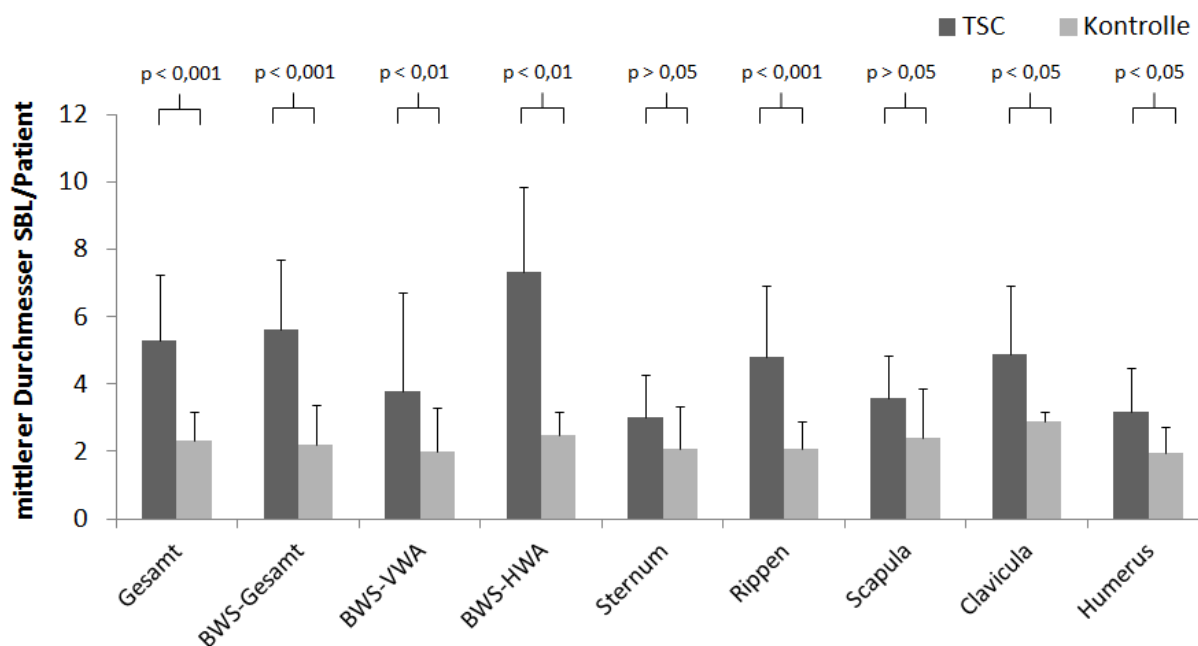
Gemittelt waren die Verkalkungen in der TSC-Gruppe der Thorax-Region  $5,31 \pm 1,93$  mm groß. Die Durchmesser der Vergleichsgruppe waren höchst signifikant mit  $2,34 \pm 0,85$  mm um mehr als die Hälfte kleiner (Diagramm 3.5). Die Unterschiede der Knochenregionen zwischen TSC und Kontrolle waren nur für BWS-VWA, BWS-HWA, Rippen und Clavicula signifikant, für die anderen Knochenregionen nicht (CT-Anhang 6).



**Abbildung 3.3:**  
**SBL-Bildbeispiel für CT-Thorax (sagittaler Schnitt)**

Zu sehen sind zwei Abbildungen einer Brustwirbelsäule vom 1. bis zum 12. Brustwirbel in sagittalen Schnitten. **A:** 62-jähriger TSC-Patient mit einer sehr großen Anzahl verschieden großer SBLs (große und kleine Pfeile, weiße Dreiecke). **B:** Weitgehend normale Spongiosa eines gesunden Kontrollprobanden. Im 6. Brustwirbel ist eine kleine SBL zu sehen (weißes Dreieck).

CT: Computertomografie. SBL: Sclerotic bone lesion.



**Diagramm 3.5: Mittlere SBL-Durchmesser im CT-Thorax**

Die mittleren Durchmesser von SBL pro Patient sind dargestellt, aufgeteilt nach Knochenregionen des Thoraxraums und mit Darstellung der Standardabweichung. Abgebildet ist der mittlere Durchmesser/Patient in der TSC-Gruppe verglichen mit der Kontrolle, unter Angabe der p-Werte. Die größten Verkalkungen unter TSC-Patienten fanden sich in der hinteren Wirbelsäule. Die SBLs der Kontrolle waren mit Ausnahme von Sternum und Scapula stets signifikant kleiner als bei TSC-Patienten.

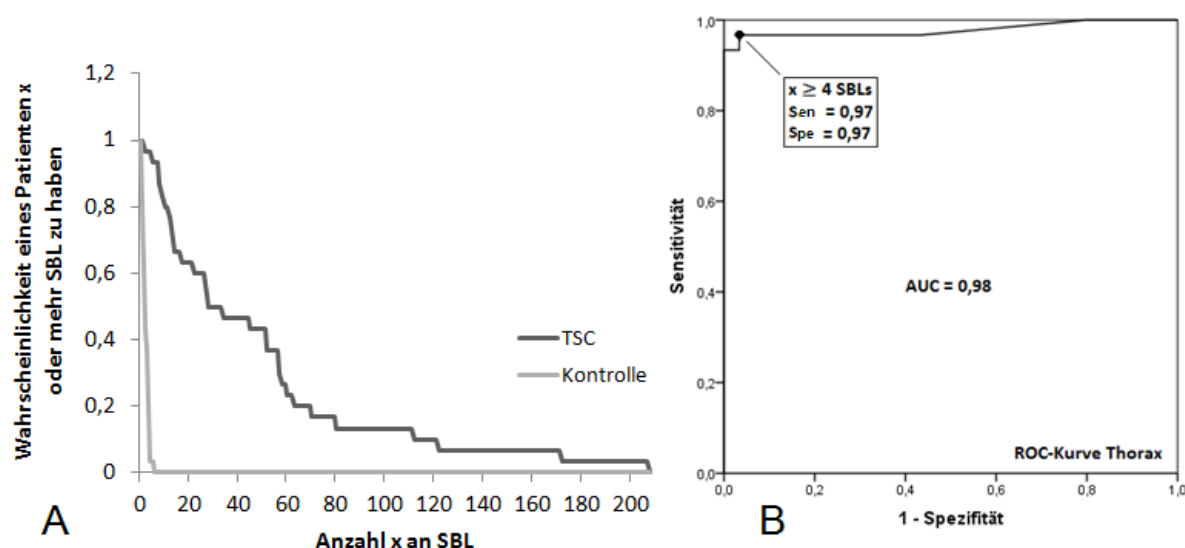
BWS: Brustwirbelsäule. CT: Computertomografie. HWA: Hinterer Wirbelabschnitt. mm: Millimeter. SBL: *Sclerotic bone lesion*. TSC: *Tuberous sclerosis complex*. VWA: Vorderer Wirbelabschnitt.

Innerhalb der TSC-Gruppe wurden die größten Durchmesser mit  $7,33 \pm 2,52$  mm im hinteren Abschnitt der BWS gemessen. Diese waren damit hoch signifikant größer als im vorderen Abschnitt ( $3,77 \pm 2,95$  mm). Die Durchmesser der gesamten BWS ( $5,63 \pm 2,07$  mm) waren hoch signifikant größer als diejenigen in Sternum ( $5,63 \pm 2,07$  mm) und signifikant größer als in der Clavicula ( $5,63 \pm 2,07$  mm). Die Durchmesser der anderen Knochenregionen unterschieden sich untereinander nicht signifikant (CT-Anhang 6). Nach Kendalls- $\tau_b$  (CT-Anhang 7) gab es eine hoch signifikante Korrelation ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,01$ ) zwischen Durchmessergröße und Alter: Jüngere Patienten hatten größere mittlere Durchmesser. Geschlecht, LAM-Diagnose oder genetischer Status korrelierten nicht.

### SBL-Anzahl als Diagnosekriterium

Wie im CT-Schädel unterschieden sich im CT-Thorax die maximalen SBL-Anzahlen zwischen TSC und Kontrolle deutlich: Während in der TSC-Gruppe bis zu 207 SBLs/Patient gezählt wurden, beschränkte sich die maximale Anzahl in der Kontrolle auf 5 SBLs/Patient. In Diagramm 3.6 ist die Verteilung der Verkalkungen nach Wahrscheinlichkeiten visualisiert.





**Diagramm 3.6: Diagnostischer Wert von SBLs im CT-Thorax**

**A:** Dieses Diagramm beschreibt die Wahrscheinlichkeit eines Individuums  $x$  oder mehr SBLs im CT-Thorax aufzuweisen. In der TSC-Gruppe gibt es Patienten mit sehr vielen SBLs, während in der Kontrollgruppe die Wahrscheinlichkeit ein Individuum mit  $>5$  SBLs zu finden bereits auf 0,0 % abfällt. **B:** Die ROC-Kurve zeigt mit einer AUC = 0,98 eine exzellente Teststärke für die Unterscheidung zwischen TSC-Patienten und Gesunden, wenn ein Cutoff-Wert von  $\geq 4$  SBLs gewählt wird. Für diesen Cutoff demonstriert die ROC-Kurve ein optimales Verhältnis von sehr hoher Sensitivität und Spezifität (beide 97 %).

AUC: Area under the curve. CT: Computertomografie. ROC: Receiver operating characteristics. SBL: Sclerotic bone lesion. Sen: Sensitivität. Spe: Spezifität. TSC: Tuberos sclerosi complex.

Um das diagnostische Potential dieses deutlichen Unterschieds zu analysieren, wurde eine ROC-Analyse für die SBL-Anzahl der TSC-Gruppe gegen die Kontrolle für die Thorax-Region durchgeführt (Diagramm 3.6). Eine AUC von 0,98 entspricht einer exzellenten Teststärke. Mit dem Youden-Index berechnet sich ein optimaler Cutoff-Wert von  $\geq 5$  SBLs/Patient. Für diesen Cutoff nehmen alle Testkennwerte (Sen, Spe, NPW, PPW) 97% an.

### Optimale Suchstrategie

Alle TSC-Patienten mit  $\geq 4$  SBLs ( $n = 29$ ) hatten erwartungsgemäß in der BWS Verkalkungen (Tabelle 3.6). Da hier insgesamt die meisten und die größten SBLs gefunden wurden, ist die BWS das beste Areal zum Start der Suche. Da in allen Fällen hier bereits 4 Verkalkungen pro Patient gefunden wurden, wäre der Cutoff bei den meisten Individuen, die tatsächlich von TSC betroffen sind, bereits

**Tabelle 3.6:**  
SBL-Verteilung bei positiver Testung (Thorax)

Anatomische Region	TSC ( $n = 29/30$ )	
	absolut <sup>a</sup>	Prozent
BWS Gesamt	29	100 %
BWS VWA	28	97 %
BWS HWA	29	100 %
Sternum	18	62 %
Rippen	17	59 %
Scapula	14	48 %
Clavicula	12	41 %
Humerus	14	48 %

BWS: Brustwirbelsäule. HWA: Hinterer Wirbelabschnitt. n: Stichprobenumfang. SBL: Sclerotic bone lesion. TSC: Tuberos sclerosi complex. VWA: Vorderer Wirbelabschnitt.

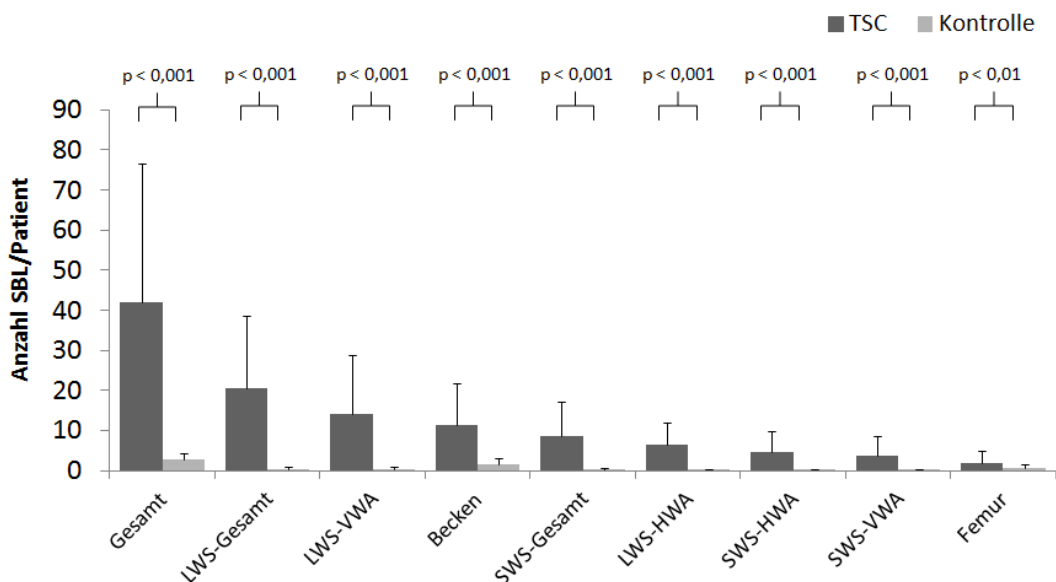
<sup>a</sup> Anzahl der Patienten, die mindestens eine Verkalkung in der abhängigen Knochenregion hatten

erreicht. Die Unterschiede zwischen den restlichen Knochenregionen sind nicht signifikant (CT-Anhang 5). Dennoch ist es sinnvoll, falls denn nötig, zuerst in Rippen und Sternum weiter zu suchen, da hier jeweils mehr als 50 % der TSC-Patient mit  $\geq 4$  SBLs noch zumindest eine Verkalkung aufwiesen. Zuletzt sollten Scapula, Clavicula und Humerus durchsucht werden. Weniger als die Hälfte hatte an diesen Lokalisationen noch mindestens eine SBL.

### 3.2.3 CT-Abdomen

#### SBL-Anzahl und -Verteilung

In der Abdomen/Becken-Region umfasste die TSC-Gruppe 32 Individuen mit insgesamt 1348 SBLs ( $41,1 \pm 34,6$  SBLs/Patient). Deren Verteilung auf Knochenregionen ist, ebenso wie in den anderen beiden CT-Regionen, deutlich ungleich (Diagramm 3.7).



**Diagramm 3.7: SBL-Anzahl und -Verteilung im CT-Abdomen/Becken**

Die durchschnittliche Anzahl an SBL pro Patient ist dargestellt, aufgeteilt nach Knochenregionen von Abdomen/Becken und mit Darstellung der Standardabweichung. Abgebildet ist die mittlere SBL-Anzahl/Patient in der TSC-Gruppe verglichen mit der Kontrolle, unter Angabe der p-Werte. Die höchste Anzahl an Verkalkungen pro TSC-Patient wurde in der Lendenwirbelsäule gefunden. Auch in Becken und Sakralwirbelsäule wurden viel SBLs detektiert. In der Kontrolle wurden über alle Regionen nur sehr wenige SBLs gefunden. Die Unterschiede zwischen TSC-Gruppe und Kontrolle waren stets signifikant.

CT: Computertomografie. HWA: Hinterer Wirbelabschnitt. LWS: Lendenwirbelsäule. SBL: *Sclerotic bone lesion*. SWS: Sakralwirbelsäule. TSC: *Tuberous sclerosis complex*. VWA: Vorderer Wirbelabschnitt.

Unter TSC-Patienten wurden die meisten Verkalkungen in der Lendenwirbelsäule (LWS) entdeckt ( $20,4 \pm 18,2$  SBLs/Patient), gefolgt von Becken ( $11,3 \pm 10,6$ ), Sakralwirbelsäule ( $8,47 \pm 8,59$ ) und Femur ( $1,94 \pm 2,97$ ). In der LWS wurden deutlich mehr SBLs im vorderen Wirbelabschnitt ( $14,0 \pm 14,7$ ) als im hinteren Wirbelabschnitt ( $6,41 \pm 5,64$ ) gemessen. In der Sakralwirbelsäule (SWS) wurden im hinteren Abschnitt ( $4,72 \pm 5,20$ ) mehr Verkalkungen detektiert als im vorderen

( $3,75 \pm 4,72$ ), jedoch mit deutlich geringerer Differenz. Der Unterschied zwischen vorderen und hinteren Wirbelabschnitten ist nicht signifikant, weder für LWS noch für SWS (CT-Anhang 5). In der LWS insgesamt liegen jedoch signifikant mehr SBLs als in allen anderen Lokalisationen. Ebenso sind im Femur hoch signifikant weniger Verkalkungen als in allen anderen Knochenregionen. Der Unterschied zwischen Becken und SWS ist dagegen nicht signifikant. Allerdings liegen in diesen beiden Knochenregionen jeweils signifikant mehr SBLs als im Femur und signifikant weniger SBLs als in der LWS.



**Abbildung 3.4: SBL-Bildbeispiel für CT-Abdomen/Becken (LWS)**

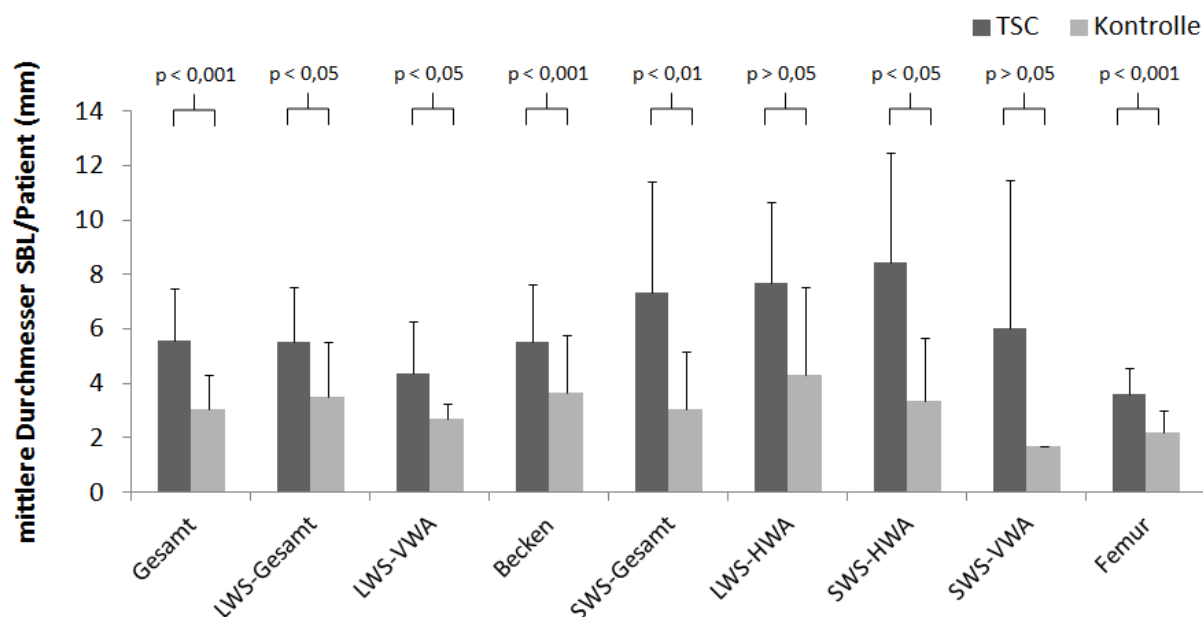
Abgebildet sind zwei Beispiele einer transversalen CT-Aufnahme des Abdomens/Beckens auf Höhe des 1. Lendenwirbels. **A:** 36-jährige TSC-Patientin mit bestätigter LAM-Diagnose. Neben einer großen Verkalkung (großer Pfeil) finden sich mittelgroße (kleine Pfeile) und kleine (weißes Dreieck) SBLs. **B:** Weitgehend normale Spongiosa einer gesunden Kontrollprobandin. Eine einzelne Verkalkung (weißes Dreieck) ist sichtbar.

CT: Computertomografie. LAM: Lymphangioliomyomatose. LWS: Lendenwirbelsäule. SBL: *Sclerotic bone lesion*. TSC: *Tuberous sclerosis complex*.

In der Kontrollgruppe ( $n = 32$ ) wurden insgesamt 87 SBLs gemessen, entsprechend  $2,72 \pm 1,69$  SBLs/Patient. Das ist höchst signifikant weniger als in der TSC-Gruppe (CT-Anhang 4). Auch für jede Knochenregion ist der Unterschied zwischen TSC- und Kontrollgruppe hoch signifikant. Weder die Kovariatenkontrolle der ANOVA noch Kendalls- $\tau_b$  (CT-Anhang 7) zeigten einen Einfluss von Alter, Geschlecht, LAM-Diagnose oder Genetik auf die SBL-Anzahl.

### SBL-Durchmesser

Durchschnittlich waren die Mittelwerte der SBL-Durchmesser der TSC-Patienten im CT-Abdomen  $5,58 \pm 1,91$  mm groß. Die Durchmesser der Kontrolle waren höchst signifikant mit  $3,06 \pm 1,26$  mm knapp die Hälfte kleiner (Diagramm 3.8). Die Unterschiede der Knochenregionen zwischen den Gruppen waren für alle Lokalisationen signifikant mit Ausnahme des LWS-HWA und des SWS-VWA (CT-Anhang 6). Hauptgrund für die fehlende Signifikanz sind in beiden Fällen die sehr geringen Stichprobenumfänge der Kontrollen ( $n_{\text{LWS-HWA}} = 3$ ;  $n_{\text{SWS-VWA}} = 1$ ; CT-Anhang 3).



**Diagramm 3.8: Mittlere SBL-Durchmesser im CT-Abdomen/Becken**

Die mittleren Durchmesser von SBL pro Patient sind dargestellt, aufgeteilt nach Knochenregionen des Abdominal- und Beckenraums und mit Darstellung der Standardabweichung. Abgebildet ist der mittlere Durchmesser/Patient in der TSC-Gruppe verglichen mit der Kontrolle, unter Angabe der p-Werte. Die größten Verkalkungen unter TSC-Patienten fanden sich in den hinteren Wirbelsäulenabschnitten. Die SBLs der Kontrollgruppe waren mit Ausnahme des hinteren Abschnitts der LWS und des vorderen Abschnitts der SWS stets signifikant kleiner als bei TSC-Patienten.

CT: Computertomografie. HWA: Hinterer Wirbelabschnitt. LWS: Lendenwirbelsäule. mm: Millimeter. SBL: *Sclerotic bone lesion*. SWS: Sakralwirbelsäule. TSC: *Tuberous sclerosis complex*. VWA: Vorderer Wirbelabschnitt.



**Abbildung 3.5: SBL-Bildbeispiel für CT-Abdomen/Becken (SWS/Becken)**

Abgebildet sind zwei Beispiele einer transversalen CT-Aufnahme des Abdomens/Beckens auf Höhe der Beckenschaufeln. **A:** 42-jähriger Mann mit TSC. Es sind jeweils zwei große (große Pfeile) und zwei mittelgroße (kleine Pfeile) SBLs zu sehen. **B:** Normale Spongiosa eines gesunden Individuums.

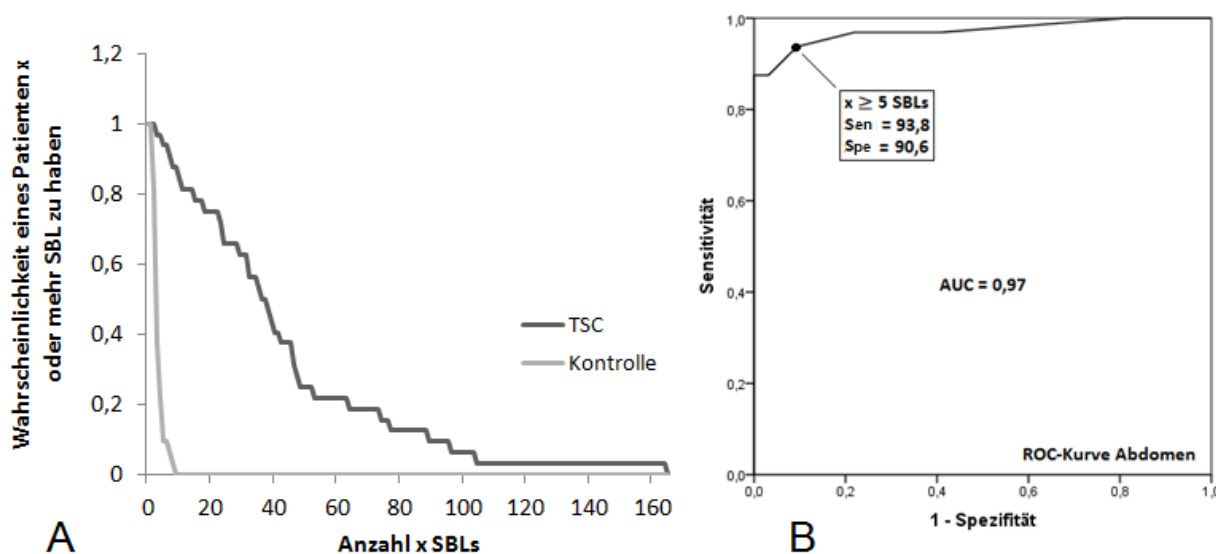
CT: Computertomografie. SBL: *Sclerotic bone lesion*. SWS: Sakralwirbelsäule. TSC: *Tuberous sclerosis complex*.

Innerhalb der TSC-Gruppe wurden die größten Durchmesser mit  $7,35 \pm 4,06$  mm in der SWS gemessen. In der LWS und im Becken waren die SBL-Durchmesser im Mittel nahezu gleich groß:  $5,53 \pm 2,02$  mm gegen  $5,52 \pm 2,14$  mm. Im Femur waren die Durchmesser mit  $3,59 \pm 0,99$  mm am kleinsten. In der LWS waren die SBLs im hinteren Wirbelabschnitt größer als im vorderen Abschnitt ( $7,69 \pm 2,99$  mm gegen  $4,35 \pm 1,92$  mm). Auch in der SWS waren die Verkalkungen im

hinteren Abschnitt ebenfalls größer als im vorderen ( $8,46 \pm 4,00$  mm gegen  $6,03 \pm 5,46$  mm). Nach Kendalls- $\tau_b$  (CT-Anhang 7) gab es keinerlei signifikante Korrelationen zwischen Durchmessergröße und Alter, Geschlecht, LAM-Diagnose oder Genetik.

### SBL-Anzahl als diagnostisches Kriterium

Während in der Kontrollgruppe ein Patient maximal 8 SBLs hatte, gab es in der TSC-Gruppe Individuen mit bis zu 164 Verkalkungen. Diagramm 3.9 gibt diese stark ungleiche Verteilung anhand von Wahrscheinlichkeiten wieder.



**Diagramm 3.9: Diagnostischer Wert von SBLs im CT-Abdomen/Becken**

**A:** Dieses Diagramm beschreibt die Wahrscheinlichkeit eines Individuums  $x$  oder mehr SBLs im CT-Abdomen/Becken aufzuweisen. In der TSC-Gruppe gibt es Patienten mit sehr vielen SBLs, während in der Kontrollgruppe die Wahrscheinlichkeit ein Individuum mit  $>8$  SBLs zu finden bereits auf 0,0 % abfällt. **B:** Die ROC-Kurve zeigt mit einer  $AUC = 0,97$  eine exzellente Teststärke für die Unterscheidung zwischen TSC-Patienten und Gesunden, wenn ein Cutoff-Wert von  $\geq 5$  SBLs gewählt wird. Für diesen Cutoff demonstriert die ROC-Kurve ein optimales Verhältnis von hoher Sensitivität (94 %) und hoher Spezifität (91 %).

AUC: Area under the curve. CT: Computertomografie. ROC: Receiver operating characteristics. SBL: Sclerotic bone lesion. Sen: Sensitivität. Spe: Spezifität. TSC: Tuberosus sclerosis complex.

Für die Analyse des diagnostischen Potentials, wurde eine ROC-Kurve für die SBL-Anzahl der TSC-Gruppe gegen die Kontrolle für die Abdomen-Region generiert (Diagramm 3.9). Die AUC von 0,97 spricht für eine exzellente Teststärke. Beim optimalen Cutoff-Wert von  $\geq 5$  SBLs/Patient beträgt die Sensitivität 93 %, die Spezifität 91 %, NPW 94 % und PPW 91 %.

### Optimale Suchstrategie

Von allen TSC-Patienten mit 5 oder mehr Verkalkungen im CT-Abdomen, hatten bis auf eines alle Individuen mindestens eine Verkalkung in der Lendenwirbelsäule (Tabelle 3.7). Ebenso viele hatten mindestens eine SBL im Becken (97 %). In der Sakralwirbelsäule waren es mit 90 % etwas weniger, im Femur mit 70 % deutlich weniger. Da in der LWS die meisten SBLs gefunden wurden,

bietet es sich an, dort zuerst zu suchen. Daraufhin sollten Becken und SWS durchsucht werden. Zuletzt sollte das Femur evaluiert werden, da hier die wenigsten und die kleinsten SBLs vorhanden waren.

### 3.3 Angiomyolipome

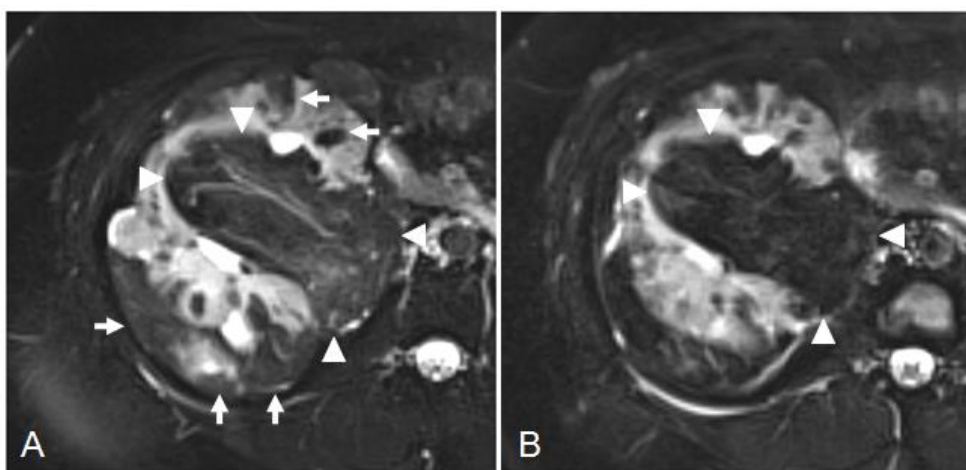
Über alle MRT-Gruppen wurden insgesamt 114 AML ausgemessen und ausgewertet. Tabelle 3.8 gibt für jede MRT-Gruppe SNR, CNR und Fläche der AML sowohl für die Baseline- als auch für die Follow-up-Untersuchung wieder. Zudem wurden für alle Parameter die daraus resultierenden Differenzen sowie die relative Reduktion angegeben. Die relative Reduktion errechnete sich aus dem Quotienten von Differenz und Ausgangswert eines Parameters.

**Tabelle 3.7:**  
SBL-Verteilung bei positiver Testung  
(Abdomen/Becken)

Anatomische Region	TSC (n = 30/32)	
	absolut <sup>a</sup>	Prozent
LWS Gesamt	29	97 %
LWS VWA	29	97 %
LWS HWA	27	90 %
SWS Gesamt	27	90 %
SWS VWA	21	70 %
SWS HWA	25	83 %
Becken	29	97 %
Femur	21	70 %

HWA: Hinterer Wirbelabschnitt. LWS: Lendenwirbelsäule. n: Stichprobenumfang. SBL: *Sclerotic bone lesion*. SWS: Sakralwirbelsäule. TSC: *Tuberous sclerosis complex*. VWA: Vorderer Wirbelabschnitt.

<sup>a</sup> Anzahl der Patienten, die mindestens eine Verkalkung in der abhängigen Knochenregion hatten



**Abbildung 3.6:** AML-Bildbeispiel für die Therapiegruppe <3 Monaten

Die Abbildung zeigt zwei transversale MRT-Aufnahmen der rechten Niere einer 39-jährigen TSC-Patientin. **A:** Baseline-Aufnahme. Zu sehen ist ein großes AML in der Bildmitte (weiße Dreiecke), zusätzlich sind mehrere Anschnitte kleinerer AML zu sehen (Pfeile). **B:** Follow-up-Aufnahme desselben AML (weiße Dreiecke) nach 2,5 Monaten Everolimustherapie. Deutlich fallen die Reduktion der Gefäßzeichnung sowie die Reduktion der relativen Signalintensität des AMLs auf. Die Fläche hat sich dagegen nur leicht reduziert.

AML: Angiomyolipom(e). MRT: Magnetresonanztomografie. TSC: *Tuberous sclerosis complex*.

Tabelle 3.8: Übersicht der MRT-Parameter

Parameter <sup>a,b</sup>	AML-Gruppen			
	bis 3 mes	3-6 mes	18-24 mes	Kontrolle <sup>d</sup>
Ausgemessene AML <sup>c</sup>	57	89	77	50
Baseline				
mittlere SNR/Patient	18,20 ± 8,56	16,08 ± 9,86	15,95 ± 8,47	15,80 ± 6,44
mittlere CNR/Patient	10,19 ± 6,94	8,99 ± 7,57	8,78 ± 6,91	8,94 ± 6,07
mittlere Fläche/Patient	2278,2 ± 1754,4	2234,9 ± 3077,4	1908,9 ± 1747,7	1105,7 ± 1378,4
Follow-up				
mittlere SNR/Patient	11,13 ± 6,85	11,96 ± 6,87	11,31 ± 7,38	15,88 ± 8,26
mittlere CNR/Patient	3,84 ± 6,25	3,36 ± 5,87	2,50 ± 6,68	8,40 ± 6,57
mittlere Fläche/Patient	1854,4 ± 1670,9	1875,5 ± 3190,1	1365,8 ± 1628,8	1119,2 ± 1374,9
Differenz				
mittlere SNR/Patient	7,07 ± 8,01	4,12 ± 10,66	4,64 ± 8,69	-0,08 ± 5,32
mittlere CNR/Patient	6,35 ± 6,28	5,62 ± 7,38	6,29 ± 7,19	0,54 ± 5,32
mittlere Fläche/Patient	423,9 ± 369,9	359,5 ± 403,5	543,1 ± 834,3	-13,57 ± 90,07
relative Reduktion (%) <sup>e</sup>				
mittlere SNR/Patient	38,8	25,6	29,1	-0,5
mittlere CNR/Patient	62,3	62,6	71,6	6,0
mittlere Fläche/Patient	18,6	16,1	28,5	-1,2

<sup>a</sup> SNR und CNR sind dimensionslos, die Fläche wird in mm<sup>2</sup> angegeben

<sup>b</sup> Alle absoluten Parameter sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben

<sup>c</sup> Pro Patient wurden die drei größten AML ausgemessen, waren weniger AML vorhanden wurden nur diese bewertet

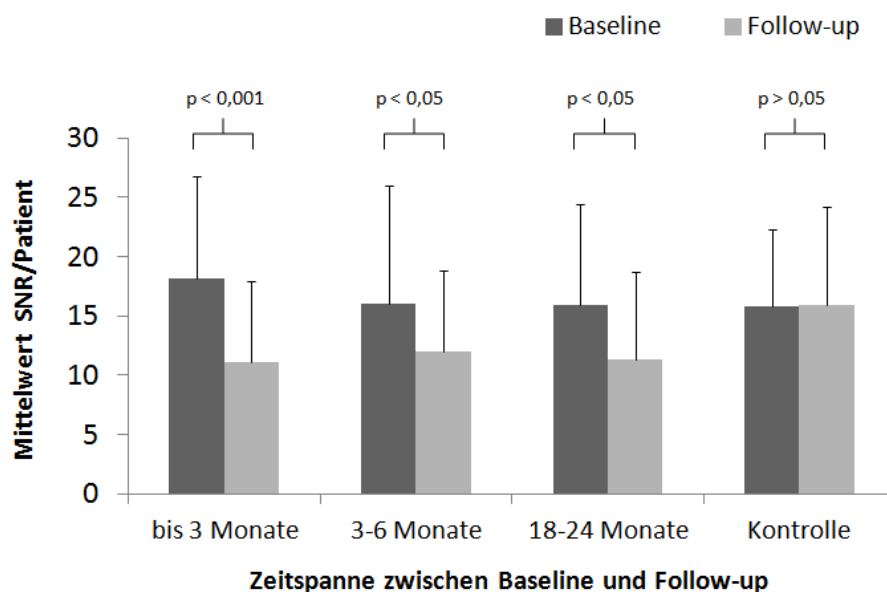
<sup>d</sup> Die mittlere Zeitspanne zwischen beiden Ausmessungen betrug 9,5±10,0 Monate

<sup>e</sup> Die relative Reduktion beschreibt den Quotienten aus Ausgangswert und Differenz des Parameters

AML: Angiomyolipom(e). CNR: *Contrast-to-noise ratio*. mes: Monate. mm<sup>2</sup>: Quadratmillimeter. MRT: Magnetresonanztomografie. SNR: *Signal-to-noise ratio*.

### 3.3.1 SNR

Wie Tabelle 3.8 bereits zeigt, gibt es kleine Unterschiede zwischen den Ausgangswerten für die mittlere SNR/Patient zwischen den drei Therapiegruppen (Gruppe <3 mes: 18,20±8,56; Gruppe 3-6 mes: 16,08±9,86; Gruppe 18-24 mes: 15,95±8,47). Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ; MRT-Anhang 3). Auch die Unterschiede zum SNR-Ausgangswert der Kontrollgruppe (15,80±6,44) sind erwartungsgemäß nicht signifikant ( $p > 0,05$ ; MRT-Anhang 5). In allen drei Therapiegruppen sind die SNR-Werte der Follow-up-Untersuchungen (<3 mes: 11,13±6,85; 3-6 mes: 11,96±6,87; 18-24 mes: 11,31±7,38) deutlich und signifikant im Vergleich zu den Ausgangswerten gefallen (MRT-Anhang 4). Der SNR-Wert in der Kontrolle (15,88±8,26) hat sich dagegen nicht signifikant verändert (Diagramm 3.10).



**Diagramm 3.10: SNR-Mittelwerte im Vergleich**

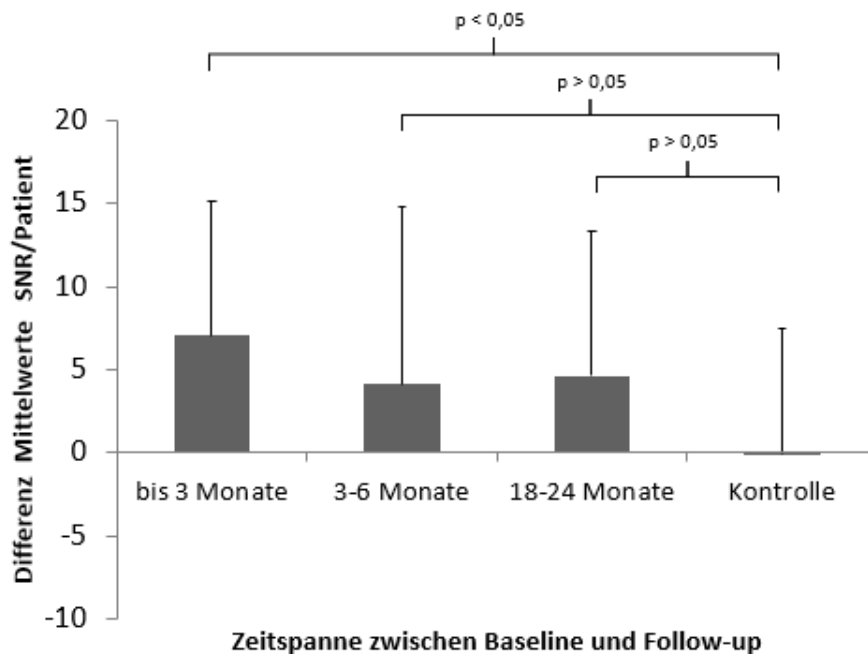
Das Schaubild gibt den mittleren SNR-Wert pro Patient für Baseline und Follow-up-Untersuchung aller drei Therapiegruppen sowie der Kontrolle unter Darstellung der Standardabweichung wieder. P-Werte geben Aufschluss über das Signifikanzniveau des Unterschieds zwischen Baseline und Follow-up. Erwartungsgemäß sind die SNR-Unterschied in allen Therapiegruppen signifikant und in der Kontrollgruppe nicht.

SNR: *Signal-to-noise-ratio*.

Werden die Differenz der mittleren SNR-Werte/Patient der Therapiegruppen untereinander verglichen (Diagramm 3.11), fällt besonders die höhere Differenz der Therapiegruppe <3 mes ( $7,07 \pm 8,01$ ) im Gegensatz zu den anderen beiden Gruppen (3-6 mes:  $4,12 \pm 10,66$ ; 18-24 mes:  $4,64 \pm 8,69$ ) auf. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant (MRT-Anhang 3). Trotz der deutlichen Unterschiede, ist auch im Vergleich zur SNR-Differenz der Kontrolle ( $-0,08 \pm 7,60$ ) nur die Differenz der Gruppe <3 mes signifikant (MRT-Anhang 5).

Mittels Kendalls- $\tau_b$ -Korrelation wurde der Einfluss von Alter und Geschlecht auf Baseline, Follow-up und Differenz der SNR-Werte in allen AML-Gruppen untersucht (MRT-Anhang 6). Nur für die Follow-up-Untersuchung der Kontrollgruppe ergab sich rechnerisch eine schwach signifikante Korrelation ( $\tau_b = 0,40$ ;  $p = 0,046$ ) zwischen SNR-Werten und Geschlecht. Da sich in den anderen Gruppen keine entsprechenden, signifikanten Korrelationen finden und auch alle anderen Parameter keine signifikanten Korrelationen in Bezug auf Geschlecht zeigen, ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen SNR und Geschlecht insgesamt unwahrscheinlich. Für Alter und SNR wurden keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen.

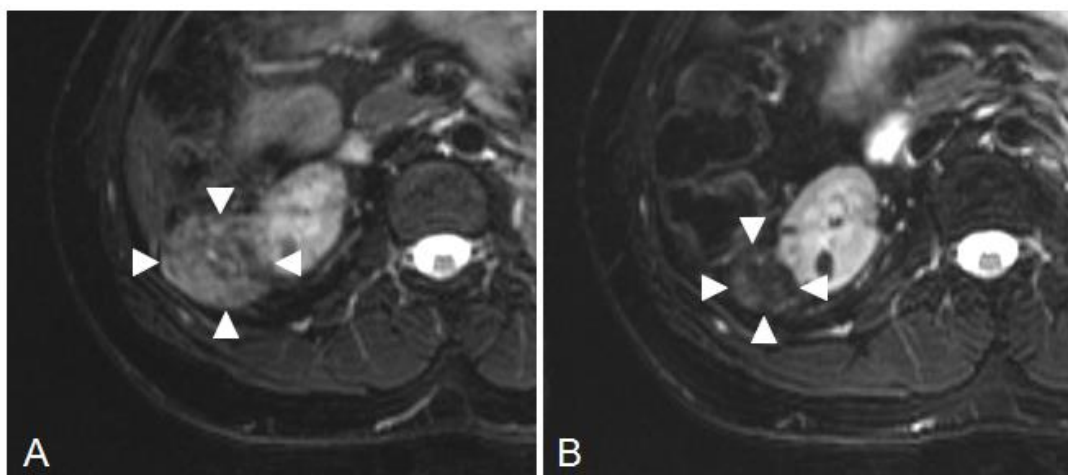




**Diagramm 3.11: SNR-Differenzen im Vergleich**

Im Diagramm sind die mittleren Differenzen der SNR zwischen Baseline und Follow-up gegeneinander aufgetragen. Die Standardabweichung ist dargestellt. P-Werte geben das Signifikanzniveau der Therapiegruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe wieder. Gegen die Erwartung ist die SNR-Differenz der Therapiegruppe <3 mes größer als die der anderen beiden Therapiegruppen. Zusätzlich ist die <3 mes-Gruppe die einzige, deren SNR-Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant größer ist.

mes: Monate. SNR: *Signal-to-noise-ratio*.



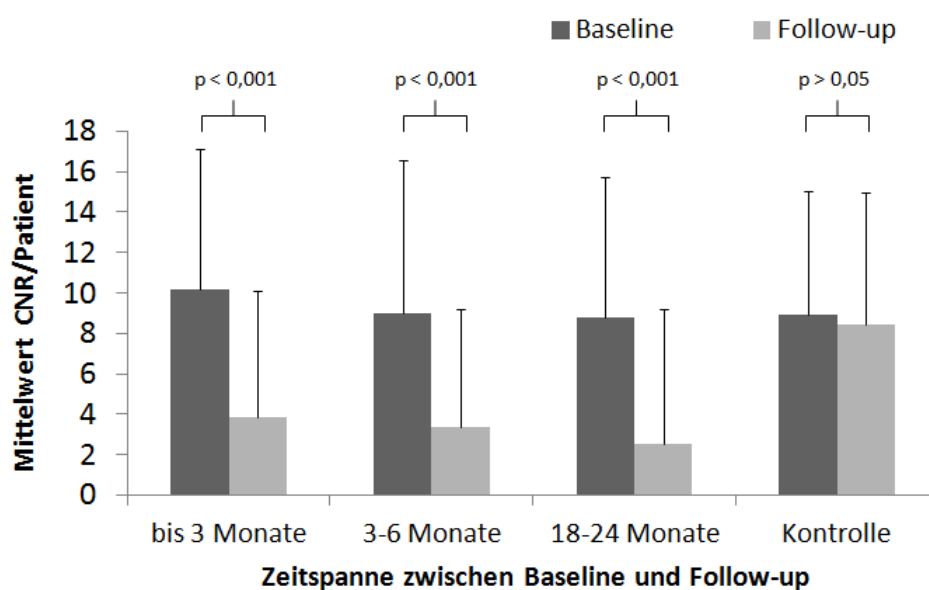
**Abbildung 3.7: AML-Bildbeispiel für die Therapiegruppe 3-6 Monaten**

Diese Abbildung zeigt zwei transversale MRT-Aufnahmen der rechten Niere eines 29-jährigen Mannes mit TSC. **A:** Baseline-Aufnahme. Deutlich zu sehen ist ein lateral liegendes AML (weiße Dreiecke). **B:** Follow-up-Aufnahme. Dasselbe AML (weiße Dreiecke) stellt sich nach 5,5 Monaten Everolimustherapie deutlich kleiner und deutlich signalärmer dar. Sowohl SNR, CNR als auch die AML-Fläche sind hier um deutlich mehr als die Hälfte gesunken.

AML: Angiomyolipom(e). CNR: *Contrast-to-noise ratio*. MRT: Magnetresonanztomografie. SNR: *Signal-to-noise ratio*. TSC: *Tuberous sclerosis complex*.

### 3.3.2 CNR

Nach Tabelle 3.8 liegen die Baseline-Wert der mittleren CNR/Patient aller AML-Gruppen nah zusammen ( $<3$  mes:  $10,19 \pm 6,94$ ; 3-6 mes:  $8,99 \pm 7,57$ ; 18-24 mes:  $8,78 \pm 6,91$ ; Kontrolle:  $8,94 \pm 6,07$ ) und zeigen untereinander keine signifikanten Unterschiede (MRT-Anhang 3). In allen drei Therapiegruppen sind die CNR-Werte der Follow-up-Untersuchungen ( $<3$  mes:  $3,84 \pm 6,25$ ; 3-6 mes:  $3,36 \pm 5,87$ ; 18-24 mes:  $2,50 \pm 6,68$ ) sehr deutlich und höchst signifikant gesunken (MRT-Anhang 4). Wie bei der SNR gab es auch beim CNR-Wert in der Kontrollgruppe ( $8,40 \pm 6,57$ ) keine signifikante Veränderung (Diagramm 3.12).



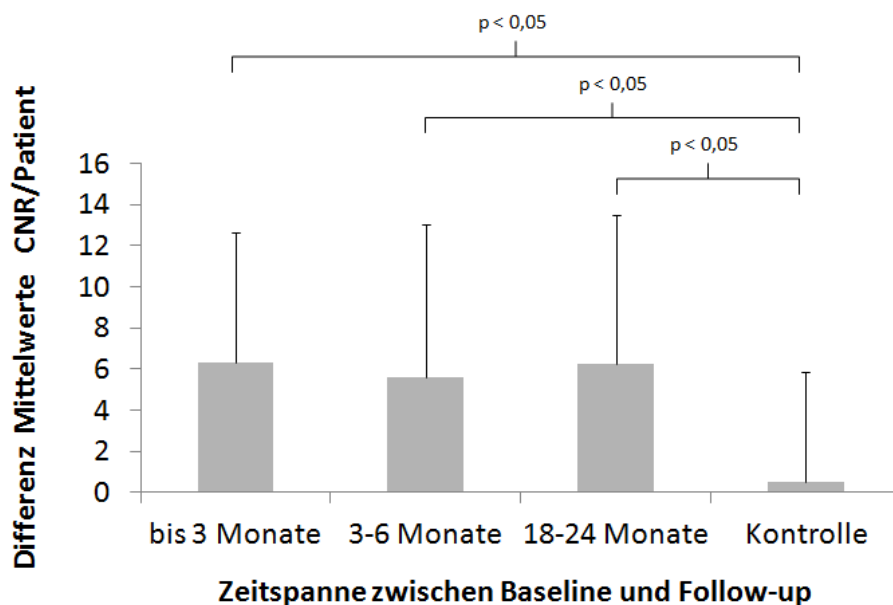
**Diagramm 3.12: CNR-Mittelwerte im Vergleich**

Das Schaubild gibt den mittleren CNR-Wert pro Patient für Baseline und Follow-up-Untersuchung aller drei Therapiegruppen sowie der Kontrolle unter Darstellung der Standardabweichung wieder. P-Werte geben Aufschluss über das Signifikanzniveau des Unterschieds zwischen Baseline und Follow-up. Erwartungsgemäß sind die CNR-Unterschiede in allen Therapiegruppen signifikant und in der Kontrolle nicht signifikant.

CNR: *Contrast-to-noise-ratio*.

Die Differenzen der mittleren CNR-Werte/Patient der Therapiegruppen ( $<3$  mes:  $6,35 \pm 6,28$ ; 3-6 mes:  $5,62 \pm 7,38$ ; 18-24 mes:  $6,29 \pm 7,19$ ) sind sich sehr ähnlich (Diagramm 3.13) und zeigen keine signifikanten Unterschiede (MRT-Anhang 3). Im Vergleich zur CNR-Differenz der Kontrollgruppe ( $0,54 \pm 5,32$ ) sind die Differenzen aller Therapiegruppen höchst signifikant größer (MRT-Anhang 5).

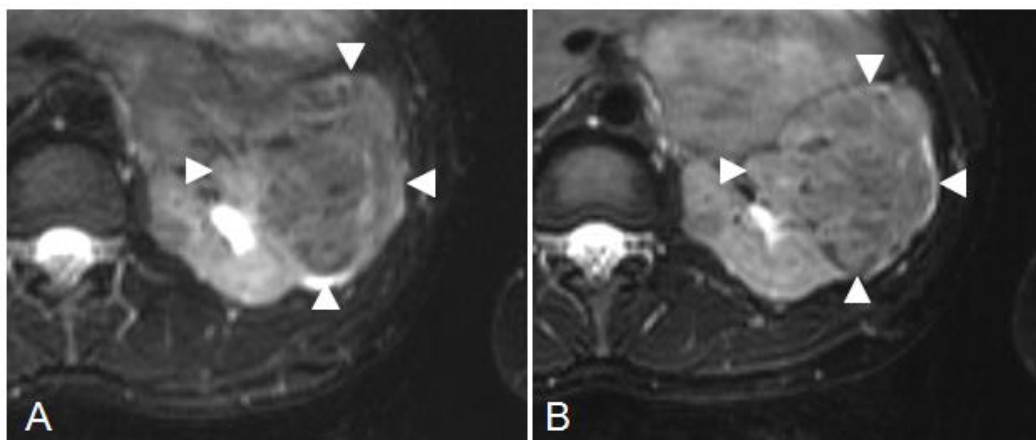
Einflüsse von Alter und Geschlecht auf die CNR-Parameter bestehen nicht. Alle Berechnungen mit Kendalls- $\tau_b$  ergaben keinerlei signifikante Korrelationen (MRT-Anhang 6).



**Diagramm 3.13: CNR-Differenzen im Vergleich**

In diesem Diagramm sind die mittleren Differenzen der CNR zwischen Baseline und Follow-up gegeneinander aufgetragen. Die Standardabweichung ist dargestellt. P-Werte geben das Signifikanzniveau der Therapiegruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe wieder. Die CNR-Differenzen der Therapiegruppen sind etwa gleich groß und jede einzelne signifikant größer als die CNR-Differenz der Kontrolle.

CNR: *Contrast-to-noise-ratio*.



**Abbildung 3.8: AML-Bildbeispiel für die Kontrollgruppe**

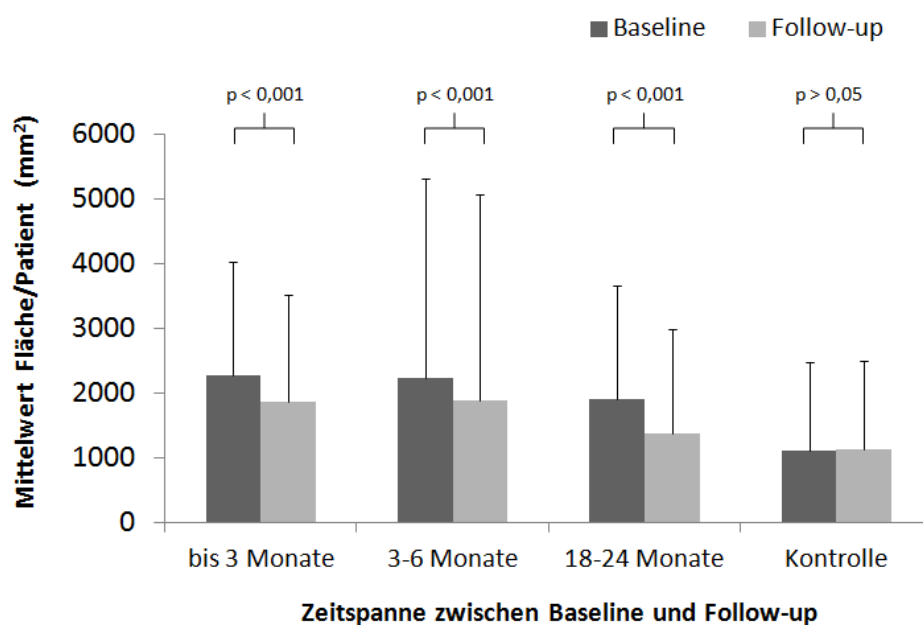
Diese Abbildung zeigt zwei transversale MRT-Aufnahmen der linken Niere einer 30-jährigen Frau mit TSC. **A:** Baseline-Aufnahme. Ein sehr großes AML ist mit weißen Dreiecken gekennzeichnet. **B:** Follow-up-Aufnahme. Dasselbe AML (weiße Dreiecke) stellt sich nach 2,5 Monaten nahezu unverändert dar. Sowohl Größe als auch Signalverhalten des AMLs zeigen kaum Dynamik.

AML: Angiomyolipom(e). MRT: Magnetresonanztomografie. TSC: *Tuberous sclerosis complex*.

### 3.3.3 Flächen

Die Ausgangswerten für die mittlere AML-Fläche/Patient liegt bei den drei Therapiegruppen nahe 2000 mm<sup>2</sup> (<3 mes: 2278,2±1754,4 mm<sup>2</sup>; 3-6 mes: 2234,9±3077,4 mm<sup>2</sup>; 18-24 mes: 1908,9±1747,7 mm<sup>2</sup>). Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant (MRT-

Anhang 3). Der Ausgangswert der Kontrolle ( $1105,7 \pm 1378,4 \text{ mm}^2$ ) ist dagegen deutlich geringer. Für die Gruppen <3 mes und 3-6 mes ist der Unterschied signifikant ( $p < 0,05$ ), für die Gruppe 18-24 mes knapp nicht signifikant ( $p = 0,059$ ; MRT-Anhang 5). Die höheren Baseline-Werte in den Therapiegruppen verhalten sich erwartungsgemäß, da die Indikation zu einer Everolimustherapie bei AML hauptsächlich in Abhängigkeit der Größe gestellt wird. Dadurch sind im Durchschnitt in allen Therapiegruppen größere AML zu erwarten. Ebenso wie die SNR- und CNR-Parameter liegen die Follow-up-Werte für die AML-Flächen in allen drei Therapiegruppen (<3 mes:  $1854,4 \pm 1670,9 \text{ mm}^2$ ; 3-6 mes:  $1875,5 \pm 3190,1 \text{ mm}^2$ ; 18-24 mes:  $1365,8 \pm 1628,8 \text{ mm}^2$ ) deutlich und höchst signifikant unter den Ausgangswerten (MRT-Anhang 4). Der Flächen-Wert in der Kontrolle ( $1119,2 \pm 1374,9 \text{ mm}^2$ ) hat sich auch hier nicht signifikant verändert (Diagramm 3.14).

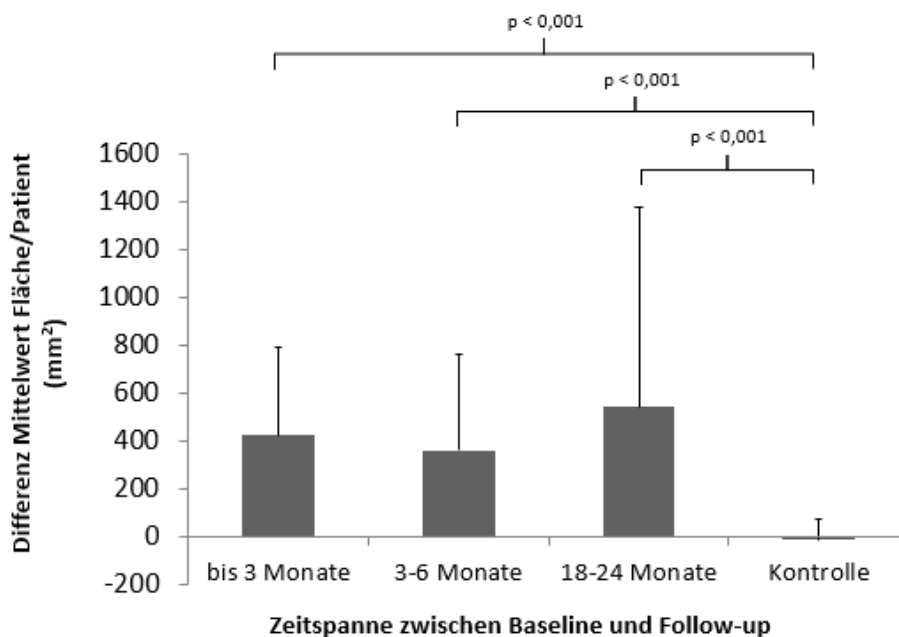


**Diagramm 3.14: Mittelwerte der AML-Fläche im Vergleich**

Das Schaubild stellt die durchschnittlichen Werte der AML-Flächen pro Patient mit Standardabweichung für Baseline und Follow-up-Untersuchung aller drei Therapiegruppen sowie der Kontrolle dar. P-Werte geben Aufschluss über das Signifikanzniveau des Unterschieds zwischen Baseline und Follow-up. Erwartungsgemäß ist die Flächenreduktion in allen Therapiegruppen signifikant, nicht jedoch in der Kontrollgruppe.

AML: Angiomyolipom(e).  $\text{mm}^2$ : Quadratmillimeter.

Der Vergleich der Differenzen der mittleren Flächen-Werte/Patient (<3 mes:  $423,9 \pm 369,9 \text{ mm}^2$ ; 3-6 mes:  $359,5 \pm 403,5 \text{ mm}^2$ ; 18-24 mes:  $543,1 \pm 834,3 \text{ mm}^2$ ) ergibt, dass die Flächen-Differenzen der Therapiegruppen sich nicht signifikant voneinander unterscheiden (MRT-Anhang 3). Die Kontrolle hat dagegen eine sehr deutliche und höchst signifikant kleinere Flächen-Differenz ( $-13,57 \pm 90,07 \text{ mm}^2$ ; Diagramm 3.15, MRT-Anhang 5).



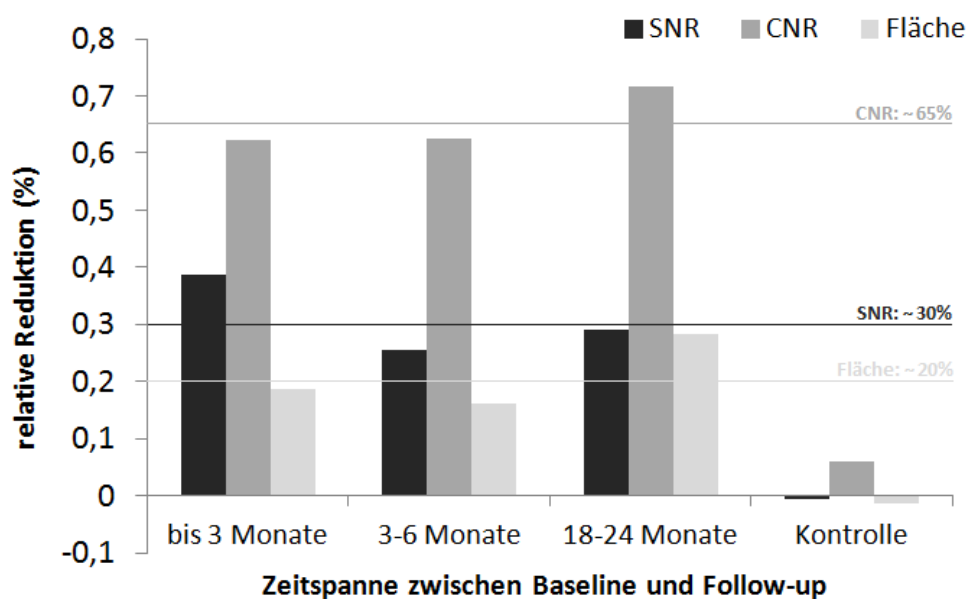
**Diagramm 3.15: AML-Flächen-Differenzen im Vergleich**

Im Diagramm sind die mittleren Flächen-Differenzen zwischen Baseline und Follow-up gegeneinander aufgetragen. Die Standardabweichung ist dargestellt. P-Werte geben das Signifikanzniveau der Therapiegruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe wieder. ErwartungsgemäÙe sind die Flächenreduktionen der Therapiegruppe höchst signifikant größer als in der Kontrollgruppe. AML: Angiomyolipom(e). mm<sup>2</sup>: Quadratmillimeter.

Kendalls- $\tau_b$  ergibt schwache Korrelationen von Alter und Flächen-Werte der Baseline- und Follow-up-Untersuchung in der Therapiegruppe <3 mes (Baseline:  $\tau_b = -0,38$ ,  $p = 0,02$ ; Follow-up:  $\tau_b = -0,36$ ,  $p = 0,02$ ). Da beide Korrelationen etwa gleich groß sind, rechnet sich für die Flächendifferenz der Gruppe <3 mes der Zusammenhang mit dem Alter heraus (Differenz:  $\tau_b = -0,18$ ,  $p = 0,26$ ). Da weder die anderen Gruppen noch SNR- und CNR-Parameter signifikante Korrelationen mit dem Alter aufzeigen, ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen Fläche und Alter insgesamt unwahrscheinlich. Für Geschlecht und Fläche wurden keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen (MRT-Anhang 6).

### 3.3.4 Relative Reduktion

Werden die Differenzen von SNR, CNR und Fläche durch ihre Ausgangswerte dividiert, können die Veränderungen dieser Parameter als relative Reduktionen in ein Diagramm eingetragen werden (Diagramm 3.16). Die Hauptveränderung aller drei Parameter setzt bereits unter drei Monaten ein und bleibt im weiteren Verlauf auf einem ähnlichen bis leicht steigenden Niveau.



**Diagramm 3.16: Relative Reduktion von SNR, CNR und AML-Flächen**

Das Diagramm stellt die relativen Reduktionen aller drei Parameter für jede MRT-Gruppe dar. Erwartungsgemäß verändern sich die Parameter der Therapiegruppen deutlich stärker als diejenigen der Kontrolle. Die relative Reduktion aller drei Parameter bleibt jeweils etwa auf einem Niveau. Eine Ausnahme ist die überraschend hohe relative Reduktion der SNR in der Therapiegruppe <3 mes. Durchschnittlich reduzierte sich die AML-Fläche in den Therapiegruppen um circa 20 %. Die SNR verringerte sich um etwa 30 %. Am stärksten war die relative Reduktion der CNR um durchschnittlich circa 65 % des Ausgangswerts.

AML: Angiomyolipom(e). CNR: *Contrast-to-noise ratio*. mes: Monate. mm<sup>2</sup>: Quadratmillimeter. SNR: *Signal-to-noise ratio*.

Die Ausgangswerte der SNR verändern sich über alle Therapiegruppen hinweg um durchschnittlich 31,2 % (<3 mes: 38,8 %; 3-6 mes: 25,6 %; 18-24 mes: 29,1 %). Die Ausgangswerte der CNR verändern sich mit durchschnittlich 65,5 % (<3 mes: 62,3 %; 3-6 mes: 62,6 %; 18-24 mes: 71,6 %) am stärksten. Die Ausgangswerte der AML-Fläche fallen um durchschnittlich 21,1 % (<3 mes: 18,6 %; 3-6 mes: 16,1 %; 18-24 mes: 28,5 %).

## 4 Diskussion

### 4.1 Studienpopulation

#### 4.1.1 Studienkollektiv

Das gesamte Studienkollektiv umfasste 89 TSC-Patienten. Davon waren 50 weiblich (55,9 %) und 39 männlich (44,1 %). Die Literatur gibt im Allgemeinen an, dass es keine größeren Verteilungsunterschiede der TSC-Diagnose zwischen den Geschlechtern gibt [12, 14-16]. Der Überhang von Frauen in unsere Studie ist am ehesten durch die nahezu absolute Ungleichverteilung der LAM hin zu Frauen bedingt [16]. Da TSC-Patientinnen aufgrund der Monitoring-Empfehlungen häufiger eine CT-Untersuchung erhalten als Männer [123] und nur Patienten mit CT- oder MRT-Bildmaterial in unser Studienkollektiv aufgenommen wurden, ist anzunehmen, dass dadurch insgesamt mehr Frauen ins Studienkollektiv aufgenommen wurden. Analoges gilt für die AML, da auch AML insgesamt häufiger bei Frauen auftreten als bei Männern [58, 60-62].

Der Altersdurchschnitt dieser TSC-Kohorte betrug  $38,3 \pm 11,5$  Jahre. Dies weicht deutlich von bisherigen Studien ab, lässt sich jedoch durch unterschiedliche Einschlusskriterien erklären. Während viele Studien explizit ein pädiatrisches Patientenkollektiv untersuchten, wurden in unsere Studie nur volljährige Individuen eingeschlossen.

Eine positive LAM-Diagnose hatten 23 TSC-Patienten dieser Kohorte. Davon waren erwartungsgemäß fast alle Betroffenen weiblich. Nur ein LAM-Patient war männlich. Das widerspiegelt Erkenntnisse vorheriger Studien, dass LAM bei Männern nur in Einzelfällen beschrieben wird [12, 16]. Der Anteil der LAM-Patientinnen an allen TSC-Patientinnen betrug 44,0 % und liegt nahe dem Rahmen der Prävalenzangaben der wissenschaftlichen Referenzliteratur [16, 87].

Mit 77 Betroffenen beträgt die errechnete AML-Prävalenz in dieser Studiengruppe 86,5 %, auch diese Angabe spiegelt die Häufigkeitsangaben anderer Studien [12, 16, 59-61].

Ein positiver genetischer Status fand sich bei 21 Patienten. Der prozentuale Anteil von 23,6 % ist deutlich niedriger als in genetischen Studien nachgewiesene Mutationsraten bis circa 85 % für die konventionellen Methoden, die bei diesen Patienten angewandt wurden [108, 109, 118]. Die deutliche Diskrepanz ergibt sich aus den Rahmenbedingungen dieser Studie, deren Daten

weitgehend im klinischen Alltag erhoben wurden: Da die TSC-Diagnose weiterhin hauptsächlich klinisch gestellt wird, werden oft keine genetischen Untersuchungen angeordnet. Insgesamt 58 TSC-Patienten unserer Kohorten hatten daher keinen humangenetischen Befund. Um diese fehlenden Befunde korrigiert, hatten 67,7 % der TSC-Patienten Mutationen oder Deletionen entweder im TSC1- oder TSC2-Gen. Dieser bereinigte Wert bewegt sich wieder näher an den Literaturangaben.

### **4.1.2 CT-Populationen**

Die CT-Populationen unterscheiden sich in ihren Geschlechtsverteilungen. Sowohl in der CT-Gesamtpopulation als auch in den Gruppen CT-Kopf und CT-Abdomen/Becken ist die Verteilung von Mann zu Frau etwa 1:2. In der Gruppe CT-Thorax dagegen 20 % Männer zu 80 % Frauen. Dieser Unterschied lässt sich wieder durch die CT-Diagnostik bei LAM-Diagnosestellung erklären. Da fast ausschließlich Frauen von LAM betroffen sind, erhalten sie häufiger als Männer einen CT-Thorax [123].

### **4.1.3 MRT-Populationen**

Wie in den CT-Populationen gibt es in den MRT-Populationen geschlechtliche Ungleichgewichte. Auch hier beträgt die Mann-Frau-Verteilung circa 1:2. In der Kontrollgruppe sogar circa 20 % zu 80 %. Diese Ungleichverteilung lässt sich insgesamt durch das häufigere Vorkommen von AML bei Frauen, sowohl bei spontanen AML als auch bei TSC-Patienten, erklären [58, 60-62].

## **4.2 Knöcherne Verkalkungen**

### **4.2.1 Häufigkeit und Verteilung von SBLs**

Die meisten SBLs sahen wir im CT-Thorax (1426), gefolgt von CT-Abdomen (1348) sowie CT-Kopf (665). Auch in Bezug auf die Patientenzahl finden sich im Thoraxbereich die meisten SBLs (47,5 SBLs/Patient), im Abdomenbereich etwas weniger (42,1 SBLs/Patient) und im Schädelbereich am wenigsten (28,9 SBLs/Patient). Auch in den Kontrollpopulationen bleibt diese Reihenfolge erhalten. Die Erklärung dafür ist die deutlich höhere Konchenmasse im Thorax- und Abdomenbereich gegenüber dem Schädelbereich.

Im CT-Kopfbereich sahen wir insgesamt 4 TSC-Patienten ohne SBLs. Von einem dieser Patienten lag nur diese eine Aufnahme vor. Die anderen drei Patienten hatten auch ein CT-Thorax, und zwei



zusätzlich ein CT-Abdomen erhalten. In den anderen Regionen hatten alle 3 Patienten mindestens 5 SBLs. Zusätzlich war die Aufnahmequalität der CT-Kopf-Aufnahmen durchgängig schlechter als diejenigen von Thorax und Abdomen, sodass die Annahme naheliegt, dass bei diesen vier Patienten wahrscheinlich aus Gründen mangelnder Abbildungsqualität keine SBLs detektiert werden konnten.

In dieser Studie sahen wir insgesamt die meisten SBLs in der thorakalen und lumbalen Wirbelsäule und dem Becken, gefolgt von Rippen und Sternum. Die wenigsten Verkalkungen wurden in den kleineren peripheren Knochen detektiert (Femur, Humerus, Scapula, Clavicula). Diese SBL-Verteilung stimmt mit den Ergebnissen von Avila weitgehend überein [45].

Darüber hinaus entdeckten wir weitere Auffälligkeiten in der SBL-Verteilung. Während wir über alle TSC-Patienten hinweg in allen übrigen Brustwirbelkörper (BWK) stets mindestens 45 SBLs detektierten, sahen wir in BWK 2 36 SBLs und in BWK 1 sogar nur 25 SBLs. Auch in den Rippen sahen wir deutliche Verteilungsunterschiede, insbesondere in den Rippen 11 und 12 zeigten sich insgesamt nur 4 Verkalkungen während sich die restlichen 126 SBLs auf die anderen Rippen verteilten. Wahrscheinlichste Ursache ist die Bildlokalisierung dieser Knochen: Sowohl die ersten beiden BWK als auch die letzten beiden Rippenpaare liegen stets am Rand der CT-Thorax-Aufnahme. Dort ist jedoch die Bildqualität häufig schlechter als in zentralen Bildanteilen. Zudem sind sie gelegentlich nur unvollständig abgebildet, sodass insgesamt wahrscheinlich weniger Verkalkungen dort entdeckt wurden. In den Rippenpaaren 5 – 8 entdeckten wir jeweils besonders viele SBLs. Wahrscheinlich wieder bedingt dadurch, dass diese Rippen die anatomisch größten und längsten darstellen. Dieselbe Begründung trifft ebenfalls die Sakralwirbelkörper 4 und 5. Auch hier wurden, wahrscheinlich aufgrund der geringen Knochengröße, besonders wenige SBL gefunden. Zudem sahen wir erwartungsgemäß auch im Becken unterschiedliche SBL-Verteilung. Die meisten Verkalkungen fanden sie hier im Os ilium, dem größten Beckenteil (226 SBLs), gefolgt vom Acetabulum-Bereich (61 SBLs), Os pubis (46 SBLs) und Os ischii (29 SBLs).

Diese zusätzlichen Erkenntnisse der SBL-Verteilung werteten wir nicht statistisch aus, da es zum einen zu einer deutlichen Aufspaltung und damit Reduktion der SBL-Zahlen gekommen wäre mit folglich fragwürdiger statistischer Signifikanz und es zum anderen keine weiteren praktikablen Anweisungen für eine optimierte SBL-Suchstrategie generiert hätte.

### 4.2.2 Alter und Geschlecht

Durchschnittsalter und Altersrange sind sowohl im Studienkollektiv als auch in den CT-Populationen nahezu gleich. Wird nun der Einfluss des Alters auf die SBL-Anzahl und -Durchmesser analysiert, ergeben sich kaum Hinweise auf einen relevanten Zusammenhang. In den ANOVAs aller drei CT-Regionen zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Alters auf die SBL-Anzahlen oder auf deren Verteilung auf die Knochenregionen. Dasselbe gilt für die direkte Korrelation mittels Kendalls-  $\tau_b$ , die erwartungsgemäß keine Korrelation zwischen SBL-Anzahl und Alter errechnete. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen früherer Studien [45].

Im CT-Thorax zeigte sich jedoch eine hochsignifikante, mittelstarke Korrelation von Alter und SBL-Durchmesser ( $\tau_b = -0,4180$ ,  $p = 0,0012$ ; CT-Anhang 7). Gemäß diesen Zusammenhänge seien damit die SBL-Durchmesser bei jüngeren Patienten im Schnitt größer als bei älteren. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Beobachtung, dass SBLs bei jüngeren Individuen eine messbare Stoffwechselaktivität zeigen, die auf eine altersabhängige Dynamik hinweist [42, 43, 50], welche einen möglichen Einfluss auf die Größe der SBLs haben kann. Dieser Zusammenhang wurde jedoch sowohl im CT-Schädel als auch im CT-Abdomen/Becken nicht beobachtet. Da für Schädel und Abdomen nicht einmal ein statistischer Trend, weder in den ANOVAs noch in Kendalls- $\tau_b$ , erkennbar war, ist die Relevanz dieser Alterskorrelation wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung.

Das Geschlecht der TSC-Patienten hatte keinen statistisch nachweisbaren signifikanten Einfluss auf die SBL-Durchmesser, jedoch auf die SBL-Anzahl. Im CT-Thorax zeigte die ANOVA einen signifikanten Einfluss in mehreren Knochenregionen (CT-Anhang 4). Dieser Einfluss kann jedoch durch das starke geschlechtliche Ungleichgewicht in dieser CT-Region bedingt sein: Von insgesamt 30 TSC-Patienten der Thorax-Gruppe sind nur sechs männlich. Diese geringe Zahl hat wahrscheinlich zu den beobachteten signifikanten Unterschieden geführt. Unterstützt wird diese Erklärung durch die fehlende Signifikanz von Geschlechtsunterschieden in den anderen beiden CT-Regionen.

### 4.2.3 Genetik und LAM-Diagnose

LAM und positiver genetischer Status hatten rechnerisch keinerlei Einfluss, weder auf SBL-Anzahl noch -Durchmesser, weder in der ANOVA- noch in Kendalls- $\tau_b$ -Berechnung. Dies entspricht nicht der Erwartung. Da die schwersten TSC-Verläufe oft bei Patienten mit nachgewiesener pathologischer Mutation auftraten und genetische Analyse ergaben, das TSC2-

Mutationen generell mit schweren Verläufen assoziiert sind [100, 109], wurde vermutet, dass mehr und/oder größere SBLs bei Individuen mit nachgewiesener Mutationen auftreten. Dass dennoch kein Zusammenhang gefunden wurde, liegt wahrscheinlich an der großen Zahl nicht Getesteter. Mehr als zwei Drittel der TSC-Patienten des gesamten Studienkollektivs erhielten keine dokumentierte genetische Diagnostik. Bei insgesamt nur 14 TSC2- und 5 TSC1-Nachweisen würde ein Herausrechnen aller Patienten ohne Befund bzw. ohne eindeutigen Befund jedoch die Fallzahlen so stark reduzieren, dass keine belastbare statistische Aussage mehr getroffen werden kann.

#### 4.2.4 Studien zum Thema

Von zahlreichen Fallberichten abgesehen, gibt es nur wenige Studien, welche Vorkommen und Relevanz von SBLs thematisieren. Die erste Studie zu diesem Thema stammt von Holt und Dickerson aus dem Jahr 1952 [41]. Sie beschrieben bei 43 TSC-Patienten das Vorkommen von knöchernen Verkalkungen, Knochenzysten und periostalen Knochenwucherungen in Röntgenbildern. Da zu diesem Zeitpunkt jedoch weder das vollständige klinische Bild der TSC beschrieben war (erst 1979 durch Manuel R. Gomez [11]) noch CT-Geräte existierten (Entwicklung des CT-Geräts durch Godfrey N. Hounsfield ab 1971 [151, 175]), beschränkt sich der Vergleichswert dieser Studie auf die reine Existenz von SBLs bei TSC-Patienten. Ähnliches gilt für die vereinzelt Studien, die in den 1960er und -70er Jahren folgten [42, 44, 176]. Während Knochenzysten aufgrund dieser Studien zunächst als Minorkriterium Eingang in die Diagnosekriterien der *Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference* von 1998 fanden, wurden sie bei der Aktualisierung dieser Leitlinien 2012 wieder entfernt, da Knochenzysten auch in der Allgemeinbevölkerung oft auftreten [15, 46]. Darüber hinaus entwickeln sich diese Knochenzysten vorzugsweise in kleinen peripheren Knochen, zum Beispiel der Hand und des Fußes, die auf den CT-Regionen dieser Studie nicht abgebildet sind [42, 44, 176]. Knöchernen Verkalkungen und periostale Knochenwucherung wurden bisher noch nicht als Diagnosekriterien in Betracht gezogen. Erst 2010 wurde eine Studie veröffentlicht, die SBLs als diagnoserelevant wieder in den Fokus der wissenschaftlichen Aufmerksamkeit rückte [45].

Avil et al. untersuchen in dieser Studie die Assoziation von SBLs und TSC bei TSC-Patienten mit LAM-Diagnose. Allerdings war die genaue Analyse auf insgesamt 456 SBLs bei 15 Patienten beschränkt und es wurde keine Kontrollgruppe mit gesunden Individuen etabliert [45]. Zudem untersuchten Avil et al. nicht die Schädelregion. Im Gegensatz zu dieser Studie, hatten sie jedoch für alle untersuchten Patienten sowohl ein CT-Thorax als auch ein CT-Abdomen/Becken zur

Analyse zur Verfügung. Unsere Studie kann daher Aussagen über Schädelaufnahmen treffen, kann diese jedoch nicht unmittelbar mit der Thorax- und Abdomenregion vergleichen, da nicht jeder Patient unseres Kollektivs in allen Regionen CT-Aufnahmen hatte (siehe Tabelle 3.1). Dieser Umstand stellt im klinischen Setting jedoch keinen Nachteil dar, da im klinischen Alltag in den meisten Fällen ebenfalls keine CT-Aufnahmen von Schädel, Thorax und Abdomen gleichzeitig zur Verfügung stehen. Damit bewegt sich unsere Studie deutlich näher an den praktischen Rahmenbedingungen klinischer Arbeit. Avil et. al. hatten in ihrem TSC-Kollektiv mehr als 90 % Frauen, während in unserer Studie das Geschlechtsverhältnis ausgeglichener ist. Dies erlaubt uns umfassendere Untersuchungen und Aussagen über den Geschlechtseinfluss auf SBLs. In diesem Punkt bestätigt unsere Studie die Erkenntnisse von Avil, dass kein relevanter geschlechtlicher Einfluss auf knöcherne Verkalkungen besteht. Unsere Studie umfasst mit insgesamt 3439 analysierten SBLs im TSC-Kollektiv sowie dem direkten Vergleich zu einer geschlechts- und altersgematchten Kontrolle mit insgesamt 157 SBLs eine deutlich breitere Datenbasis. Da im Gegensatz zu Avils Studie mit gesunden Individuen verglichen wurde, ist uns damit eine direktere Beurteilung von SBL als Diagnosekriterium gegen die Allgemeinbevölkerung möglich. Zudem konnten wir aufgrund dieser größeren Datenbasis optimierte Suchstrategien für SBLs erarbeiten. Die SBL-reichsten Lokalisationen waren dabei Os parietale, thorakale und abdominale Wirbelsäule, Sternum und Rippen sowie Becken und Femur.

#### **4.2.5 Diagnostischer Wert von SBLs**

Diese Studie zeigte, dass eine zuverlässige Diagnose der TSC im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv durch die Häufigkeit von Knochenverkalkungen in CT-Schädel, CT-Thorax oder CT-Abdomen/Becken möglich ist. Mit entsprechenden Cutoff-Werten für die SBL-Anzahl errechneten sich für die Schädelregion eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 100 %. Ähnlich gute Testkennwerte ergaben sich für die Thorax-Region (Sensitivität: 97 %; Spezifität: 97 %) und für die Region Abdomen/Becken (Sensitivität 94 %; Spezifität 91 %). Die deutlich geringere Sensitivität im CT-Schädel im Vergleich zu den anderen beiden Regionen ist zum einen durch den geringeren Patientenumfang und zum anderen durch vier TSC-Patienten bedingt, die keine einzige SBL im Schädel-CT hatten. Im Gegensatz dazu wiesen im Thorax- und Abdomenraum alle TSC-Patienten wenigstens eine SBL auf. Werden die Verkalkungen von jeweils zwei Regionen kombiniert betrachtet, ergeben sich durchgehend noch bessere Testkennwerte. Insbesondere wenn CT-Thorax und CT-Abdomen/Becken zusammengelegt werden, ergibt sich eine Sensitivität für SBLs von nahezu 100 %. Dies ist fast identisch mit der

100 prozentigen Sensitivität für SBLs in Avils Studie, dort im Vergleich von TSC-Betroffenen mit S-LAM-Patienten [45].

Werden die positiv-prädiktiven Werte für die Cutoff-Werte aller drei Regionen betrachtet, zeigt sich die hohe diagnostische Relevanz von SBLs als Indikator für TSC: Schädel:  $\geq 5$  SBLs PPW = 100 %; Thorax:  $\geq 4$  SBLs PPW = 96,7 %; Abdomen/Becken:  $\geq 5$  SBLs PPW = 90,9 %. Wenn ein Individuum aus unserer Studie mit einem Schädel-CT wenigstens 5 Verkalkungen hatte, war dieses zu 100 % ein TSC-Patient. Auf die Allgemeinheit übertragen: Bei jedem Individuum mit 5 oder mehr SBLs in einem Schädel-CT sollte an eine TSC-Erkrankung gedacht werden. Analoges gilt für Thorax und Abdomen/Becken.

Der diagnostische Wert der SBL-Häufigkeit steigt zusätzlich, im Einklang mit Avils Ergebnissen, durch den fehlenden relevanten Einfluss von Alter und Geschlecht auf die SBL-Anzahl [45]. Die SBL-Anzahl scheint sich unabhängig zu diesen demografischen Faktoren zu verhalten.

#### **4.2.6 Klinische Relevanz von SBLs**

Da das klinische Bild der TSC sehr variabel ist, viele Betroffene zunächst oligo- bis asymptomatisch bleiben und oft kaum eingeschränkt sind in ihrer Lebensqualität, bleiben vielen TSC-Patienten undiagnostiziert, insbesondere im Kindes- und Jugendalter. Oft manifestiert sich die TSC erst im Erwachsenenalter in Form von spezifischen Komplikationen, wie dem Pneumothorax bei LAM-Patientinnen oder der akuten AML-Blutung [23, 177]. Besonders für diese Patienten bieten sich die SBLs als sinnvolle diagnostische Ergänzung an, falls die vorhandenen etablierten Kriterien unzureichend für eine Diagnose sind. Ein Blick zurück auf das Vorkommen der anderen Diagnosekriterien (Tabelle 1.1) bestätigt diese Einschätzung: Mit einer Häufigkeit von 78-97 % nach Knochenregion liegen multiple SBLs im gleichen Rahmen wie hypomelanotische Makulae und kortikale Tubera (beides jeweils circa 90 %). Werden Knochenregionen kombiniert finden sich bei nahezu allen TSC-Patienten SBLs. Außerdem sind SBLs sinnvoll als Index-Befund für undiagnostizierte TSC-Patienten, die aufgrund einer anderen Indikation eine CT-Untersuchung erhielten. Hier kann das Erkennen von SBLs als typisches Merkmal einer TSC zu einer schnelleren und früheren Diagnose beitragen und so gegebenenfalls eine frühere Therapie anstoßen sowie gravierende Komplikationen vermeiden.

Es muss jedoch bedacht werden, dass die genaue Ätiologie der SBLs nicht vollständig geklärt ist. Es wird angenommen, dass sie, ähnlich der ZNS- und Haut-Manifestationen, hamartöse Formationen darstellen. Histopathologisch liegen aktuell jedoch keine ausreichenden

Informationen vor, da Knochenverkalkungen keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen zeigen. Sie bleiben asymptomatisch, zusätzlich sind keine Komplikationen bekannt [42, 43]. Daher ist lediglich aus der Studie von Holt und Dickerson von 1952 das Ergebnis einer SBL-Biopsie bei einem einzigen Patienten bekannt. Die Autoren beschrieben, dass Spongiosa ersetzt wurde durch konzentrische Knochenablagerungen auf vorbestehenden Trabekeln [41]. Um die diagnostische Wertigkeit der SBL weiter zu erhöhen, wäre dementsprechend der zweifelsfreie histologische Nachweis der hamartomatösen Herkunft der SBLs nötig.

Des Weiteren sind differenzialdiagnostische Überlegung wichtig. Diagnostisch sind SBLs bei TSC-Patienten leicht zu detektieren, sie werden im CT-Bild durch deutlich hyperdenses scharf abgegrenztes kompaktes Knochengewebe in der Markhöhle von Knochen repräsentiert. Dennoch besteht die Gefahr sie mit ähnlichen Läsionen zu verwechseln. An erster Stelle stehen hier osteoblastische Metastasen, Mastozytose oder Osteopoikilose [178, 179].

## 4.3 Angiomyolipome

### 4.3.1 SNR und CNR

Sowohl SNR als auch CNR fallen in allen drei Therapiegruppen signifikant unter Everolimustherapie. In der Kontrollgruppe sinken erwartungsgemäß weder SNR noch CNR signifikant. Dieses Ergebnis demonstriert zunächst eindrucksvoll, dass Everolimus einen deutlichen Effekt auf die Gewebzusammensetzung von AML zu haben scheint. Über relative Intensitätswerte in fettsupprimierten MRT-Aufnahmen kann die Verfettung von AML bemessen werden. Werden die Ausgangswerte für SNR und CNR in allen Therapiegruppen und der Kontrolle gegeneinander verglichen, ergibt sich, wie erwartet, kein signifikanter Unterschied. Der Vergleich der CNR-Differenzen zwischen Therapiegruppen und Kontrolle entspricht ebenfalls den Erwartungen: Alle drei CNR-Differenzen der Therapiegruppen sind signifikant größer als diejenige der Kontrolle. Aus statistischer Sicht eignet sich die CNR damit sehr gut für die Beschreibung der AML-Verfettung. Die SNR-Differenzen dagegen unterscheiden sich nur zwischen Therapiegruppe <3 mes ( $7,07 \pm 8,01$ ) und Kontrolle ( $-0,08 \pm 7,60$ ) signifikant. Die niedrigeren Differenzen der anderen beiden Therapiegruppen (3-6 mes:  $4,12 \pm 10,7$ ; 18-24 mes:  $4,64 \pm 8,69$ ) sind dagegen nicht signifikant, wobei für die Gruppe 18-24 mes zumindest ein statistischer Trend besteht ( $p = 0,08$ ). Dieser Unterschied erklärt sich durch die Definitionen von SNR und CNR sowie durch die Bedeutung der Intensitätswerte des Rauschens: Während zur Berechnung der CNR drei Einzelmessung nötig sind (relative Intensität von AML, Muskulatur

und Rauschen), genügen für die Errechnung der SNR zwei Messung (AML und Rauschen). Dadurch ist die SNR prinzipiell anfälliger für Fehlmessungen. Besonders Abweichungen des Rauschens haben auf die SNR starken Einfluss, da der Rauschwert in der SNR-Formel (Formel 2.1) als Divisor auftritt. Im Vergleich zu den anderen Intensitätsmessungen nimmt das Rauschen meistens niedrige Werte zwischen 0 und 10 an. Auch eine Abweichung des Rauschens um wenige Einheiten, zum Beispiel durch Bewegungsartefakte oder Inhomogenitäten der Magnetfelder des MRT-Geräts, kann zu einer Vervielfachung des tatsächlichen Wertes führen. Als alleiniger Divisor übersetzt sich diese Abweichung zu einer starken Veränderung des SNR-Werts insgesamt. Bei der CNR wird dieser Effekt durch die zusätzliche Intensitätsmessung der Muskulatur besser kompensiert. Durch diese höhere Fehleranfälligkeit neigt die SNR zu einer höheren Variabilität als die CNR und ist entsprechend weniger gut als Intensitätsparameter geeignet als die CNR.

### 4.3.2 Fläche

Die Größenreduktion von AML unter mTOR-Inhibitoren ist bereits durch mehrere Studien nachgewiesen [134, 144]. In dieser Arbeit diente der Flächeninhalt von AML als Parameter für die Größenreduktion der AML. In jeder Therapiegruppe ist der Flächeninhalt der AML signifikant abgefallen, in der Kontrolle zeigte sich dagegen keine Reduktion. Im Gegensatz zur SNR und CNR ergab die statistische Auswertung jedoch bereits signifikante Unterschiede in den Flächeninhalten zwischen Therapiegruppen und Kontrolle vor Therapiestart: Die Baseline-Fläche von AML in der Kontrollgruppe ( $1105,66 \pm 1378,37 \text{ mm}^2$ ) ist deutlich kleiner als in den Therapiegruppen (<3 mes:  $2278,23 \pm 1754,43 \text{ mm}^2$ ; 3-6 mes:  $2234,93 \pm 3077,44 \text{ mm}^2$ ; 18-24 mes:  $1908,88 \pm 1747,70 \text{ mm}^2$ ). Für die Gruppen <3 mes und 3-6 mes ist dieser Unterschied signifikant, für die Gruppe 18-24 mes liegt ein deutlicher statistischer Trend vor ( $p = 0,059$ ). Dieser Unterschied ergibt sich aus der Indikationsstellung für eine Everolimustherapie, die sich bei AML hauptsächlich aus deren Größe ergibt. AML mit einem Durchmesser  $\geq 3 \text{ cm}$  sollten mit einem mTOR-Inhibitor behandelt werden [123]. Daher sind die AML in den Therapiegruppen erwartungsgemäß größer als diejenigen in der Kontrolle.

### 4.3.3 Relative Reduktion

Die relativen Reduktionen von SNR und CNR zeigen, dass eine mTOR-Therapie eine frühe und deutliche Transformation von AML hin zu einem größeren Fettanteil auf MRT-Aufnahmen zur Folge hat. Diese Fetttransformation wäre als früher Indikator für eine Therapieantwort unter Everolimus bei TSC-Patienten geeignet. Nach Beginn der mTOR-Therapie, setzten sowohl die

Veränderung der Gewebezusammensetzung als auch diejenige der Größe relativ früh ein. Die Reduktion von AML-Größe und –Fettgewebzusammensetzung ist in den ersten 3 Monaten am stärksten. Zu späteren Zeitpunkten (3-6 Monaten, 18-24 Monaten) sind die weiteren Veränderungen klein und nicht signifikant. Mit durchschnittlich circa 65 % zeigte die CNR den stärksten prozentualen Abfall. In allen Therapiegruppen reduzierte sie sich um mehr als die Hälfte ihres Ausgangswertes. Die SNR dagegen sinkt etwa um 30 %, die Fläche um circa 20 %. Die relativen Veränderungen der Fetttransformation der AML sind damit deutlicher als diejenigen der Größe.

Auffällig ist die hohe relative SNR-Reduktion in der ersten Therapiegruppe <3 mes. Hier fiel die SNR bereits um 38,8 %. Das sind bis zu 13 Prozentpunkten mehr als in den folgenden Therapiegruppen (3-6 mes: 25,6 %; 18-24 mes: 29,1 %). Auch hier besteht die Erklärung in der höheren Fehleranfälligkeit der SNR im Vergleich zur CNR. Da die Gruppe <3 mes den geringsten Patientenumfang der Therapiegruppen aufweist, schlägt zusätzlich diese Anfälligkeit hier am stärksten durch.

Da alle drei Parameter bereits in den ersten drei Monaten nach Therapiestart starke Veränderungen zeigen, lässt sich keine Aussage treffen, ob die Veränderungen der relativen Intensitätswerte oder der AML-Größe zuerst einsetzen. Um diese Frage zu klären, oder ob überhaupt Intensitäts- oder Größenveränderung unterschiedlich früh einsetzen, wäre eine Studie nötig, die den Zeitraum bis zu 3 Monaten nach Therapiestart mit Everolimus weiter aufschlüsselt.

Aufgrund der Stabilität und Stärke der relativen Reduktion der Intensitätswerte wäre die CNR insgesamt besser als die SNR zur Beurteilung der Fetttransformation geeignet.

#### **4.3.4 Everolimustherapie**

Insgesamt 62 TSC-Patienten des Studienkollektivs erhielten während des Studienzeitraums Everolimus. Der Umfang dieser Therapien sowie die Adhärenz der Patienten unterschieden sich jedoch erheblich. Zum einen wurde die Everolimusdosis individuell angepasst. Gründe hierfür waren unerwünschte Arzneimittelwirkungen, insbesondere Infektionen des Respirationstrakts sowie orale Aphten. Zum anderen waren aufgrund dieser UAW häufig Therapiepausen nötig. Nur bei 12 Patienten wurden keine Pausierungen dokumentiert und dauerhaft dieselbe Everolimusdosis eingenommen. Auch die Therapieüberwachung mittels Everolimus-Blutspiegelkontrolle wies Lücken auf: Mehrmals wurden Termine zur Blutabnahme verschoben oder entfiel aufgrund der tagesabhängigen Konstitution der TSC-Patienten. Zusätzlich waren einige Everolimusspiegel



nicht auswertbar: Patienten hatten teilweise ihre Everolimusdosis so eingenommen, dass sehr hohe Spitzenwerte entstanden, die keinen Aufschluss über den langfristig wirksamen Everolimustalspiegel erlaubten. Während der Analyse der Therapieverläufe ergaben sich zudem mehrmals Hinweise, dass einige Patienten ihre Everolimusdosis gar nicht oder nicht in der verordneten Dosis eingenommen hatten.

Aufgrund dieser therapeutischen Unregelmäßigkeiten ergibt sich die Vermutung, dass einige der bisher beschriebenen Unregelmäßigkeiten in den SNR-, CNR- und Flächenreduktion auch auf den Umständen der Everolimustherapie selbst beruhen könnten. Diese Umstände bestärken jedoch die Aussagekraft der analysierten Intensitätsveränderung: Auch unter den alltäglichen, klinisch-therapeutischen Bedingungen im ambulanten Sektor, sind signifikante Effekte messbar.

#### 4.3.5 Einflüsse Alter und Geschlecht

In den Therapiegruppen 3-6 mes und 18-24 mes konnten keinerlei Einflüsse von Alter und Geschlecht, weder auf SNR und CNR noch auf die Flächenentwicklung, gefunden werden. Alle Kendalls- $\tau_b$ -Korrelationskoeffizienten sind in diesen Fällen weder signifikant noch zeigte sich ein statistischer Trend (MRT-Anhang 6). Dasselbe gilt für den Geschlechtseinfluss in der Gruppe <3 mes und auf den Alterseinfluss in der Kontrolle.

Abweichend davon zeigte sich in der Gruppe <3 mes sowohl in der Baseline- als auch in der Follow-up-Gruppe eine mittelstarke Korrelation zwischen Alter und Flächeninhalt (Baseline:  $\tau_b = -0,38$ ;  $p = 0,02$ ; Follow-up:  $\tau_b = -0,36$ ;  $p = 0,02$ ). Dies bedeutet, dass in beiden Fällen bei jüngeren TSC-Patienten im Schnitt die AML-Flächen größer waren als bei älteren. Durch das Bilden der Differenz rechnet sich dieser Effekt heraus, und die Flächendifferenz der Gruppe <3 mes korreliert nicht signifikant mit dem Alter. Da sich zudem diese Beobachtung in keiner anderen Gruppe und in keiner anderen Konstellation wiederholt, hat sie wahrscheinlich keinen relevanten Einfluss.

Eine weitere Abweichung findet sich in der Kontrollgruppe: Die SNR des Follow-ups korreliert dort signifikant mit dem Geschlecht ( $\tau_b = 0,40$ ;  $p = 0,046$ ). Männer haben demnach durchschnittlich eine höhere Ausgangs-SNR als Frauen. Da die Korrelation nur knapp signifikant ist und alle anderen Parameter keine signifikante Geschlechtsabhängigkeit zeigen, ist auch diese Abweichung mit hoher Wahrscheinlichkeit unbedeutend.

#### 4.3.6 Studien zum Thema und klinische Bedeutung

Das wichtigste Ziel in der Therapie von TSC-Patienten mit renale AML ist die Prävention von Blutungen, welche mit schweren Komplikationen für die betroffenen Patienten verbunden ist, und unter Umständen tödlich enden kann [31, 32]. Ein weiteres Ziel ist die Erhaltung der Nierenfunktion. Durch Verdrängung von gesundem Nierenparenchym, ist dies besonders bei großen AML der Fall, wie sie oft bei Patienten mit TSC auftreten [72, 77]. Aktuell ist die Katheterbasierte arterielle Embolisation die Therapie der Wahl bei einer aktiven AML-assoziierten Blutung und als Second-line-Therapie zur Prävention zukünftiger Blutungen [123]. Da AML bei TSC-Patienten meist bilateral vorkommen, sind häufig mehrere therapeutische Embolisationen notwendig, inklusive der damit verbundenen Risiken des Eingriffs. Als Alternative bietet sich die mTOR-Therapie an, deren Effekt für große und kleine AML von mehreren Studien bereits nachgewiesen wurde und mittlerweile für asymptomatische AML über 3 cm als Therapie der Wahl gilt [123, 144]. Es wurde gezeigt, dass die Reduktion der AML-Größe bei Everolimus-Respondern vergleichbar ist zu denjenigen der arteriellen Embolisation [134]. Eine große multizentrische Studie zeigte positive Effekte der Everolimus-Therapie in allen Subgruppen von TSC-Patienten [134]. Jedoch müssen bei mTOR-Inhibitoren stets Komplikationen und unerwünschte Nebeneffekte in die Therapieentscheidung einbezogen werden. Diese Komplikationen umfassen Infektionen, insbesondere des oberen Respirationstrakts, Amenorrhoe, Veränderung im Hormonhaushalt und die Entwicklung von Ovarialzysten [134, 137, 144]. Jeder neue frühe Indikator, der TSC-Patienten identifiziert, die am besten auf mTOR-Therapien reagieren, ist klinisch sehr nützlich um unnötige Therapien mit den erwähnten Nebeneffekten und Komplikationen zu vermeiden.

In der klinischen Routine sind AML die häufigsten beobachteten gutartigen Neoplasien der Nieren [57]. Wie bereits beschreiben, werden Angiomyolipome als Subtyp der perivaskulären Epitheloidzelltumoren (PECom) betrachtet. Bei den meisten Patienten, insbesondere bei TSC-Patienten sind AML aus drei verschiedenen Körpergeweben zusammengesetzt: Reifes Fettgewebe, dysmorphen Blutgefäßen sowie Zellen, die glatter Muskulatur ähneln [69]. Der größte Teil der AML kann konservativ behandelt werden, da sie keine Wachstumstendenz zeigen und asymptomatisch verbleiben. Ein Teil der AML zeigt jedoch Wachstum, bis zu 5 % pro Jahr (2 mm pro Jahr). Besonders AML über 40 mm sind mit spontanen Blutungen assoziiert [78, 180]. Da jedoch die meisten AML dennoch asymptomatisch verbleiben, ist eine regelmäßige bildgebende Kontrolle nötig. Für kleine, asymptomatische AML unter 40 mm ist eine jährliche Kontrolle ausreichend. Für größere Tumoren, auch wenn sie asymptomatischen sind, besteht die Indikation

zu einer mTOR-Therapie [144]. Für die Kontrollen eignen sich mehrere bildgebende Modalitäten. An erste Stelle stehen MRT, CT und Sonografie. Das wichtigste Kennzeichen der AML ist dabei das Vorkommen von Fettanteilen in AML. In der Sonografie erscheinen AML normalerweise als echoreich im Vergleich zum Nierenparenchym. In der klinischen Routine werden AML jedoch am häufigsten in CT-Untersuchungen detektiert. Ein Areal mit Hounsfield-Einheiten um -10 ist hinweisend für Fettgewebe und damit für AML [57].

Studien zur Bildgebung, insbesondere für MRT, sind bei TSC-Patienten selten, denn ohne Vollsedierung ist das Durchführen von MRT-Untersuchung bei TSC-Patienten schwierig, besonders wenn Entwicklungsstörungen bestehen. Zudem haben TSC-Patienten oft einen Vagusnerv-Stimulator implantiert, der für gewöhnlich nicht MRT-geeignet ist. Die am häufigsten angewandten Sequenzarten um Körpergewebe per MRT zu charakterisieren, sind die T1- und T2-gewichteten Sequenzen. Zusätzliche Informationen können mittels Gadolinium-Kontrastmittel-Anwendung erzielt werden. Bei Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion, wie bei TSC-Patienten mit AML oft beobachtet, sollte darauf jedoch verzichtet werden. Zur Detektion von Fettgewebe in AML können verschiedenen MRT-Sequenzen genutzt werden. Die verlässlichste Methode ist die Frequenz-selektierte Fettsuppression [181]. Diese Technik wurde in dieser Studie zur Quantifizierung des Fettanteils in AML genutzt. Diese Art der Suppressionssequenz zeigt generell die Anwesenheit von Fettzellen oder Fettgewebe an. Enthält jedoch ein Voxel fettfreie Gewebe (zum Beispiel Blutgefäße) und Fettzellen, dann wird insgesamt der Fettanteil unterschätzt. Wenn nur geringe Mengen Fett nachgewiesen werden sollen, bietet sich die Chemical-shift-Suppression an [182]. Diese Technik basiert auf der Eigenschaft, dass eine Signalsuppression auch schon dann stattfindet, wenn nur ein einziges Voxel Fett und Wasser zu gleichen Anteilen enthält.

Im MRT zeigen die unterschiedlichen Gewebetypen der AML verschiedenes Signalverhalten in den unterschiedlichen Sequenzen. Fettgewebe ist in T1 und T2 hyperintens, wohingegen es in fettsupprimierten Sequenzen hypointens erscheint. Glatte Muskelzellen sind in T1 und T2 hypointens und zeigen keinen Signalverlust unter Fettsuppression [73, 183]. Flüssigkeiten, Gewebeödeme und langsam fließendes Blut in Mikrogefäßen erscheinen in fettsupprimierten T2-Aufnahmen hyperintens. Daher kann angenommen werden, dass das hyperintense Signal in der fettsupprimierten T2-Wichtung, das bei allen TSC-Patienten unserer Studien in der Baseline-Untersuchung vorkam, die vaskuläre Komponente der AML, mit langsam fließendem Blut in Mikroblutgefäßen, wiedergibt. In der aktuellen Studie wurde ein deutlicher Abfall der CNR von AML in den ersten drei Monaten der Everolimus-Therapie beobachtet. Dieser Signalabfall

reflektiert wahrscheinlich den angestiegenen Fettanteil der AML in Kombination mit der Reduktion des vaskulären Anteils. Die Reduktion der vaskulären Komponente der AML würde zu einer geringeren Durchblutung der AML führen. Dieser Effekt könnte für die Reduktion der AML-Größe in den ersten Monaten der Everolimus-Therapie verantwortlich sein. Diese Studie ist die erste Studie, die über einen solchen frühen Effekt der mTOR-Therapie berichtet. Diese Beobachtung deckt sich mit den Erkenntnissen früherer Studien, dass Everolimus antiangiogene Eigenschaften besitzt. Es wird angenommen, dass mTOR eine bedeutende Rolle bei der Tumervaskularisierung spielt, da es Teil der Phosphatidylinositol-3-Kinase/Akt/mTOR-Signalkaskade ist, welche Angiogenese in Tumorgewebe bewirkt [113, 184]. Diese Annahme wird von mehreren Studien unterstützt, die aufzeigen, dass Blutparameter der Tumervaskularisierung während einer mTOR-Therapie abfallen. In einer veröffentlichten Studie wurde zum Beispiel ein signifikanter Abfall von VEGF-D und Kollagen-Typ-4 während mTOR-Inhibition beobachtet [134, 184]. Die deutliche Reduktion dieser Marker weist auf den Therapieeffekt von mTOR-Inhibitoren auf die Vaskularisierung von Angiomyolipomen hin [134, 135].

Insgesamt kann dadurch die Annahme getroffen werden, dass die gemessenen Veränderungen der Gewebeszusammensetzung von AML auf ein verringertes Risiko einer akuten renalen Hämorrhagie hinweisen.

#### **4.4 Limitationen der Studie**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde gezeigt, dass die Anzahl und Verteilung von SBLs sowie die Reaktion von AML auf Everolimus in keinem relevanten Zusammenhang mit dem Alter stehen. Es wurden jedoch, insbesondere aufgrund der erhöhten Strahlenbelastung bei CT-Aufnahmen, nur volljährige Patienten eingeschlossen. Da viele Studien die Annahme stützen, dass in jungen Jahren Vorkommen und Dynamik von SBLs und AML teilweise stark von der Präsentation im Erwachsenenalter abweichen, können die Erkenntnisse dieser Arbeit nicht unmittelbar auf Jugendliche, Kinder oder gar Neugeborene übertragen werden.

Sowohl für SBLs als auch für AML fehlen jeweils histologische Bestätigungen. Bei den knöchernen Verkalkungen liegt die Erklärung in der fehlenden Symptomatik. Aus klinischer und ethischer Sicht ist bei fehlenden Symptomen und fehlenden gravierenden Folgeerscheinungen das Komplikationsrisiko einer invasiven Knochenbiopsie unverhältnismäßig hoch. Im Rahmen einer Nierenbiopsie bei AML ist das Komplikationsrisiko noch höher: Da bei große AML bereits ohne

invasive Eingriffe eine erhöhte Neigung zu Spontanblutungen bekannt ist, könnte eine Punktion massive bis letale Hämorrhagien verursachen.

Ganzkörper-CTs waren, im Rahmen des klinischen Settings dieser Studie und aufgrund der erhöhten Strahlenbelastung, als nicht notwendigen Zusatzuntersuchungen nicht bei allen Patienten vorhanden.

## 4.5 Schlussfolgerungen

Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl an SBLs sowohl im CT-Schädel als auch im CT-Thorax und CT-Abdomen/Becken als unabhängiges Diagnosekriterium für TSC eignungs-fähig ist. Auch im klinischen Setting ergeben sich für alle drei CT-Region unter gegebenen Cutoff-Werten sehr gute bis exzellente Testparameter. Für jede Region konnte zudem eine optimierte SBL-Suchstrategie evaluiert werden: Für CT-Aufnahmen des Schädels sollte der Suchfokus in erster Linie auf den Ossa parietalia und in zweiter Linie auf dem Os frontale liegen. Im CT-Thorax sollte die Suche von der Brustwirbelsäule ausgehen und über Rippen und Sternum fortgesetzt werden. Im CT-Abdomen/Becken schließlich sollte die Suche in der Lendenwirbelsäule und im Becken starten. Darüber hinaus sind SBLs als Diagnosekriterium besonders wertvoll, da sie keinen relevanten Einflüssen, weder von Alter und Geschlecht noch von genetischem Status und LAM-Diagnose, unterliegen. Vor allem bisher undiagnostizierte TSC-Patienten können im Rahmen von CT-Untersuchungen aus anderen Indikationen entdeckt und einer weiteren Abklärung zugeführt werden.

In dieser Studie konnte anhand von relativen Intensitätswerten nachgewiesen werden, dass der Fettgehalt von AML unter Everolimustherapie steigt. Besonders die CNR ist als zusätzliche Methode geeignet um die morphologischen Veränderung eines AMLs unter Therapie zu beurteilen. Aufgrund der aufwendigeren Messung und der schlechteren wissenschaftlichen Etablierung, sollte dieses Instrument nur den Fällen vorbehalten sein, bei denen keine aussagekräftige Reduktion der AML-Größe auftritt. Insgesamt ist die Veränderung der Intensitätsparameter deutlicher als diejenige der Fläche, jedoch konnte keine Aussage getroffen werden, ob die AML-Größe oder die AML-Gewebezusammensetzung schneller auf eine Everolimustherapie reagiert. Relevante Einflüsse von Alter und Geschlecht auf AML unter Everolimustherapie sind unwahrscheinlich.

## 5 Ausblick

Um die Unabhängigkeit der SBL-Parameter von Alter, Geschlecht und insbesondere positivem genetischen Status auf eine bessere empirische Basis zu stellen, bietet es sich an, unsere Studie auf größere Patientenkollektive auszuweiten. Auf diese Weise wird es eventuell möglich komplett parametrische Verfahren anzuwenden, die eine höhere Teststärke besitzen. Das gleiche gilt für den MRT-Parameter der SNR, bei dem größere Stichproben und parametrische Verfahren möglicherweise deutlichere und dann auch signifikante Unterschiede zu Kontrollgruppen aufzeigen. Aufgrund der geringen Prävalenz der TSC könnte jedoch nur eine große multizentrische Studie für hinreichend große Stichprobenumfänge sorgen.

Da SBLs keine klinischen Auswirkungen entwickeln, müssten deren Häufigkeit und Verteilung zusätzlich mittels Prävalenzstudien in der Allgemeinbevölkerung wissenschaftlich aufgearbeitet werden. Zur Validierung der Ergebnisse sollten weitere CT- und MRT-Geräte und weitere Aufnahmemodalitäten untersucht und bewertet werden. Insbesondere die Erweiterung auf fettsupprimierte T1-Wichtungen und ein Vergleich verschiedener Fettsättigungstechniken in der T2-Wichtung, wie die chemical-shift Methode, sind von Interesse. Zwar basiert diese Studie auf Daten, die im klinischen Alltag erhoben wurden, jedoch sollten trotzdem Untersuchungen folgen, welche die praktische Anwendbarkeit der neue Biomarker und Indikatoren (SBL-Anzahl, AML-CNR) reevaluieren.

Von besonderem Interesse wären zudem MRT-Studien, die Signalveränderung im Vergleich zu AML-Größenveränderung untersuchen, die im Zeitraum der ersten beiden Monate nach Therapiestart mit Everolimus liegen. So könnten die Fragen nach dem zeitlichen Zusammenhang von AML-Verfettung und Größenreduktion beantwortet werden. Außerdem wären Studien unter Einschluss von Kindern und Jugendlichen sinnvoll, um diese Dynamik auch im Entstehungsprozess von AML zu beschreiben. Weitere Informationen können in diesem Zusammenhang unter Anwendung von MRT-Kontrastmittel gewonnen werden, um detailliertere Kenntnisse über das Verhalten des vaskulären Anteils von AML zu erhalten.

Schließlich wäre die Bestätigung der hier vorgestellten Ergebnisse, sowohl für SBLs als auch für AML, durch histologische Analysen von hohem Wert. Die bereits diskutierten Hindernisse für histologische Untersuchungen von SBLs und AML würden jedoch besondere Studiendesigns erfordern. Zum Beispiel wären postmortale histologische Studien von SBLs möglich und Untersuchung von AML gegebenenfalls im Rahmen von Nephrektomien.

## Anhang

## CT-Anhang 1: Deskriptive Statistik CT-Schädel

Knochenregion	Gruppe	Fälle			Basisdaten								Shapiro-Wilk	
		Gültig	Fehlend	G	Mittelwert	Std-Ab	Std-F d.M.	Median	Min	Max	A	E	Statistik	p-Wert
<b>SBL-Anzahl</b>														
Gesamt	TSC	23 (100,0)	0 (0,0)	23	28,9130	38,2479	7,9752	15	0	172	0	1	0,7094***	<0,0001
	Kontrolle	23 (100,0)	0 (0,0)	23	0,8696	1,2542	0,2615	0	0	4	3	0	0,7067***	<0,0001
Ossa parietalia	TSC	23 (100,0)	0 (0,0)	23	20,3043	29,3667	6,1234	10	0	132	0	1	0,6856***	<0,0001
	Kontrolle	23 (100,0)	0 (0,0)	23	0,2174	0,4217	0,0879	0	0	1	3	1	0,5122***	<0,0001
Os frontale	TSC	23 (100,0)	0 (0,0)	23	7,0435	8,9264	1,8613	4	0	36	2	0	0,7560***	<0,0001
	Kontrolle	23 (100,0)	0 (0,0)	23	0,4783	1,0388	0,2166	0	0	4	0	2	0,5322***	<0,0001
Os occipitale	TSC	23 (100,0)	0 (0,0)	23	1,2609	2,3783	0,4959	1	0	11	2	1	0,5534***	<0,0001
	Kontrolle	23 (100,0)	0 (0,0)	23	0,1739	0,4910	0,1024	0	0	2	0	3	0,4116***	<0,0001
<b>SBL-Durchmesser</b>														
Gesamt	TSC	19 (82,6)	4 (17,4)	23	5,0032	1,8184	0,4172	4,5618	1,5500	9,3070	3	1	0,9030	0,0552
	Kontrolle	11 (47,8)	12 (52,2)	23	2,7136	0,8505	0,2564	2,4000	1,8000	4,4000	1	0	0,8649	0,0666
Ossa parietalia	TSC	18 (78,3)	5 (21,7)	23	4,6617	1,7144	0,4041	4,2703	2,4000	9,4417	2	1	0,8325**	0,0045
	Kontrolle	5 (21,7)	18 (78,3)	23	2,7000	0,9301	0,4159	2,5000	1,8000	4,1000	0	0	0,9304	0,5988
Os frontale	TSC	18 (78,3)	5 (21,7)	23	6,4639	2,9845	0,7034	6,3458	3,0889	16,2000	0	1	0,8026**	0,0017
	Kontrolle	6 (26,1)	17 (73,9)	23	2,5014	1,0561	0,4312	2,2875	1,3000	4,4000	1	0	0,9129	0,4559
Os occipitale	TSC	12 (52,2)	11 (47,8)	23	4,9723	2,9062	0,8390	4,6250	0,7000	9,7000	0	0	0,9389	0,4838
	Kontrolle	3 (13,0)	20 (87,0)	23	2,7333	0,2082	0,1202	2,8000	2,5000	2,9000	0	0	0,9231	0,4633

A: Ausreißer. CT: Computertomografie. E: Extremwerte. G: Gesamt. Max: Maximum. Min: Minimum. Std.-Ab.: Standardabweichung. Std.-F. d. M.: Standardfehler des Mittelwerts. SBL: Sclerotic bone lesion. TSC: Tuberos sclerosi complex.

\*\* Prüfgröße hoch signifikant mit  $p < 0,01$

\*\*\* Prüfgröße höchst signifikant mit  $p < 0,001$

CT-Anhang 2: Deskriptive Statistik CT-Thorax

Knochenregion	Gruppe	Fälle			Basisdaten								Shapiro-Wilk	
		Gültig	Fehlend	G	Mittelwert	Std-Ab	Std.-F. d. M.	Median	Min	Max	A	E	Statistik	p-Wert
<b>SBL-Anzahl</b>														
Gesamt	TSC	30 (100,0)	0 (0,0)	30	47,5333	49,4011	9,0194	30	1	207	1	1	0,7968***	0,0001
	Kontrolle	30 (100,0)	0 (0,0)	30	1,6667	1,3218	0,2413	1	0	5	0	0	0,8578***	0,0009
BWS-Gesamt	TSC	30 (100,0)	0 (0,0)	30	37,6000	40,0255	7,3076	25	0	162	2	0	0,7800***	<0,0001
	Kontrolle	30 (100,0)	0 (0,0)	30	0,5000	0,9002	0,1644	0	0	4	1	0	0,6129***	<0,0001
BWS-VWA	TSC	30 (100,0)	0 (0,0)	30	19,1667	28,0333	5,1182	12	0	127	0	2	0,6157***	<0,0001
	Kontrolle	30 (100,0)	0 (0,0)	30	0,3667	0,6687	0,1221	0	0	2	0	0	0,5919***	<0,0001
BWS-HWA	TSC	30 (100,0)	0 (0,0)	30	18,4333	16,4939	3,0114	17	0	65	1	0	0,8984**	0,0077
	Kontrolle	30 (100,0)	0 (0,0)	30	0,1333	0,4342	0,0793	0	0	2	1	2	0,3505***	<0,0001
Sternum	TSC	30 (100,0)	0 (0,0)	30	3,5333	5,3093	0,9693	1	0	25	0	1	0,6911***	<0,0001
	Kontrolle	30 (100,0)	0 (0,0)	30	0,1667	0,3790	0,0692	0	0	1	2	2	0,4522***	<0,0001
Rippen	TSC	30 (100,0)	0 (0,0)	30	4,0000	6,3082	1,1517	1	0	28	1	1	0,6826***	<0,0001
	Kontrolle	30 (100,0)	0 (0,0)	30	0,3333	0,6065	0,1107	0	0	2	0	0	0,5952***	<0,0001
Scapula	TSC	30 (100,0)	0 (0,0)	30	1,1000	1,6263	0,2969	0	0	6	1	0	0,7250***	<0,0001
	Kontrolle	30 (100,0)	0 (0,0)	30	0,2667	0,4498	0,0821	0	0	1	0	0	0,5540***	<0,0001
Clavicula	TSC	30 (100,0)	0 (0,0)	30	0,5000	0,6823	0,1246	0	0	2	0	0	0,7056***	<0,0001
	Kontrolle	30 (100,0)	0 (0,0)	30	0,1333	0,4342	0,0793	0	0	2	0	2	0,3505***	<0,0001
Humerus	TSC	30 (100,0)	0 (0,0)	30	0,8000	1,2149	0,2218	0	0	5	1	1	0,6822***	<0,0001
	Kontrolle	30 (100,0)	0 (0,0)	30	0,2667	0,4498	0,0821	0	0	1	0	0	0,5540***	<0,0001
<b>SBL-Durchmesser</b>														
Gesamt	TSC	30 (100,0)	0 (0,0)	30	5,3063	1,9279	0,3520	4,7808	2,5000	9,7857	0	0	0,9452	0,1257
	Kontrolle	24 (80,0)	6 (20,0)	30	2,3419	0,8531	0,1741	2,6750	0,8000	4,1333	0	0	0,9550	0,3460
BWS-Gesamt	TSC	29 (97,7)	1 (3,3)	30	5,6295	2,0661	0,3837	5,0738	2,4500	10,1833	1	0	0,9518	0,2033
	Kontrolle	10 (33,3)	20 (66,7)	30	2,1900	1,1979	0,3788	1,6500	1,0000	4,8500	0	0	0,8541	0,0649
BWS-VWA	TSC	28 (93,3)	2 (6,7)	30	3,7718	2,9487	0,5573	3,1267	1,9000	18,3000	0	1	0,4161***	0,0000
	Kontrolle	8 (26,7)	22 (73,3)	30	1,9938	1,3176	0,4658	1,6000	1,0000	4,8500	1	0	0,7583*	0,0101
BWS-HWA	TSC	29 (97,7)	1 (3,3)	30	7,3284	2,5240	0,4687	7,4091	1,4000	12,4650	1	0	0,9911	0,9959
	Kontrolle	3 (10,0)	27 (90,0)	30	2,5000	0,7000	0,4041	2,2000	2,0000	3,3000	0	0	0,8622	0,2738
Sternum	TSC	19 (63,3)	11 (36,7)	30	3,0202	1,2691	0,2911	2,8222	1,3000	6,3500	1	0	0,9201	0,1136
	Kontrolle	5 (16,7)	25 (83,3)	30	2,1000	1,2227	0,5468	2,3000	0,7000	3,5000	0	0	0,9186	0,5207
Rippen	TSC	17 (56,7)	13 (43,3)	30	4,8035	2,1223	0,5147	4,1500	2,1667	10,3091	1	0	0,9095	0,0982
	Kontrolle	8 (26,7)	22 (73,3)	30	2,0875	0,8114	0,2869	1,8000	1,0000	3,3000	0	0	0,9196	0,4268
Scapula	TSC	14 (46,7)	16 (53,3)	30	3,5794	1,2548	0,3354	3,4500	1,6000	5,7500	0	0	0,9563	0,6621
	Kontrolle	8 (26,7)	22 (73,3)	30	2,4125	1,4417	0,5097	2,1500	0,7000	4,9000	0	0	0,9498	0,7089
Clavicula	TSC	12 (40,0)	18 (60,0)	30	4,8833	2,0555	0,5934	4,0000	2,9000	9,5000	0	0	0,8560*	0,0436
	Kontrolle	3 (10,0)	27 (90,0)	30	2,9000	0,2646	0,1528	2,8000	2,7000	3,2000	0	0	0,8929	0,3631
Humerus	TSC	14 (46,7)	16 (53,3)	30	3,1875	1,3045	0,3486	1,6000	1,6000	5,7000	0	0	0,9204	0,2226
	Kontrolle	8 (26,7)	22 (73,3)	30	1,9625	0,7745	0,2738	2,0000	0,8000	2,8000	0	0	0,8989	0,2823

A: Ausreißer. BWS: Brustwirbelsäule. CT: Computertomografie. E: Extremwerte. G: Gesamt. HWA: Hinterer Wirbelabschnitt. Max: Maximum. Min: Minimum. SBL: Sclerotic bone lesion. Std.-Ab.: Standardabweichung. Std.-F. d. M.: Standardfehler des Mittelwerts. TSC: Tuberos sclerosi complex. VWA: Vorderer Wirbelabschnitt.

\* Prüfgröße signifikant mit  $p < 0,05$

\*\* Prüfgröße hoch signifikant mit  $p < 0,01$

\*\*\* Prüfgröße höchst signifikant mit  $p < 0,001$



CT-Anhang 3: Deskriptive Statistik CT-Abdomen/Becken

Knochenregion	Gruppe	Fälle			Basisdaten								Shapiro-Wilk	
		Gültig	Fehlend	G	Mittelwert	Std.-Ab.	Std.-F. d. M.	Median	Min	Max	A	E	Statistik	p-Wert
<b>SBL-Anzahl</b>														
Gesamt	TSC	32 (100,0)	0 (0,0)	32	42,1250	34,5746	6,1120	36	2	164	2	1	0,8605***	0,0007
	Kontrolle	32 (100,0)	0 (0,0)	32	2,7188	1,6893	0,2986	2	1	8	1	2	0,8000***	<0,0001
LWS-Gesamt	TSC	32 (100,0)	0 (0,0)	32	20,4063	18,1639	3,2110	16	0	86	2	1	0,8385***	0,0002
	Kontrolle	32 (100,0)	0 (0,0)	32	0,3438	0,7453	0,1317	0	0	3	2	2	0,5344***	<0,0001
LWS-VWA	TSC	32 (100,0)	0 (0,0)	32	14,0000	14,7211	2,6023	11	0	73	0	1	0,7728***	<0,0001
	Kontrolle	32 (100,0)	0 (0,0)	32	0,2500	0,6222	0,1100	0	0	2	1	3	0,4454***	<0,0001
LWS-HWA	TSC	32 (100,0)	0 (0,0)	32	6,4063	5,6389	0,9968	5	0	22	0	2	0,9003**	0,0063
	Kontrolle	32 (100,0)	0 (0,0)	32	0,0938	0,2961	0,0524	0	0	1	0	0	0,3340***	<0,0001
SWS-Gesamt	TSC	32 (100,0)	0 (0,0)	32	8,4688	8,5873	1,5180	5	0	37	0	1	0,8528***	0,0005
	Kontrolle	32 (100,0)	0 (0,0)	32	0,1563	0,3689	0,0652	0	0	1	2	2	0,4378***	<0,0001
SWS-VWA	TSC	32 (100,0)	0 (0,0)	32	3,7500	4,7178	0,8340	3	0	18	2	0	0,7924***	<0,0001
	Kontrolle	32 (100,0)	0 (0,0)	32	0,0313	0,1768	0,0313	0	0	1	0	1	0,1718***	<0,0001
SWS-HWA	TSC	32 (100,0)	0 (0,0)	32	4,7188	5,2007	0,9194	3	0	23	1	0	0,8196***	0,0001
	Kontrolle	32 (100,0)	0 (0,0)	32	0,1250	0,3360	0,0594	0	0	1	0	4	0,3906***	<0,0001
Becken	TSC	32 (100,0)	0 (0,0)	32	11,3125	10,5569	1,8662	8	0	40	2	0	0,8333***	0,0002
	Kontrolle	32 (100,0)	0 (0,0)	32	1,5000	1,4591	0,2579	1	0	6	2	1	0,8179***	0,0001
Femur	TSC	32 (100,0)	0 (0,0)	32	1,9375	2,9723	0,5254	1	0	14	0	2	0,6332***	<0,0001
	Kontrolle	32 (100,0)	0 (0,0)	32	0,7188	0,7719	0,1364	1	0	2	0	0	0,7729***	<0,0001
<b>SBL-Durchmesser</b>														
Gesamt	TSC	32 (100,0)	0 (0,0)	32	5,5759	1,9148	0,3385	5,3397	1,2000	10,1067	1	0	0,9810	0,8270
	Kontrolle	32 (100,0)	0 (0,0)	32	3,0582	1,2609	0,2229	2,7000	1,1000	7,2000	2	0	0,8774**	0,0017
LWS-Gesamt	TSC	31 (96,9)	1 (3,1)	32	5,5279	2,0163	0,3621	5,5143	1,2000	11,1000	1	0	0,9693	0,4993
	Kontrolle	7 (21,9)	25 (78,1)	32	3,4857	2,0416	0,7716	3,0000	2,2000	8,0000	0	1	0,6546**	0,0012
LWS-VWA	TSC	31 (96,9)	1 (3,1)	32	4,3464	1,9207	0,3450	3,9500	1,2000	11,1000	1	0	0,9069*	0,0107
	Kontrolle	5 (15,6)	27 (84,4)	32	2,7200	0,5167	0,2311	2,6000	2,2000	3,4000	0	0	0,9189	0,5229
LWS-HWA	TSC	28 (87,5)	4 (12,5)	32	7,6943	2,9892	0,5649	7,4886	2,4500	13,6625	1	0	0,9595	0,3387
	Kontrolle	3 (9,4)	29 (90,6)	32	4,3333	3,2146	1,8559	3,0000	2,0000	8,0000	0	0	0,8710	0,2983
SWS-Gesamt	TSC	27 (84,4)	5 (25,6)	32	7,3455	4,0607	0,7815	5,8714	2,9000	19,1200	2	0	0,8158***	0,0003
	Kontrolle	5 (15,6)	27 (84,4)	32	3,0400	2,1256	0,9506	1,7000	1,6000	6,5000	0	0	0,7738*	0,0487
SWS-VWA	TSC	21 (65,6)	11 (34,4)	32	6,0279	5,4576	1,1909	4,4500	3,0667	29,0000	1	0	0,4561***	<0,0001
	Kontrolle	1 (3,1)	31 (96,9)	32										
SWS-HWA	TSC	25 (78,1)	7 (21,9)	32	8,4597	3,9983	0,7997	7,7429	2,9000	18,6000	1	0	0,9255	0,0683
	Kontrolle	4 (2,5)	28 (87,5)	32	3,3750	2,2969	1,1485	2,7000	1,6000	6,5000	0	0	0,8651	0,2788
Becken	TSC	29 (90,6)	3 (9,4)	32	5,5203	2,1397	0,3973	4,7250	2,3000	10,0225	0	0	0,9289	0,0516
	Kontrolle	25 (78,1)	7 (21,9)	32	3,6857	2,1102	0,4220	3,0000	1,1000	10,7000	0	2	0,7563***	<0,0001
Femur	TSC	21 (65,6)	11 (34,4)	32	3,5950	0,9851	0,2150	3,7000	2,0000	6,1500	0	0	0,9484	0,3178
	Kontrolle	17 (53,1)	15 (46,9)	32	2,2059	0,8021	0,1945	2,2000	1,1000	4,1000	1	0	0,9441	0,3703

A: Ausreißer. CT: Computertomografie. E: Extremwerte. G: Gesamt. HWA: Hinterer Wirbelabschnitt. LWS: Lendenwirbelsäule. Max: Maximum. Min: Minimum. SBL: Sclerotic bone lesion. Std.-Ab.: Standardabweichung. Std.-F. d. M.: Standardfehler des Mittelwerts. SWS: Sakralwirbelsäule. TSC: Tuberos sclerosi complex. VWA: Vorderer Wirbelabschnitt.

\* Prüfgröße signifikant mit  $p < 0,05$

\*\* Prüfgröße hoch signifikant mit  $p < 0,01$

\*\*\* Prüfgröße höchst signifikant mit  $p < 0,001$

## CT-Anhang 4: ANOVA 1 – SBL-Anzahl – Vergleiche TSC-Gruppe gegen Kontrolle

Knochenregion	Messwiederholung	Levene-Test		Haupteffekte		Subanalyse		Kovariatenkontrolle							
				TSC gegen Kontrolle		Parameterschätzung		Alter		Geschlecht		LAM		Genetik	
		F	p-Wert	F	p-Wert	Rk B	p-Wert	F	p-Wert	F/Rk B	p-Wert	F	p-Wert	F	p-Wert
CT-Schädel															
Schädel - Gesamt	nein	8,3146**	0,0061	8,1297**	0,0069			0,0608	0,8065	1,6131	0,2114	0,7787	0,3828	0,3743	0,5441
Schädel - Gesamt	ja			7,8216**	0,0079			0,0556	0,8147	1,6787	0,2025	0,8055	0,3748	0,3525	0,5560
Ossa parietalia	ja	6,6943*	0,0131			20,4595**	0,0071								
Os frontale	ja	12,5949***	0,0009			6,0846*	0,0112								
Os occipitale	ja	7,9984**	0,0070			0,1313	0,8143								
CT-Thorax															
Thorax - Gesamt	nein	14,4274***	0,0004	12,5087***	0,0008			0,6072	0,4392	5,0829*	0,0282	0,0170	0,8967	1,8986	0,1739
Thorax - Gesamt	ja			11,5986**	0,0013			0,4573	0,5018	4,6092*	0,0363	0,0605	0,8067	2,3167	0,1338
BWS-Gesamt	ja	15,1752***	0,0003			29,2741**	0,0021			19,7798*	0,0498				
BWS-VWA	ja	9,2436**	0,0035			16,0549*	0,0159			10,0827	0,1563				
BWS-HWA	ja	29,5721***	<0,0001			13,2192***	0,0006			9,6972*	0,0177				
Sternum	ja	19,6115***	<0,0001			3,5784**	0,0055			1,1314	0,4045				
Rippen	ja	10,8648**	0,0017			4,5974**	0,0011			4,1495**	0,0060				
Scapula	ja	8,7983**	0,0044			0,7366*	0,0441			1,3446**	0,0011				
Clavicula	ja	19,1883***	0,0001			0,4078*	0,0106			0,8161***	<0,0001				
Humerus	ja	5,4432*	0,0231			0,6454*	0,0384			-0,0017	0,9959				
CT-Abdomen															
Abdomen - Gesamt	nein	21,5956***	<0,0001	30,7853***	<0,0001			0,3572	0,5524	2,3691	0,1292	0,7559	0,3882	0,6218	0,4336
Abdomen - Gesamt	ja			30,1937***	<0,0001			0,2870	0,5942	2,1932	0,1440	0,4643	0,4984	0,6386	0,4275
LWS-Gesamt	ja	24,5094***	<0,0001			18,4459***	<0,0001								
LWS-VWA	ja	18,7102***	0,0001			13,7524***	<0,0001								
LWS-HWA	ja	17,7461***	0,0001			4,6935***	<0,0001								
SWS-Gesamt	ja	36,7938***	<0,0001			9,4229***	<0,0001								
SWS-VWA	ja	37,4176***	<0,0001			4,7569***	<0,0001								
SWS-HWA	ja	24,4375***	<0,0001			4,6661***	0,0001								
Becken	ja	30,2819***	<0,0001			10,6493***	<0,0001								
Femur	ja	4,2335*	0,0438			1,7502**	0,0038								

ANOVA: *Analysis of variance*. BWS: Brustwirbelsäule. CT: Computertomografie. F: F-Wert. HWA: Hinterer Wirbelabschnitt. LAM: Lymphangioliomyomatosis. LWS: Lendenwirbelsäule. Rk B: Regressionskoeffizient B. SBL: *Sclerotic bone lesion*. SWS: Sakralwirbelsäule. TSC: *Tuberous sclerosis complex*. VWA: Vorderer Wirbelabschnitt.

\* Prüfgröße signifikant mit  $p < 0,05$

\*\* Prüfgröße hoch signifikant mit  $p < 0,01$

\*\*\* Prüfgröße höchst signifikant mit  $p < 0,001$

## CT-Anhang 5: ANOVA 2 – SBL-Anzahl – Vergleiche innerhalb der TSC-Gruppe

Mauchly-Test auf Sphärizität			Haupteffekt				Subanalyse			
Mauchly-W	p-Wert	ε (Greenhouse-Geisser)	Sphärizität angenommen		Korrektur Greenhouse-Geisser		Paarweise Vergleiche		Mittlere Differenz <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
			F	p-Wert	F	p-Wert				
CT-Schädel										
0,0757***	<0,0001	0,5197	9,6290***	0,0003	9,6290**	0,0047	Ossa parietalia	Os frontale	13,2610*	0,0263
							Ossa parietalia	Os occipitale	19,0430*	0,0125
							Os frontale	Os occipitale	5,7830**	0,0053
CT-Thorax										
<0,0001***	<0,0001	0,1805	21,5011***	<0,0001	21,5011***	<0,0001	BWS-VWA	BWS-HWA	0,7333	1,0000
							BWS-Gesamt	Rippen	33,6000***	0,0006
							BWS-Gesamt	Sternum	34,0670***	0,0006
							BWS-Gesamt	Scapula	36,5000***	0,0005
							BWS-Gesamt	Clavicula	37,1000***	0,0005
							BWS-Gesamt	Humerus	36,8000***	0,0005
							Rippen	Sternum	-0,4667	1,0000
							Rippen	Scapula	2,9000	0,2644
							Rippen	Clavicula	3,5000	0,0799
							Rippen	Humerus	3,2000	0,1300
							Sternum	Scapula	2,4333	0,3486
							Sternum	Clavicula	3,0333	0,0868
							Sternum	Humerus	2,7333	0,2611
							Scapula	Clavicula	0,6000	1,0000
							Scapula	Humerus	0,3000	1,0000
							Clavicula	Humerus	-0,3000	1,0000
CT-Abdomen										
<0,0001	---	0,2862	21,5336***	<0,0001	21,5336***	<0,0001	LWS-VWA	LWS-HWA	7,5938	0,0642
							SWS-VWA	SWS-HWA	-0,9688	1,0000
							LWS-Gesamt	SWS-Gesamt	11,9380**	0,0013
							LWS-Gesamt	Becken	9,0940*	0,0136
							SWS-Gesamt	Becken	-2,8438	1,0000
							LWS-Gesamt	Femur	18,4690***	<0,0001
							SWS-Gesamt	Femur	6,5310**	0,0021
							Becken	Femur	9,3750***	0,0001

ANOVA: *Analysis of variance*. BWS: Brustwirbelsäule. CT: Computertomografie. F: F-Wert. HWA: Hinterer Wirbelabschnitt. LWS: Lendenwirbelsäule. SBL: *Sclerotic bone lesion*. SWS: Sakralwirbelsäule. TSC: *Tuberous sclerosis complex*. VWA: Vorderer Wirbelabschnitt.

<sup>a</sup> Werte basieren auf Parameterschätzer, Abweichungen von der arithmetischen Differenz sind möglich

<sup>b</sup> Signifikante p-Werte nach Bonferroni korrigiert

\* Prüfgröße signifikant mit  $p < 0,05$

\*\* Prüfgröße hoch signifikant mit  $p < 0,01$

\*\*\* Prüfgröße höchst signifikant mit  $p < 0,001$

## CT-Anhang 6: Analyse SBL-Durchmesser

Haupteffekte: Mann-Whitney-U-Test			Subanalyse: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test							
TSC-Gruppe gegen Kontrolle			innerhalb der TSC-Gruppe				innerhalb der TSC-Gruppe			
Lokalisation	Mann-W.-U	p-Wert	Paarweise Vergleiche		Prüfgröße Z	p-Wert <sup>a</sup>	Paarweise Vergleiche		Prüfgröße Z	p-Wert
<b>CT-Schädel</b>										
Schädel - Gesamt	21,000***	<0,0001	Ossa parietalia	Os frontale	-3,006**	0,0079				
Ossa parietalia	10,000**	0,0070	Os frontale	Os occipitale	-1,334	0,1823				
Os frontale	5,000***	<0,0001	Ossa parietalia	Os occipitale	-0,314	0,7537				
Os occipitale	7,500	0,1360								
<b>CT-Thorax</b>										
Thorax - Gesamt	39,000***	<0,0001	BWS-VWA	BWS-HWA	-3,917**	0,0014	Sternum	Scapula	-0,533	0,5940
BWS-Gesamt	17,000***	<0,0001	BWS-Gesamt	Rippen	-2,201	0,4435	Sternum	Clavicula	-1,014	0,3105
BWS-VWA	37,000**	0,0030	BWS-Gesamt	Sternum	-3,549**	0,0062	Sternum	Humerus	-0,102	0,9188
BWS-HWA	3,000**	0,0030	BWS-Gesamt	Scapula	-3,045*	0,0373	Scapula	Clavicula	-1,69	0,0910
Sternum	30,000	0,2350	BWS-Gesamt	Clavicula	-2,589	0,1541	Scapula	Humerus	-0,338	0,7353
Rippen	9,500***	<0,0001	BWS-Gesamt	Humerus	-2,856	0,0686	Clavicula	Humerus	-1,214	0,2249
Scapula	29,500	0,0700	Rippen	Sternum	-2,197	0,4489				
Clavicula	2,000*	0,0180	Rippen	Scapula	-1,007	0,3139				
Humerus	27,000*	0,0500	Rippen	Clavicula	-1,125	0,2604				
			Rippen	Humerus	-1,82	0,0687				
<b>CT-Abdomen</b>										
Abdomen - Gesamt	120,000***	<0,0001	LWS-VWA	LWS-HWA	-4,224***	0,0002				
LWS-Gesamt	43,000*	0,0120	SWS-VWA	SWS-HWA	-2,897*	0,0301				
LWS-VWA	28,000*	0,0210	LWS-Gesamt	SWS-Gesamt	-2,997*	0,0218				
LWS-HWA	19,000	0,1400	LWS-Gesamt	Becken	-0,114	0,9094				
SWS-Gesamt	18,000**	0,0080	SWS-Gesamt	Becken	-1,682	0,0926				
SWS-VWA	0,000	0,0910	LWS-Gesamt	Femur	-3,696**	0,0018				
SWS-HWA	12,000*	0,0130	SWS-Gesamt	Femur	-3,472**	0,0041				
Becken	150,000***	0,0002	Becken	Femur	-3,146*	0,0133				
Femur	45,500***	<0,0001								

BWS: Brustwirbelsäule. CT: Computertomografie. F: F-Wert. HWA: Hinterer Wirbelabschnitt. LWS: Lendenwirbelsäule. Mann-W.-U: Prüfgröße Mann-Whitney-U. SBL: *Sclerotic bone lesion*. SWS: Sakralwirbelsäule. TSC: *Tuberous sclerosis complex*. VWA: Vorderer Wirbelabschnitt.

<sup>a</sup> Signifikante p-Werte nach Bonferroni korrigiert

\* Prüfgröße signifikant mit  $p < 0,05$

\*\* Prüfgröße hoch signifikant mit  $p < 0,01$

\*\*\* Prüfgröße höchst signifikant mit  $p < 0,001$

## CT-Anhang 7: Kendall-Tau-b - Korrelation

Kendall-Tau-b	Anzahl SBL - Gesamt				Durchmesser SBL - Gesamt			
	Alter	Geschlecht	LAM	Genetik	Alter	Geschlecht	LAM	Genetik
CT-Schädel								
Korrelationskoeffizient $\tau_b$	0,1179	-0,2395	0,2916	0,0507	0,0590	0,0815	0,0790	0,1905
p-Wert	0,4411	0,1845	0,1062	0,7787	0,7260	0,6797	0,6892	0,3347
Stichprobenumfang n	23	23	23	23	19	19	19	19
CT-Thorax								
Korrelationskoeffizient $\tau_b$	0,1112	0,2366	0,0064	0,1820	-0,4180**	0,0879	0,0384	0,2267
p-Wert	0,3913	0,1260	0,9668	0,2392	0,0012	0,5685	0,8030	0,1413
Stichprobenumfang n	30	30	30	30	30	30	30	30
CT-Abdomen								
Korrelationskoeffizient $\tau_b$	-0,0266	0,1761	-0,0948	0,1105	-0,1141	0,1635	0,0739	-0,2592
p-Wert	0,8327	0,2383	0,5254	0,4593	0,3630	0,2723	0,6199	0,0817
Stichprobenumfang n	32	32	32	32	32	32	32	32

CT: Computertomografie. LAM: Lymphangioliomyomatosis. SBL: *Sclerotic bone lesion*.  $\tau_b$ : Tau-b.

\*\* Prüfgröße hoch signifikant mit  $p < 0,01$

## MRT-Anhang 1: Deskriptive Statistik AML-Gruppen

Modus	Parameter	Fälle	Basisdaten								Shapiro-Wilk	
		G	Mittelwert	Std.-Ab.	Std.-F. d. M.	Median	Min	Max	A	E	Statistik	p-Wert
AML-Therapiegruppe <3 mes												
Baseline <sup>a</sup>	SNR-1	21	18,1993	8,5601	1,8680	17,2008	5,7716	35,4940	2	0	0,9409	0,2272
	CNR-1	21	10,1914	6,9389	1,5142	10,0264	0,9239	28,4853	1	0	0,9387	0,2055
	Fläche-1	21	2278,23	1754,43	382,85	1820,00	91,50	6408,87	1	0	0,9063*	0,0465
Follow-up <sup>b</sup>	SNR-2	21	11,1325	6,8487	1,4945	7,6318	3,5000	25,3962	0	0	0,8529**	0,0048
	CNR-2	21	3,8380	6,2503	1,3639	3,0667	-8,2703	16,7458	4	0	0,9178	0,0784
	Fläche-2	21	1854,37	1670,92	364,63	1148,30	53,55	6015,93	0	0	0,8811*	0,0153
Differenzen <sup>c</sup>	SNR-D	21	7,0669	8,0134	1,7487	5,2911	-7,9620	28,1512	1	0	0,9280	0,1252
	CNR-D	21	6,3534	6,2820	1,3709	6,0263	-3,7654	17,8572	0	0	0,9634	0,5870
	Fläche-D	21	423,86	369,87	80,71	392,93	-263,80	1110,37	0	0	0,9692	0,7159
AML-Therapiegruppe 3-6 mes												
Baseline <sup>a</sup>	SNR-1	32	16,0784	9,8619	1,7434	13,1134	3,3552	47,7508	1	0	0,8668**	0,0010
	CNR-1	32	8,9858	7,5732	1,3388	7,0607	-0,8396	31,9374	2	0	0,8724**	0,0013
	Fläche-1	32	2234,93	3077,44	544,02	1335,77	94,00	17195,30	1	1	0,5520***	<0,0001
Follow-up <sup>b</sup>	SNR-2	32	11,9632	6,8675	1,2140	11,1516	2,7045	28,1290	0	0	0,9322*	0,0450
	CNR-2	32	3,3614	5,8664	1,0370	2,3096	-13,0866	14,1353	0	0	0,9404	0,0769
	Fläche-2	32	1875,47	3190,13	563,94	796,52	37,50	17757,00	1	1	0,4937***	<0,0001
Differenzen <sup>c</sup>	SNR-D	32	4,1153	10,6640	1,8851	2,2641	-14,6748	37,3636	1	0	0,9479	0,1260
	CNR-D	32	5,6244	7,3807	1,3047	3,7623	-6,0215	30,0956	1	0	0,9291*	0,0370
	Fläche-D	32	359,46	403,45	71,32	283,58	-561,70	1578,60	1	0	0,9530	0,1757

AML – Angiomyolipom(e). A: Ausreißer. CNR: *Contrast-to-noise-ratio*. E: Extremwerte. G: Gesamt. Max: Maximum. mes: Monate. Min: Minimum. MRT: Magnetresonanztomografie. SNR: *Signal-to-noise-ratio*. Std.-Ab.: Standardabweichung. Std.-F. d. M.: Standardfehler des Mittelwerts.

<sup>a</sup> Baseline-Parameter sind mit „-1“ gekennzeichnet

<sup>b</sup> Follow-up-Parameter sind mit „-2“ gekennzeichnet

<sup>c</sup> Differenz-Parameter sind mit „-D“ gekennzeichnet

\* Prüfgröße signifikant mit  $p < 0,05$

\*\* Prüfgröße hoch signifikant mit  $p < 0,01$

\*\*\* Prüfgröße höchst signifikant mit  $p < 0,001$

## MRT-Anhang 2. Fortsetzung - Deskriptive Statistik AML-Gruppen

Modus	Parameter	Fälle	Basisdaten								Shapiro-Wilk-Test	
		G	Mittelwert	Std.-Ab.	Std.-F. d. M.	Median	Min	Max	A	E	Statistik	p-Wert
AML-Therapiegruppe 18-24 mes												
Baseline <sup>a</sup>	SNR-1	27	15,9452	8,4700	1,6300	13,1068	3,3552	35,4940	2	0	0,9271	0,0588
	CNR-1	27	8,7846	6,9145	1,3307	8,0341	-0,5403	28,4853	1	0	0,9340	0,0865
	Fläche-1	27	1908,88	1747,70	336,35	1277,23	94,00	6408,87	0	0	0,8248***	0,0004
Follow-up <sup>b</sup>	SNR-2	27	11,3081	7,3842	1,4211	8,8831	2,2551	28,5802	0	0	0,9017*	0,0146
	CNR-2	27	2,4985	6,6759	1,2848	0,1918	-7,1241	19,4883	2	0	0,8955*	0,0106
	Fläche-2	27	1365,75	1628,83	313,47	567,83	53,03	7078,70	2	1	0,7191***	<0,0001
Differenzen <sup>c</sup>	SNR-D	27	4,6371	8,6919	1,6728	5,4278	-10,7587	24,2732	0	0	0,9810	0,8843
	CNR-D	27	6,2860	7,1856	1,3829	6,8429	-6,4957	16,3594	0	0	0,9378	0,1075
	Fläche-D	27	543,13	834,33	160,57	527,33	-669,83	4038,57	0	1	0,7315***	<0,0001
AML-Kontrollgruppe <sup>d</sup>												
Baseline <sup>a</sup>	SNR-1	19	15,8017	6,4396	1,4774	15,4127	7,0552	29,7479	0	0	0,9567	0,5088
	CNR-1	19	8,9386	6,0713	1,3928	9,1525	-0,0316	19,0777	0	0	0,9436	0,3056
	Fläche-1	19	1105,66	1378,37	316,22	406,73	6,60	5152,20	1	0	0,7693***	0,0004
Follow-up <sup>b</sup>	SNR-2	19	15,8794	8,2640	1,8959	13,5311	5,1725	35,4940	0	0	0,9120	0,0807
	CNR-2	19	8,4033	6,5745	1,5083	6,1531	-3,2691	20,3817	0	0	0,9248	0,1390
	Fläche-2	19	1119,23	1374,91	315,43	441,67	16,13	5249,90	1	0	0,7727***	0,0005
Differenzen <sup>c</sup>	SNR-D	19	-0,0777	7,5992	1,7434	0,9560	-20,0812	11,2473	2	0	0,9190	0,1087
	CNR-D	19	0,5353	5,3241	1,2214	0,6979	-11,2292	12,2179	2	0	0,9501	0,3965
	Fläche-D	19	-13,57	90,07	20,66	-28,50	-145,40	287,87	0	1	0,8230**	0,0025

AML: Angiomyolipom(e). A: Ausreißer. CNR: *Contrast-to-noise-ratio*. E: Extremwerte. G: Gesamt. Max: Maximum. mes: Monate. Min: Minimum. MRT: Magnetresonanztomografie. SNR: *Signal-to-noise-ratio*. Std.-Ab.: Standardabweichung. Std.-F. d. M.: Standardfehler des Mittelwerts.

<sup>a</sup> Baseline-Parameter sind mit „-1“ gekennzeichnet

<sup>b</sup> Follow-up-Parameter sind mit „-2“ gekennzeichnet

<sup>c</sup> Differenz-Parameter sind mit „-D“ gekennzeichnet

<sup>d</sup> Mittlerer Zeitraum zwischen Erst- und Zweituntersuchung in der Kontrollgruppe: 9,5±10,0 mes

\* Prüfgröße signifikant mit  $p < 0,05$

\*\* Prüfgröße hoch signifikant mit  $p < 0,01$

\*\*\* Prüfgröße höchst signifikant mit  $p < 0,001$

**MRT-Anhang 3: Vergleiche zwischen AML-Therapiegruppen**

Parameter	Vergleiche zwischen Therapiegruppen - Mann-Whitney-U-Test					
	<3 mes ↔ 3-6 mes		<3 mes ↔ 18-24 mes		3-6 mes ↔ 18-24 mes	
	Mann-W.-U	p-Wert	Mann-W.-U	p-Wert	Mann-W.-U	p-Wert
Baseline <sup>a</sup>						
SNR-1	268,00	0,2161	236,50	0,3285	415,00	0,7958
CNR-1	285,00	0,3536	244,50	0,4175	425,00	0,9152
Fläche-1	284,00	0,3442	238,00	0,3442	421,50	0,8730
Follow-up <sup>b</sup>						
SNR-2	309,00	0,6234	279,00	0,9255	399,00	0,6156
CNR-2	318,00	0,7434	227,00	0,2403	349,00	0,2067
Fläche-2	298,00	0,4896	224,00	0,2162	378,00	0,4113
Differenzen <sup>c</sup>						
SNR-D	253,00	0,1312	250,00	0,4863	402,00	0,6481
CNR-D	298,00	0,4896	282,00	0,9751	385,00	0,4746
Fläche-D	303,00	0,5484	269,00	0,7631	374,00	0,3775

**MRT-Anhang 5: Vergleiche der AML-Therapiegruppen gegen Kontrolle**

Parameter	Vergleiche mit Kontrollgruppe – Mann-Whitney-U-Test					
	<3 mes		3-6 mes		18-24 mes	
	Mann-W.-U	p-Wert <sup>e</sup>	Mann-W.-U	p-Wert <sup>e</sup>	Mann-W.-U	p-Wert <sup>e</sup>
Baseline <sup>a</sup>						
SNR-1	167,00	0,3787	285,00	0,7113	252,00	0,9200
CNR-1	185,00	0,6945	286,00	0,7258	245,00	0,7975
Fläche-1	103,00*	0,0269	177,00*	0,0401	152,00	0,0592
Follow-up <sup>b</sup>						
SNR-2	120,00	0,0939	211,00	0,0700	161,00	0,0994
CNR-2	110,00*	0,0460	159,00*	0,0142	123,00**	0,0087
Fläche-2	134,00	0,0761	227,00	0,1336	208,00	0,2793
Differenzen <sup>c</sup>						
SNR-D	107,00*	0,0367	249,00	0,2839	179,00	0,0838
CNR-D	99,00*	0,0195	176,00*	0,0379	133,00*	0,0176
Fläche-D	37,00***	<0,0001	69,00***	<0,0001	80,00***	0,0002

**MRT-Anhang 4:****Vergleich Baseline und Follow-up**

Vergleich Baseline und Follow-up – Wilcoxon-Test-Vorzeichen-Rang-Test			
Paarweise Vergleiche <sup>a,b</sup>		Prüfgröße Z	p-Wert
AML-Therapiegruppe <3 mes			
SNR-1	SNR-2	-3,4930***	0,0005
CNR-1	CNR-2	-3,4930***	0,0005
Fläche-1	Fläche-2	-3,7360***	0,0002
AML-Therapiegruppe 3-6 mes			
SNR-1	SNR-2	-2,0010*	0,0454
CNR-1	CNR-2	-3,7770***	0,0002
Fläche-1	Fläche-2	-4,1890***	<0,0001
AML-Therapiegruppe 18-24 mes			
SNR-1	SNR-2	-2,4990*	0,0125
CNR-1	CNR-2	-3,5320***	0,0004
Fläche-1	Fläche-2	-3,6040***	0,0003
AML-Kontrollgruppe <sup>d</sup>			
SNR-1	SNR-2	-0,6040	0,5461
CNR-1	CNR-2	-0,6440	0,5197
Fläche-1	Fläche-2	-1,5700	0,1165

Abkürzungen:

AML: Angiomyolipom(e). CNR: Contrast-to-noise ratio. Mann-W.-U: Prüfgröße Mann-Whitney-U. mes: Monate. MRT: Magnetresonanztomografie. SNR: Signal-to-noise ratio.

<sup>a</sup> Baseline-Parameter sind mit „-1“ gekennzeichnet

<sup>b</sup> Follow-up-Parameter sind mit „-2“ gekennzeichnet

<sup>c</sup> Differenz-Parameter sind mit „-D“ gekennzeichnet

<sup>d</sup> Mittlerer Zeitraum zwischen Erst- und Zweituntersuchung in der Kontrollgruppe: 9,5±10,0 mes

<sup>e</sup> Signifikante p-Werte nach Bonferroni korrigiert

\* Prüfgröße signifikant mit p < 0,05

\*\* Prüfgröße hoch signifikant mit p < 0,01

\*\*\* Prüfgröße höchst signifikant mit p < 0,001



## MRT-Anhang 6: Kendall-Tau-b - Korrelation

Kendall-Tau-b		Baseline <sup>a</sup>			Follow-up <sup>b</sup>			Differenzen <sup>c</sup>		
		SNR-1	CNR-1	Fläche-1	SNR-2	CNR-2	Fläche-2	SNR-D	CNR-D	Fläche-D
AML-Therapiegruppe <3 mes										
Alter	Korrelationskoeffizient $\tau_b$	0,0911	0,0336	-0,3790*	-0,0624	0,0624	-0,3600*	0,2350	0,0336	-0,1775
	p-Wert	0,5656	0,8324	0,0169	0,6942	0,6942	0,0233	0,1384	0,8324	0,2632
Geschlecht	Korrelationskoeffizient $\tau_b$	-0,0697	0,0000	-0,3067	-0,1115	-0,0976	-0,3207	0,0697	0,0000	0,0836
	p-Wert	0,7091	1,0000	0,1007	0,5506	0,6015	0,0862	0,7091	1,0000	0,6544
Stichprobenumfang n		21	21	21	21	21	21	21	21	21
AML-Therapiegruppe 3-6 mes										
Alter	Korrelationskoeffizient $\tau_b$	-0,0449	-0,0898	-0,0122	-0,1143	0,0449	-0,0735	0,1225	0,0122	0,0531
	p-Wert	0,7208	0,4747	0,9223	0,3629	0,7208	0,5586	0,3296	0,9223	0,6727
Geschlecht	Korrelationskoeffizient $\tau_b$	-0,0232	0,0638	-0,1449	-0,1333	-0,0522	-0,1913	0,0985	0,0870	0,2377
	p-Wert	0,8763	0,6685	0,3305	0,3706	0,7261	0,1990	0,5081	0,5593	0,1105
Stichprobenumfang n		32	32	32	32	32	32	32	32	32
AML-Therapiegruppe 18-24 mes										
Alter	Korrelationskoeffizient $\tau_b$	-0,0858	-0,0629	0,0057	0,2175	0,1717	-0,0858	-0,2060	-0,1660	0,1087
	p-Wert	0,5314	0,6463	0,9667	0,1129	0,2107	0,5314	0,1331	0,2263	0,4280
Geschlecht	Korrelationskoeffizient $\tau_b$	-0,0328	0,0573	-0,1556	0,0164	0,1146	-0,2129	-0,0573	-0,0655	0,1392
	p-Wert	0,8408	0,7252	0,3401	0,9200	0,4821	0,1917	0,7252	0,6879	0,3933
Stichprobenumfang n		27	27	27	27	27	27	27	27	27
AML-Kontrollgruppe <sup>d</sup>										
Alter	Korrelationskoeffizient $\tau_b$	-0,2059	-0,1588	0,1000	0,0176	-0,0176	0,0647	-0,2882	-0,1706	-0,0529
	p-Wert	0,2202	0,3443	0,5515	0,9163	0,9163	0,7000	0,0861	0,3097	0,7526
Geschlecht	Korrelationskoeffizient $\tau_b$	0,0395	-0,0197	-0,2764	0,3950*	0,1382	-0,2369	-0,2962	-0,2962	0,1382
	p-Wert	0,8415	0,9203	0,1615	0,0455	0,4839	0,2301	0,1336	0,1336	0,4839
Stichprobenumfang n		19	19	19	19	19	19	19	19	19

AML: Angiomyolipom(e). CNR: *Contrast-to-noise ratio*. mes: Monate. MRT: Magnetresonanztomografie. SNR: *Signal-to-noise ratio*.  $\tau_b$ : Tau-b.

<sup>a</sup> Baseline-Parameter sind mit „-1“ gekennzeichnet

<sup>b</sup> Follow-up-Parameter sind mit „-2“ gekennzeichnet

<sup>c</sup> Differenz-Parameter sind mit „-D“ gekennzeichnet

<sup>d</sup> Mittlerer Zeitraum zwischen Erst- und Zweituntersuchung in der Kontrollgruppe: 9,5±10,0 mes

\* Korrelation signifikant mit  $p < 0,05$

## Literaturverzeichnis

1. Gomez, M.R., *History of the tuberous sclerosis complex*. Brain Dev, 1995. **17 Suppl**: p. 55-7.
2. Morgan, J.E. and F. Wolfort, *The early history of tuberous sclerosis*. Arch Dermatol, 1979. **115**(11): p. 1317-9.
3. Bourneville, D., *Sclerose tubereuse des circonvolutions cerebrales: idiotie et epilepsie hemiplegique*. Arch Neurol (Paris), 1880. **1**: p. 81-91.
4. Bourneville, D. and E. Brissaud, *Encephalite ou sclerose tubereuse de circonvolutions cerebrales [Encephalitis and tuberous sclerosis of the cerebral cortex]*. Archives of Neurology (Paris), 1881. **1**: p. 390-412.
5. Pringle, J., *A case of congenital adenoma sebaceum*. Br J Dermatol, 1890. **2**(1).
6. Perusini, G., *Ueber einen Fall von Sclerosis tuberosa hypertrophica. (Istioatipia corticale disseminata von Pellizzi.)*. European Neurology, 1905. **17**(2): p. 169-192.
7. Goodrick, S., *The road to Vogt's triad*. Lancet Neurol, 2015. **14**(7): p. 690.
8. Berg, H., *Vererbung der tuberösen Sklerose durch zwei bzw. drei Generationen*. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, 1913. **19**(1): p. 528-539.
9. Lautenbacher, R., *Dysembriomes metotipiques des reins, carcinnose submiliere algae poumon avec amphyseme generalise et double pneumothorax*. Ann Med Interne (Paris), 1918. **5**: p. 435-450.
10. Van der Hoeve, J., *Eye symptoms in tuberous sclerosis of the brain*. Trans Ophthalmol Soc UK, 1920. **20**: p. 329-334.
11. Gomez, M., *Tuberous Sclerosis, 69–83*. 1979, Raven Press, New York.
12. Curatolo, P., R. Bombardieri, and S. Jozwiak, *Tuberous sclerosis*. Lancet, 2008. **372**(9639): p. 657-68.
13. Curatolo, P. and B.L. Maria, *Tuberous sclerosis*. Handb Clin Neurol, 2013. **111**: p. 323-31.
14. O'Callaghan, F.J., A.W. Shiell, J.P. Osborne, and C.N. Martyn, *Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis*. Lancet, 1998. **351**(9114): p. 1490.
15. Northrup, H. and D.A. Krueger, *Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference*. Pediatr Neurol, 2013. **49**(4): p. 243-54.
16. Wataya-Kaneda, M., M. Tanaka, T. Hamasaki, and I. Katayama, *Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients*. PLoS One, 2013. **8**(5): p. e63910.
17. van Slegtenhorst, M., M. Nellist, B. Nagelkerken, J. Cheadle, R. Snell, A. van den Ouweland, A. Reuser, J. Sampson, D. Halley, and P. van der Sluijs, *Interaction between hamartin and tuberin, the TSC1 and TSC2 gene products*. Hum Mol Genet, 1998. **7**(6): p. 1053-7.
18. De Waele, L., L. Lagae, and D. Mekahli, *Tuberous sclerosis complex: the past and the future*. Pediatr Nephrol, 2015. **30**(10): p. 1771-80.
19. Budde, K. and J. Gaedeke, *Tuberous sclerosis complex-associated angiomyolipomas: focus on mTOR inhibition*. Am J Kidney Dis, 2012. **59**(2): p. 276-83.
20. Manoukian, S.B. and D.J. Kowal, *Comprehensive imaging manifestations of tuberous sclerosis*. AJR Am J Roentgenol, 2015. **204**(5): p. 933-43.
21. Jozwiak, S., R.A. Schwartz, C.K. Janniger, R. Michalowicz, and J. Chmielik, *Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance*. Int J Dermatol, 1998. **37**(12): p. 911-7.
22. Webb, D.W., A. Clarke, A. Fryer, and J.P. Osborne, *The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study*. Br J Dermatol, 1996. **135**(1): p. 1-5.

23. Samuelli, S., K. Abraham, A. Dressler, G. Groeppel, C. Jonak, A. Muehlechner, D. Prayer, A. Reitner, and M. Feucht, *Tuberous Sclerosis Complex: new criteria for diagnostic work-up and management*. Wien Klin Wochenschr, 2015. **127**(15-16): p. 619-30.
24. Datta, A.N., C.D. Hahn, and M. Sahin, *Clinical presentation and diagnosis of tuberous sclerosis complex in infancy*. J Child Neurol, 2008. **23**(3): p. 268-73.
25. Franz, D.N., J.J. Bissler, and F.X. McCormack, *Tuberous sclerosis complex: neurological, renal and pulmonary manifestations*. Neuropediatrics, 2010. **41**(5): p. 199-208.
26. Chu-Shore, C.J., P. Major, S. Camposano, D. Muzykewicz, and E.A. Thiele, *The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex*. Epilepsia, 2010. **51**(7): p. 1236-41.
27. Prather, P. and P.J. de Vries, *Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex*. J Child Neurol, 2004. **19**(9): p. 666-74.
28. Joinson, C., F.J. O'Callaghan, J.P. Osborne, C. Martyn, T. Harris, and P.F. Bolton, *Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex*. Psychol Med, 2003. **33**(2): p. 335-44.
29. Grajkowska, W., K. Kotulska, E. Jurkiewicz, and E. Matyja, *Brain lesions in tuberous sclerosis complex. Review*. Folia Neuropathol, 2010. **48**(3): p. 139-49.
30. Roth, J., E.S. Roach, U. Bartels, S. Jozwiak, M.K. Koenig, H.L. Weiner, D.N. Franz, and H.Z. Wang, *Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012*. Pediatr Neurol, 2013. **49**(6): p. 439-44.
31. Amin, S., A. Lux, N. Calder, M. Laugharne, J. Osborne, and F. O'Callaghan, *Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex*. Dev Med Child Neurol, 2016.
32. Shepherd, C.W., M.R. Gomez, J.T. Lie, and C.S. Crowson, *Causes of death in patients with tuberous sclerosis*. Mayo Clin Proc, 1991. **66**(8): p. 792-6.
33. Aronow, M.E., J.A. Nakagawa, A. Gupta, E.I. Traboulsi, and A.D. Singh, *Tuberous sclerosis complex: genotype/phenotype correlation of retinal findings*. Ophthalmology, 2012. **119**(9): p. 1917-23.
34. Rowley, S.A., F.J. O'Callaghan, and J.P. Osborne, *Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study*. Br J Ophthalmol, 2001. **85**(4): p. 420-3.
35. Li, L.H., N. Li, J.Y. Zhao, P. Fei, G.M. Zhang, J.B. Mao, and P.J. Rychwalski, *Findings of perinatal ocular examination performed on 3573, healthy full-term newborns*. Br J Ophthalmol, 2013. **97**(5): p. 588-91.
36. Hodgson, N., M. Kinori, M.H. Goldbaum, and S.L. Robbins, *Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review*. Clin Exp Ophthalmol, 2017. **45**(1): p. 81-86.
37. Bader, R.S., D. Chitayat, E. Kelly, G. Ryan, J.F. Smallhorn, A. Toi, and L.K. Hornberger, *Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex*. J Pediatr, 2003. **143**(5): p. 620-4.
38. Jozwiak, S., K. Kotulska, J. Kasprzyk-Obara, D. Domanska-Pakiela, M. Tomyń-Drabik, P. Roberts, and D. Kwiatkowski, *Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex*. Pediatrics, 2006. **118**(4): p. e1146-51.
39. Klompenhouwer, A.J., D. Verver, S. Janki, W.M. Bramer, M. Doukas, R.S. Dwarkasing, R.A. de Man, and I.J. JN, *Management of hepatic angiomyolipoma: A systematic review*. Liver Int, 2017.
40. Huber, C., K.H. Treutner, G. Steinau, and V. Schumpelick, *Ruptured hepatic angioliipoma in tuberous sclerosis complex*. Langenbecks Arch Chir, 1996. **381**(1): p. 7-9.
41. Holt, J.F. and W.W. Dickerson, *The osseous lesions of tuberous sclerosis*. Radiology, 1952. **58**(1): p. 1-8.
42. Komar, N.N., T.O. Gabrielsen, and J.F. Holt, *Roentgenographic appearance of lumbosacral spine and pelvis in tuberous sclerosis*. Radiology, 1967. **89**(4): p. 701-5.

43. Song, L., Y. Zhang, and W. Zhang, *Bone scintigraphy may help differentiate bone sclerotic lesions from osteoblastic metastases in tuberous sclerosis patients with concomitant pulmonary adenocarcinoma*. Clin Imaging, 2013. **37**(2): p. 382-5.
44. Dickerson, W.W., *Nature of certain osseous lesions in tuberous sclerosis*. AMA Arch Neurol Psychiatry, 1955. **73**(5): p. 525-9.
45. Avila, N.A., A.J. Dwyer, A. Rabel, T. Darling, C.H. Hong, and J. Moss, *CT of sclerotic bone lesions: imaging features differentiating tuberous sclerosis complex with lymphangiomyomatosis from sporadic lymphangiomyomatosis*. Radiology, 2010. **254**(3): p. 851-7.
46. Roach, E.S., M.R. Gomez, and H. Northrup, *Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria*. J Child Neurol, 1998. **13**(12): p. 624-8.
47. Van Hul, W., F. Vanhoenacker, W. Balemans, K. Janssens, and A.M. De Schepper, *Molecular and radiological diagnosis of sclerosing bone dysplasias*. Eur J Radiol, 2001. **40**(3): p. 198-207.
48. Vanhoenacker, F.M., L.H. De Beuckeleer, W. Van Hul, W. Balemans, G.J. Tan, S.C. Hill, and A.M. De Schepper, *Sclerosing bone dysplasias: genetic and radioclinical features*. Eur Radiol, 2000. **10**(9): p. 1423-33.
49. Pui, M.H., H.L. Kong, and H.F. Choo, *Bone changes in tuberous sclerosis mimicking metastases*. Australas Radiol, 1996. **40**(1): p. 77-9.
50. Jonard, P., M. Lonneux, B. Boland, J. Malghem, and F. Jamar, *Tc-99m HDP bone scan showing bone changes in a case of tuberous sclerosis or Bourneville's disease*. Clin Nucl Med, 2001. **26**(1): p. 50-2.
51. Pei, Y., *Practical genetics for autosomal dominant polycystic kidney disease*. Nephron Clin Pract, 2011. **118**(1): p. c19-30.
52. Tello, R., J.G. Blickman, C. Buonomo, and J. Herrin, *Meta analysis of the relationship between tuberous sclerosis complex and renal cell carcinoma*. Eur J Radiol, 1998. **27**(2): p. 131-8.
53. Bjornsson, J., M.P. Short, D.J. Kwiatkowski, and E.P. Henske, *Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features*. Am J Pathol, 1996. **149**(4): p. 1201-8.
54. Washecka, R. and M. Hanna, *Malignant renal tumors in tuberous sclerosis*. Urology, 1991. **37**(4): p. 340-3.
55. Crino, P.B., K.L. Nathanson, and E.P. Henske, *The tuberous sclerosis complex*. N Engl J Med, 2006. **355**(13): p. 1345-56.
56. Fujii, Y., J. Ajima, K. Oka, A. Tosaka, and Y. Takehara, *Benign renal tumors detected among healthy adults by abdominal ultrasonography*. Eur Urol, 1995. **27**(2): p. 124-7.
57. Fittschen, A., *Prävalenz und natürlicher Verlauf spontaner nicht-tuberöser Sklerose-assoziiierter Angiomyolipome der Niere*. 2015, Universität Ulm.
58. Hajdu, S.I. and F.W. Foote Jr, *Angiomyolipoma of the kidney: report of 27 cases and review of the literature*. The Journal of urology, 1969. **102**(4): p. 396-401.
59. Pirson, Y., *Tuberous sclerosis complex-associated kidney angiomyolipoma: from contemplation to action*. Nephrol Dial Transplant, 2013. **28**(7): p. 1680-5.
60. Rakowski, S.K., E.B. Winterkorn, E. Paul, D.J. Steele, E.F. Halpern, and E.A. Thiele, *Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors*. Kidney Int, 2006. **70**(10): p. 1777-82.
61. O'Callaghan, F.J., M.J. Noakes, C.N. Martyn, and J.P. Osborne, *An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex*. BJU Int, 2004. **94**(6): p. 853-7.
62. Nelson, C.P. and M.G. Sanda, *Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma*. The Journal of urology, 2002. **168**(4): p. 1315-1325.

63. Jozwiak, S., M. Pedich, P. Rajszyk, and R. Michalowicz, *Incidence of hepatic hamartomas in tuberous sclerosis*. Arch Dis Child, 1992. **67**(11): p. 1363-5.
64. Fleury, P., N. Smits, and S. van Baal, *The incidence of hepatic hamartomas in tuberous sclerosis. Evaluation by ultrasonography*. Rofo, 1987. **146**(6): p. 694-6.
65. Halpenny, D., A. Snow, G. McNeill, and W.C. Torreggiani, *The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status*. Clin Radiol, 2010. **65**(2): p. 99-108.
66. Nelson, C.P. and M.G. Sanda, *Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma*. J Urol, 2002. **168**(4 Pt 1): p. 1315-25.
67. Rabenou, R.A. and H.W. Charles, *Differentiation of Sporadic Versus Tuberous Sclerosis Complex-Associated Angiomyolipoma*. AJR Am J Roentgenol, 2015. **205**(2): p. 292-301.
68. Ewalt, D.H., E. Sheffield, S.P. Sparagana, M.R. Delgado, and E.S. Roach, *Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex*. J Urol, 1998. **160**(1): p. 141-5.
69. Prasad, S.R., D.V. Sahani, M. Mino-Kenudson, V.R. Narra, P.A. Humphrey, C.O. Menias, and K.N. Chintapalli, *Neoplasms of the perivascular epithelioid cell involving the abdomen and the pelvis: cross-sectional imaging findings*. J Comput Assist Tomogr, 2007. **31**(5): p. 688-96.
70. Folpe, A.L. and D.J. Kwiatkowski, *Perivascular epithelioid cell neoplasms: pathology and pathogenesis*. Hum Pathol, 2010. **41**(1): p. 1-15.
71. Lane, B.R., H. Aydin, T.L. Danforth, M. Zhou, E.M. Remer, A.C. Novick, and S.C. Campbell, *Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: classic, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid*. The Journal of urology, 2008. **180**(3): p. 836-843.
72. Bissler, J.J. and J.C. Kingswood, *Renal angiomyolipomata*. Kidney international, 2004. **66**(3): p. 924-934.
73. Jinzaki, M., A. Tanimoto, Y. Narimatsu, K. Ohkuma, T. Kurata, H. Shinmoto, K. Hiramatsu, M. Mukai, and M. Murai, *Angiomyolipoma: imaging findings in lesions with minimal fat*. Radiology, 1997. **205**(2): p. 497-502.
74. Kim, J.K., S.H. Kim, Y.J. Jang, H. Ahn, C.-S. Kim, H. Park, J.W. Lee, S. Kim, and K.-S. Cho, *Renal angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from other neoplasms at double-echo chemical shift FLASH MR imaging*. Radiology, 2006. **239**(1): p. 174-180.
75. Park, H.K., S. Zhang, M.K. Wong, and H.L. Kim, *Clinical presentation of epithelioid angiomyolipoma*. International journal of urology, 2007. **14**(1): p. 21-25.
76. Islam, M.P. and E.S. Roach, *Tuberous sclerosis complex*. Handb Clin Neurol, 2015. **132**: p. 97-109.
77. Clarke, A., E. Hancock, C. Kingswood, and J.P. Osborne, *End-stage renal failure in adults with the tuberous sclerosis complex*. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association, 1999. **14**(4): p. 988-991.
78. Yamakado, K., N. Tanaka, T. Nakagawa, S. Kobayashi, M. Yanagawa, and K. Takeda, *Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture*. Radiology, 2002. **225**(1): p. 78-82.
79. Oesterling, J.E., E.K. Fishman, S.M. Goldman, and F.F. Marshall, *The management of renal angiomyolipoma*. J Urol, 1986. **135**(6): p. 1121-4.
80. Kobashi, Y., T. Sugi, K. Mouri, T. Irei, M. Nakata, and M. Oka, *Clinicopathological analysis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia associated with tuberous sclerosis in Japan*. Respiriology, 2008. **13**(7): p. 1076-81.
81. Muir, T.E., K.O. Leslie, H. Popper, M. Kitaichi, E. Gagne, J.K. Emelin, H.V. Vinters, and T.V. Colby, *Micronodular pneumocyte hyperplasia*. Am J Surg Pathol, 1998. **22**(4): p. 465-72.

82. Tanaka, M., H. Hirata, M. Wataya-Kaneda, M. Yoshida, and I. Katayama, *Lymphangioliomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in Japanese patients with tuberous sclerosis complex*. *Respir Investig*, 2016. **54**(1): p. 8-13.
83. Cancellieri, A., V. Poletti, and B. Corrin, *Respiratory failure due to micronodular type II pneumocyte hyperplasia*. *Histopathology*, 2002. **41**(3): p. 263-5.
84. Muzykewicz, D.A., M.E. Black, V. Muse, A.L. Numis, J. Rajagopal, E.A. Thiele, and A. Sharma, *Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia: computed tomographic appearance and follow-up in tuberous sclerosis complex*. *J Comput Assist Tomogr*, 2012. **36**(5): p. 518-22.
85. Martignoni, G., M. Pea, D. Reghellin, G. Zamboni, and F. Bonetti, *PEComas: the past, the present and the future*. *Virchows Arch*, 2008. **452**(2): p. 119-32.
86. Maruyama, H., C. Ohbayashi, O. Hino, M. Tsutsumi, and Y. Konishi, *Pathogenesis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangioliomyomatosis in tuberous sclerosis and association with tuberous sclerosis genes TSC1 and TSC2*. *Pathol Int*, 2001. **51**(8): p. 585-94.
87. Cudzilo, C.J., R.D. Szczesniak, A.S. Brody, M.S. Rattan, D.A. Krueger, J.J. Bissler, D.N. Franz, F.X. McCormack, and L.R. Young, *Lymphangioliomyomatosis screening in women with tuberous sclerosis*. *Chest*, 2013. **144**(2): p. 578-85.
88. Adriaensen, M.E., C.M. Schaefer-Prokop, D.A. Duyndam, B.A. Zonnenberg, and M. Prokop, *Radiological evidence of lymphangioliomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex*. *Clin Radiol*, 2011. **66**(7): p. 625-8.
89. Johnson, S., *Lymphangioliomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms*. *Thorax*, 1999. **54**(3): p. 254-264.
90. von Ranke, F.M., G. Zanetti, J.L. e Silva, C.A. Araujo Neto, M.C. Godoy, C.A. Souza, A.D. Mancano, A.S. Souza, Jr., D.L. Escuissato, B. Hochegger, and E. Marchiori, *Tuberous Sclerosis Complex: State-of-the-Art Review with a Focus on Pulmonary Involvement*. *Lung*, 2015. **193**(5): p. 619-27.
91. Johnson, S.R., C.I. Whale, R.B. Hubbard, S.A. Lewis, and A.E. Tattersfield, *Survival and disease progression in UK patients with lymphangioliomyomatosis*. *Thorax*, 2004. **59**(9): p. 800-3.
92. Oprescu, N., F.X. McCormack, S. Byrnes, and B.W. Kinder, *Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangioliomyomatosis: a population-based registry*. *Lung*, 2013. **191**(1): p. 35-42.
93. Urban, T., R. Lazor, J. Lacronique, M. Murriss, S. Labrune, D. Valeyre, and J.F. Cordier, *Pulmonary lymphangioliomyomatosis. A study of 69 patients. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P)*. *Medicine (Baltimore)*, 1999. **78**(5): p. 321-37.
94. Johnson, S.R., J.F. Cordier, R. Lazor, V. Cottin, U. Costabel, S. Harari, M. Reynaud-Gaubert, A. Boehler, M. Brauner, H. Popper, F. Bonetti, and C. Kingswood, *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis*. *Eur Respir J*, 2010. **35**(1): p. 14-26.
95. Wirtz, H., [*Lymphangioliomyomatosis*]. *Zentralbl Chir*, 2013. **138 Suppl 1**: p. S59-74; quiz 75-6.
96. Povey, S. and R. Ekong, *LOVD - Leiden Open Variation Database - Tuberous sclerosis database - Tuberous sclerosis 1 (TSC1)*, unter: <http://www.LOVD.nl/TSC1> [Stand: 28.09.2017].
97. Povey, S. and R. Ekong, *LOVD - Leiden Open Variation Database - Tuberous sclerosis database - Tuberous sclerosis 2 (TSC2)*, unter: <http://www.LOVD.nl/TSC2> [Stand: 28.09.2017].

98. Hoogeveen-Westerveld, M., R. Ekong, S. Povey, K. Mayer, N. Lannoy, F. Elmslie, M. Bebin, K. Dies, C. Thompson, S.P. Sparagana, P. Davies, A.M. van Eeghen, E.A. Thiele, A. van den Ouweland, D. Halley, and M. Nellist, *Functional assessment of TSC2 variants identified in individuals with tuberous sclerosis complex*. Hum Mutat, 2013. **34**(1): p. 167-75.
99. Hoogeveen-Westerveld, M., R. Ekong, S. Povey, I. Karbassi, S.D. Batish, J.T. den Dunnen, A. van Eeghen, E. Thiele, K. Mayer, K. Dies, L. Wen, C. Thompson, S.P. Sparagana, P. Davies, C. Aalfs, A. van den Ouweland, D. Halley, and M. Nellist, *Functional assessment of TSC1 missense variants identified in individuals with tuberous sclerosis complex*. Hum Mutat, 2012. **33**(3): p. 476-9.
100. Curatolo, P., R. Moavero, D. Roberto, and F. Graziola, *Genotype/Phenotype Correlations in Tuberous Sclerosis Complex*. Semin Pediatr Neurol, 2015. **22**(4): p. 259-73.
101. Narayanan, V., *Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis*. Pediatr Neurol, 2003. **29**(5): p. 404-9.
102. Cheadle, J.P., M.P. Reeve, J.R. Sampson, and D.J. Kwiatkowski, *Molecular genetic advances in tuberous sclerosis*. Hum Genet, 2000. **107**(2): p. 97-114.
103. Choi, J.E., J.H. Chae, Y.S. Hwang, and K.J. Kim, *Mutational analysis of TSC1 and TSC2 in Korean patients with tuberous sclerosis complex*. Brain Dev, 2006. **28**(7): p. 440-6.
104. WJ, K., S. CW, F. TS, R. KM, P. TH, Z. AM, and H. D., *UCSC Genome Browser: The human genome browser at UCSC*. Human Genome Assembly. Unter: <http://genome.ucsc.edu> [Stand: 27.03.2017].
105. van Slegtenhorst, M., R. de Hoogt, C. Hermans, M. Nellist, B. Janssen, S. Verhoef, D. Lindhout, A. van den Ouweland, D. Halley, J. Young, M. Burley, S. Jeremiah, K. Woodward, J. Nahmias, M. Fox, R. Ekong, J. Osborne, J. Wolfe, S. Povey, R.G. Snell, J.P. Cheadle, A.C. Jones, M. Tachataki, D. Ravine, J.R. Sampson, M.P. Reeve, P. Richardson, F. Wilmer, C. Munro, T.L. Hawkins, T. Sepp, J.B. Ali, S. Ward, A.J. Green, J.R. Yates, J. Kwiatkowska, E.P. Henske, M.P. Short, J.H. Haines, S. Jozwiak, and D.J. Kwiatkowski, *Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34*. Science, 1997. **277**(5327): p. 805-8.
106. Au, K.S. and H. Northrup, *Genotype-Phenotype Studies in TSC and Molecular Diagnostics*, in *Tuberous Sclerosis Complex*. 2010, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. p. 61-84.
107. Kozlowski, P., P. Roberts, S. Dabora, D. Franz, J. Bissler, H. Northrup, K.S. Au, R. Lazarus, D. Domanska-Pakiela, K. Kotulska, S. Jozwiak, and D.J. Kwiatkowski, *Identification of 54 large deletions/duplications in TSC1 and TSC2 using MLPA, and genotype-phenotype correlations*. Hum Genet, 2007. **121**(3-4): p. 389-400.
108. Sancak, O., M. Nellist, M. Goedbloed, P. Elfferich, C. Wouters, A. Maat-Kievit, B. Zonnenberg, S. Verhoef, D. Halley, and A. van den Ouweland, *Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex*. Eur J Hum Genet, 2005. **13**(6): p. 731-41.
109. Dabora, S.L., S. Jozwiak, D.N. Franz, P.S. Roberts, A. Nieto, J. Chung, Y.S. Choy, M.P. Reeve, E. Thiele, J.C. Egelhoff, J. Kasprzyk-Obara, D. Domanska-Pakiela, and D.J. Kwiatkowski, *Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs*. Am J Hum Genet, 2001. **68**(1): p. 64-80.
110. Jones, A.C., M.M. Shyamsundar, M.W. Thomas, J. Maynard, S. Idziaszczyk, S. Tomkins, J.R. Sampson, and J.P. Cheadle, *Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis*. Am J Hum Genet, 1999. **64**(5): p. 1305-15.

111. *Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16*. Cell, 1993. **75**(7): p. 1305-15.
112. Loewith, R., E. Jacinto, S. Wullschleger, A. Lorberg, J.L. Crespo, D. Bonenfant, W. Oppliger, P. Jenoe, and M.N. Hall, *Two TOR complexes, only one of which is rapamycin sensitive, have distinct roles in cell growth control*. Mol Cell, 2002. **10**(3): p. 457-68.
113. Betz, C. and M.N. Hall, *Where is mTOR and what is it doing there?* The Journal of Cell Biology, 2013. **203**(4): p. 563-574.
114. Crino, P.B., *mTOR: A pathogenic signaling pathway in developmental brain malformations*. Trends Mol Med, 2011. **17**(12): p. 734-42.
115. Knudson, A.G., *Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1971. **68**(4): p. 820-823.
116. Zhou, H., Y. Luo, and S. Huang, *Updates of mTOR inhibitors*. Anticancer Agents Med Chem, 2010. **10**(7): p. 571-81.
117. Nellist, M., R.W. Brouwer, C.E. Kockx, M. van Veghel-Plandsoen, C. Withagen-Hermans, L. Prins-Bakker, M. Hoogeveen-Westerveld, A. Mrcic, M.M. van den Berg, A.E. Koopmans, M.C. de Wit, F.E. Jansen, A.J. Maat-Kievit, A. van den Ouweland, D. Halley, A. de Klein, and I.W.F. van, *Targeted Next Generation Sequencing reveals previously unidentified TSC1 and TSC2 mutations*. BMC Med Genet, 2015. **16**: p. 10.
118. Au, K.S., A.T. Williams, E.S. Roach, L. Batchelor, S.P. Sparagana, M.R. Delgado, J.W. Wheless, J.E. Baumgartner, B.B. Roa, C.M. Wilson, T.K. Smith-Knuppel, M.Y. Cheung, V.H. Whittemore, T.M. King, and H. Northrup, *Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States*. Genet Med, 2007. **9**(2): p. 88-100.
119. Camposano, S.E., E. Greenberg, D.J. Kwiatkowski, and E.A. Thiele, *Distinct clinical characteristics of tuberous sclerosis complex patients with no mutation identified*. Ann Hum Genet, 2009. **73**(2): p. 141-6.
120. Qin, W., P. Kozlowski, B.E. Taillon, P. Bouffard, A.J. Holmes, P. Janne, S. Camposano, E. Thiele, D. Franz, and D.J. Kwiatkowski, *Ultra deep sequencing detects a low rate of mosaic mutations in tuberous sclerosis complex*. Hum Genet, 2010. **127**(5): p. 573-82.
121. Tyburczy, M.E., K.A. Dies, J. Glass, S. Camposano, Y. Chekaluk, A.R. Thorner, L. Lin, D. Krueger, D.N. Franz, E.A. Thiele, M. Sahin, and D.J. Kwiatkowski, *Mosaic and Intronic Mutations in TSC1/TSC2 Explain the Majority of TSC Patients with No Mutation Identified by Conventional Testing*. PLoS Genet, 2015. **11**(11): p. e1005637.
122. Yilmaz, U., K. Altmeyer, and S. Meyer, *[Tuberous sclerosis complex]*. Radiologe, 2013. **53**(12): p. 1091-8.
123. Krueger, D.A. and H. Northrup, *Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference*. Pediatr Neurol, 2013. **49**(4): p. 255-65.
124. Krueger, D.A. and D.N. Franz, *Current management of tuberous sclerosis complex*. Paediatr Drugs, 2008. **10**(5): p. 299-313.
125. Umeoka, S., T. Koyama, Y. Miki, M. Akai, K. Tsutsui, and K. Togashi, *Pictorial review of tuberous sclerosis in various organs*. Radiographics, 2008. **28**(7): p. e32.
126. Baskin, H.J., Jr., *The pathogenesis and imaging of the tuberous sclerosis complex*. Pediatr Radiol, 2008. **38**(9): p. 936-52.
127. Ballou, L.M. and R.Z. Lin, *Rapamycin and mTOR kinase inhibitors*. J Chem Biol, 2008. **1**(1-4): p. 27-36.
128. Vezina, C., A. Kudelski, and S.N. Sehgal, *Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle*. J Antibiot (Tokyo), 1975. **28**(10): p. 721-6.



129. Palavra, F., C. Robalo, and F. Reis, *Recent Advances and Challenges of mTOR Inhibitors Use in the Treatment of Patients with Tuberous Sclerosis Complex*. *Oxid Med Cell Longev*, 2017. **2017**: p. 9820181.
130. Sasongko, T.H., N.F. Ismail, and Z. Zabidi-Hussin, *Rapamycin and rapalogs for tuberous sclerosis complex*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **7**: p. Cd011272.
131. Franz, D.N., E. Belousova, S. Sparagana, E.M. Bebin, M. Frost, R. Kuperman, O. Witt, M.H. Kohrman, J.R. Flamini, J.Y. Wu, P. Curatolo, P.J. de Vries, V.H. Whittmore, E.A. Thiele, J.P. Ford, G. Shah, H. Cauwel, D. Lebowohl, T. Sahmoud, and S. Jozwiak, *Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial*. *Lancet*, 2013. **381**(9861): p. 125-32.
132. Krueger, D.A., M.M. Care, K. Holland, K. Agricola, C. Tudor, P. Mangeshkar, K.A. Wilson, A. Byars, T. Sahmoud, and D.N. Franz, *Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(19): p. 1801-11.
133. Kotulska, K., D. Chmielewski, J. Borkowska, E. Jurkiewicz, D. Kuczynski, T. Kmiec, B. Lojszczyk, D. Dunin-Wasowicz, and S. Jozwiak, *Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex*. *Eur J Paediatr Neurol*, 2013. **17**(5): p. 479-85.
134. Bissler, J.J., J.C. Kingswood, E. Radzikowska, B.A. Zonnenberg, M. Frost, E. Belousova, M. Sauter, N. Nonomura, S. Brakemeier, P.J. de Vries, V.H. Whittmore, D. Chen, T. Sahmoud, G. Shah, J. Lincy, D. Lebowohl, and K. Budde, *Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2013. **381**(9869): p. 817-24.
135. Dabora, S.L., D.N. Franz, S. Ashwal, A. Sagalowsky, F.J. DiMario, Jr., D. Miles, D. Cutler, D. Krueger, R.N. Uppot, R. Rabenou, S. Camposano, J. Paolini, F. Fennessy, N. Lee, C. Woodrum, J. Manola, J. Garber, and E.A. Thiele, *Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and VEGF- D levels decrease*. *PLoS One*, 2011. **6**(9): p. e23379.
136. Kingswood, J.C., S. Jozwiak, E.D. Belousova, M.D. Frost, R.A. Kuperman, E.M. Bebin, B.R. Korf, J.R. Flamini, M.H. Kohrman, S.P. Sparagana, J.Y. Wu, T. Brechenmacher, K. Stein, N. Berkowitz, J.J. Bissler, and D.N. Franz, *The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex being treated for subependymal giant cell astrocytoma: subgroup results from the randomized, placebo-controlled, Phase 3 trial EXIST-1*. *Nephrol Dial Transplant*, 2014. **29**(6): p. 1203-10.
137. Sadowski, K., K. Kotulska, and S. Jozwiak, *Management of side effects of mTOR inhibitors in tuberous sclerosis patients*. *Pharmacol Rep*, 2016. **68**(3): p. 536-42.
138. Bissler, J.J., F.X. McCormack, L.R. Young, J.M. Elwing, G. Chuck, J.M. Leonard, V.J. Schmithorst, T. Laor, A.S. Brody, and J. Bean, *Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis*. *New England Journal of Medicine*, 2008. **358**(2): p. 140-151.
139. Salido, R., G. Garnacho-Saucedo, I. Cuevas-Asencio, J. Ruano, M. Galán-Gutierrez, A. Vélez, and J. Moreno-Giménez, *Sustained clinical effectiveness and favorable safety profile of topical sirolimus for tuberous sclerosis-associated facial angiofibroma*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2012. **26**(10): p. 1315-1318.
140. Koenig, M.K., A.A. Hebert, J. Roberson, J. Samuels, J. Slopis, A. Woerner, and H. Northrup, *Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex*. *Drugs in R&d*, 2012. **12**(3): p. 121-126.

141. Curatolo, P., *Mechanistic target of rapamycin (mTOR) in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy*. Pediatric neurology, 2015. **52**(3): p. 281-289.
142. Krueger, D.A., A.A. Wilfong, K. Holland-Bouley, A.E. Anderson, K. Agricola, C. Tudor, M. Mays, C.M. Lopez, M.O. Kim, and D.N. Franz, *Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex*. Annals of neurology, 2013. **74**(5): p. 679-687.
143. Tillema, J.-M., J.L. Leach, D.A. Krueger, and D.N. Franz, *Everolimus alters white matter diffusion in tuberous sclerosis complex*. Neurology, 2012. **78**(8): p. 526-531.
144. Sadowski, K., K. Kotulska, R.A. Schwartz, and S. Jozwiak, *Systemic effects of treatment with mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex: a comprehensive review*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(4): p. 586-94.
145. Demtröder, W., *Experimentalphysik 2. Elektrizität und Optik*, Kapitel, 1995. **10**.
146. Kalender, W.A., *Computertomographie: Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen*. 2006: Publicis Corporate Publ.
147. Wegener, O.H., *Grundkurs Computertomographie*. 1996: Blackwell Wiss.-Verlag.
148. Hempel, E.D., M.D. Hoheisel, S.P.D. Popescu, C.D. David, T.D. Donath, and F.D.P. Pfeiffer, *X-ray CT system for x-ray phase contrast and/or x-ray dark field imaging*. 2013, Google Patents.
149. Harke, W.U.D., *Kühlvorrichtung für einen Computertomographen*. 1988, Google Patents.
150. Buzug, T.M., *Einführung in die Computertomographie: mathematisch-physikalische Grundlagen der Bildrekonstruktion*. 2011: Springer-Verlag.
151. Hounsfield, G.N., *Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system*. Br J Radiol, 1973. **46**(552): p. 1016-22.
152. Borchert, H., *Computergestützte Volumetrie und Visualisierung von 3D CT-Daten von Patienten mit Stammganglien-Blutung in retrospektiver Studie*. 2005, Niedersächsische Staats- und Universitätsbibliothek Göttingen.
153. Abt. für Unterricht und Medien AUM, I.f.M.L.I., Universität Bern *RadioSurf: Prinzip der Strahlenschwächung*, unter <http://e-learning.studmed.unibe.ch/radiosurf/htmls/slide.html?radiosurf/radskullct/basics/technic/1> [Stand: 04.02.2017]. 2014.
154. Semmler, W., G. Brix, H. Kolem, W. Nitz, M. Bock, F. Hauert, H. Fischer, H. Niendorf, T. Balzer, and P. Reimer, *Grundlagen der MRT und MRS*, in *Magnetresonanztomographie*. 2002, Springer. p. 3-132.
155. Joseph P. Hornak, P.D., *The Basics of MRI*, unter: <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm> [Stand: 04.05.2017].
156. Allen D. Elster, M.F., *Questions and Answers in Magnetic Resonance Imaging*, unter: <http://www.mriquestions.com/index.html> [Stand 05.04.2017].
157. Eric Appelt, U.o.C., Vanderbilt University *Magnetic Resonance Imaging*, unter [https://www.teachengineering.org/lessons/view/van\\_mri\\_lesson\\_10](https://www.teachengineering.org/lessons/view/van_mri_lesson_10) [Stand 08.03.2017].
158. Flögel, U. and C. Jacoby, *Theorie der Kernspinresonanz*, unter: <http://www.nmr.uni-duesseldorf.de/sets/theorie.html> [Stand: 04.05.2017].
159. Jones, J. and A.P.F.G.e. al. *MRI sequences (overview)*, unter: <https://radiopaedia.org/articles/mri-sequences-overview> [Stand: 06.05.2017].
160. Murphey, M.D. and M.J. Kransdorf, *Radiologic evaluation of soft tissue tumors*, in *Modern Soft Tissue Pathology: Tumors and Non-Neoplastic Conditions*, M. Miettinen, Editor. 2017, Cambridge University Press: Cambridge. p. 11-40.
161. Brukner, P. and K. Khan, *Clinical Sports Medicine 4th edition McGraw Hill*. 2012.
162. Magnotta, V.A. and L. Friedman, *Measurement of Signal-to-Noise and Contrast-to-Noise in the fBIRN Multicenter Imaging Study*. J Digit Imaging, 2006. **19**(2): p. 140-7.
163. Bortz, J. and C. Schuster, *Faktorenanalyse*, in *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 2010, Springer. p. 385-433.

164. Shapiro, S.S., M.B. Wilk, and H.J. Chen, *A Comparative Study of Various Tests for Normality*. Journal of the American Statistical Association, 1968. **63**(324): p. 1343-1372.
165. Lohninger, H., *Grundlagen der Statistik*, unter: [http://www.statistics4u.info/fundstat\\_germ/index.html](http://www.statistics4u.info/fundstat_germ/index.html) [Stand: 04.03.2017].
166. Schwarz, J. and H.B. Enzler, *Methodenberatung Universität Zürich*, unter: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de.html> [Stand: 04.03.2017].
167. Lumley, T., P. Diehr, S. Emerson, and L. Chen, *The importance of the normality assumption in large public health data sets*. Annual review of public health, 2002. **23**(1): p. 151-169.
168. Glass, G.V., P.D. Peckham, and J.R. Sanders, *Consequences of Failure to Meet Assumptions Underlying the Fixed Effects Analyses of Variance and Covariance*. Review of Educational Research, 1972. **42**(3): p. 237-288.
169. Cohen, J., *A power primer*. Psychological bulletin, 1992. **112**(1): p. 155.
170. Field, A., *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. 2013: Sage.
171. Kendall, M.G., *A new measure of rank correlation*. Biometrika, 1938. **30**(1/2): p. 81-93.
172. Eid, M., M. Gollwitzer, and M. Schmitt, *Statistik und Forschungsmethoden*. 2010.
173. Tape, T.G., *Interpreting Diagnostic Tests*, unter: <http://gim.unmc.edu/dxtests/Default.htm> [Stand: 04.03.2017].
174. Hajian-Tilaki, K., *Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation*. Caspian Journal of Internal Medicine, 2013. **4**(2): p. 627-635.
175. Schaller, S. and T. Flohr, *Computed Tomography — Past, Present and Future*, in *Multislice CT: A Practical Guide Proceedings of the 6th International SOMATOM CT Scientific User Conference Tuebingen, September 2002*, C.D. Claussen, et al., Editors. 2004, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 3-17.
176. Green, G.J., *The radiology of tuberose sclerosis*. Clin Radiol, 1968. **19**(2): p. 135-47.
177. Tsai, J.D., C.C. Wei, S.M. Chen, K.H. Lue, and J.N. Sheu, *Association between the growth rate of renal cysts/angiomyolipomas and age in the patients with tuberous sclerosis complex*. Int Urol Nephrol, 2014. **46**(9): p. 1685-90.
178. Oh, J.M., *Bone changes in a patient with tuberous sclerosis complex*. J Clin Rheumatol, 2012. **18**(3): p. 161.
179. Haghighi, P., *Tumors and tumorlike lesions of bone—pathology, radiology and treatment*. Skeletal Radiology, 1995. **24**(1): p. 26-26.
180. Cox, J., J. Kingswood, J. Mbundi, G. Attard, U. Patel, A. Saggarr, F. Elmslie, and T. Doyle. *The natural history of renal angiomyolipomata (AMLs) in tuberous sclerosis complex (TSC)*. in *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012.
181. de Kerviler, E., A. Leroy-Willig, O. Clement, and J. Frija, *Fat suppression techniques in MRI: an update*. Biomed Pharmacother, 1998. **52**(2): p. 69-75.
182. Israel, G.M., N. Hindman, E. Hecht, and G. Krinsky, *The use of opposed-phase chemical shift MRI in the diagnosis of renal angiomyolipomas*. American Journal of Roentgenology, 2005. **184**(6): p. 1868-1872.
183. Hafron, J., J.D. Fogarty, D.M. Hoenig, M. Li, R. Berkenblit, and R. Ghavamian, *Imaging characteristics of minimal fat renal angiomyolipoma with histologic correlations*. Urology, 2005. **66**(6): p. 1155-9.
184. Lane, H.A., J.M. Wood, P.M. McSheehy, P.R. Allegrini, A. Boulay, J. Brueggen, A. Littlewood-Evans, S.M. Maira, G. Martiny-Baron, C.R. Schnell, P. Sini, and T. O'Reilly, *mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) has antiangiogenic/vascular properties distinct from a VEGFR tyrosine kinase inhibitor*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(5): p. 1612-22.

## Eidesstattliche Versicherung

---

„Ich, **Lars Bruno Vogt**, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Evaluation von neuen bildgebenden Kriterien zur Risikostratifizierung von Patienten mit Tuberöser Sklerose in der CT- und MRT-Bildgebung“** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Lars Bruno Vogt

---

Berlin, 05.11.2017

# Lebenslauf

---

---

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

---

## Danksagung

---

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Dissertation nicht zustande gekommen wäre:

Mein besonderer Dank gilt zunächst Prof. Dr. Markus Makowski, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der vielfältigen Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete.

Besonders danke ich zudem Dr. Susanne Brakemeier für die hilfsbereite und wissenschaftliche Begleitung als Zweitbetreuerin.

Auch meinen Freunden, namentlich Cathérine Steinbach, Jorina Jurth sowie Sarah Vornholt, danke ich an dieser Stelle.

Schließlich gilt mein ganz besonderer Dank meinen Eltern, Eva-Maria Wölfe und Reinhard Vogt, sowie meiner Schwester Sandra Borkmann, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.

---