

**Einfluss von Hormonstatus und
Hormonpräparaten auf
Veränderungen der Niere und der Lunge bei
Tuberöse Sklerose Komplex bei Frauen**

Jannina Sigl

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

**Einfluss von Hormonstatus und
Hormonpräparaten auf
Veränderungen der Niere und der Lunge bei
Tuberöse Sklerose Komplex bei Frauen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Jannina Sigl

aus

Prien am Chiemsee

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Fischereeder

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Claus Belka

Prof. Dr. Christian Thaler

Betreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Matthias Sauter

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IX
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XII
1 Einleitung	1
2 Theoretische Grundlagen	2
2.1 Epidemiologie	2
2.2 Molekulargenetische Grundlagen	2
2.3 Diagnosekriterien	3
2.4 Organbeteiligung bei TSC	5
2.4.1 Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS)	5
2.4.2 Beteiligung der Haut.....	6
2.4.3 Beteiligung des Herzens	7
2.4.4 Beteiligung der Nieren.....	7
2.4.5 Beteiligung der Lunge	10
2.4.6 Beteiligungen anderer Art	12
2.5 Hormonelle Veränderungen des weiblichen Körpers	12
2.5.1 Hormonelle Veränderungen bei der Menarche	12
2.5.2 Hormonelle Veränderungen während der Schwangerschaft	13
2.6 Möglichkeiten der Kontrazeption	15
2.6.1 Östrogen-Gestagen Kombinationspräparate.....	15
2.6.2 Gestagen Monopräparate	16
2.7 Effekte von Östrogen auf Organbeteiligungen bei TSC	18
2.7.1 Östrogene und Östrogenrezeptoren	18
2.7.2 In der Literatur beschriebene Effekte von Östrogen auf die Nierenbeteiligung bei TSC	19
2.7.3 In der Literatur beschriebene Effekte von Östrogen auf die Lungenbeteiligung bei TSC.....	21

3	Fragestellung	23
4	Methodik.....	24
4.1	Fragebogen.....	24
4.2	Datenerhebung	24
4.3	Statistische Analyse	25
5	Ergebnisse.....	26
5.1	Deskriptive Statistik.....	26
5.1.1	Molekulargenetische Untersuchung	26
5.1.2	Organbeteiligungen	27
5.1.3	Menarche und Schwangerschaft.....	27
5.2	Kontrazeptive Versorgung der untersuchten Kohorte	29
5.2.1	Aktuelle Verhütung	30
5.2.2	Untersuchung der Korrelation von Patientenalter und geistiger Behinderung mit der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate.....	33
5.2.3	Patientenwissen um Östrogeneinfluss auf TSC.....	34
5.3	Untersuchung der Korrelation einer gesteigerten Östrogenkonzentration mit AML.....	35
5.3.1	Deskriptive Darstellung der Nierenbeteiligung in der untersuchten Kohorte	35
5.3.2	Korrelation verschiedener Parameter mit dem Auftreten von AML.....	36
5.3.3	Korrelation östrogenhaltiger Hormonpräparate mit dem Alter bei AML- Diagnose, Größe, Wachstum und Komplikationen der AML.....	37
5.3.4	Korrelation einer Schwangerschaft mit dem Alter bei AML-Diagnose, Größe, Wachstum und Komplikationen der AML	38
5.3.5	Korrelation des Menarchealters mit dem Alter bei AML-Diagnose, Größe, Wachstum und Komplikationen der AML	39
5.4	Untersuchung der Korrelation einer gesteigerten Östrogenkonzentration mit LAM.....	41
5.4.1	Deskriptive Daten zur Lungenbeteiligung in der untersuchten Kohorte..	41

5.4.2	Korrelation verschiedener Parameter mit dem Auftreten einer LAM.....	41
5.4.3	Korrelation östrogenhaltiger Hormonpräparate mit dem Alter bei LAM-Diagnose und Komplikationen von LAM	43
5.4.4	Korrelation von Schwangerschaft mit dem Alter bei LAM-Diagnose und Komplikationen von LAM	44
5.4.5	Korrelation des Menarchealters mit dem Alter bei LAM-Diagnose und Komplikationen von LAM	46
5.4.6	Korrelation des Alters bei LAM-Diagnose mit der Einnahmedauer östrogenhaltiger Hormonpräparate und dem Alter bei TSC-Diagnose	46
6	Diskussion	48
6.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	48
6.2	Diskussion der Methoden	49
6.2.1	Fragebogeninstrument	49
6.2.2	Datenerhebung.....	50
6.3	Diskussion der Ergebnisse	50
6.3.1	Organbeteiligung	50
6.3.2	Kontrazeptive Versorgung und Menarchealter der untersuchten Kohorte	51
6.4	Untersuchungen der Korrelation von Östrogen mit AML.....	54
6.4.1	Korrelationen mit der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate	54
6.4.2	Korrelationen mit Schwangerschaften.....	56
6.4.3	Korrelationen mit dem Menarchealter.....	58
6.5	Untersuchung der Korrelation von Östrogen mit LAM.....	58
6.5.1	Korrelationen mit der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate	58
6.5.2	Korrelation mit Schwangerschaften	60
6.5.3	Korrelation mit dem Menarchealter	62
6.6	Klinische Relevanz der Ergebnisse.....	63
6.6.1	Klinische Relevanz der Ergebnisse bezüglich der Verhütungspraktiken .	63
6.6.2	Klinische Relevanz der Ergebnisse bezüglich AML.....	63
6.6.3	Klinische Relevanz der Ergebnisse bezüglich LAM.....	64

7	Zusammenfassung.....	65
8	Literaturverzeichnis	66
9	Anhang	81
9.1	Hauptfragebogen.....	81
9.2	Zusatzfragebogen Hormonpräparate.....	92
9.3	Zusatzfragebogen Schwangerschaften.....	101
10	Danksagung	111
11	Eidesstattliche Versicherung.....	112

Abkürzungsverzeichnis

AML	Angiomyolipom
AR	Androgenrezeptor
BNS	Blitz-Nick-Salaam
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomografie
EGF	<i>epidermal growth factor</i>
ER	Östrogenrezeptor
ER α	Östrogenrezeptor α
ER β	Östrogenrezeptor β
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FEV1	expiratorische Einsekundenkapazität
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GDP	Guanosindiphosphat
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing-Hormone</i>
GTP	Guanosintriphosphat
hCG	humanes Choriongonadotropin
HRCT	hochauflösende Computertomografie
IGF	<i>insuline like growth factor</i>
j	Ja
LAM	Lymphangioliomyomatose
LH	Luteinisierendes Hormon
MRT	Magnetresonanztomografie
mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
n	Nein
n.s.	nicht signifikant
PR	Progesteronrezeptor
PDGF-C	<i>platelet derived growth factor-C</i>
Rheb	<i>Ras homolog enriched in brain</i>
SEGA	subependymale Riesenzellastrozytome
SEN	subependymale Knötchen
Sig.	Signifikanz
TSC	Tuberöse Sklerose Komplex
Tsc1-Gen	<i>Tuberous Sclerosis Complex1-Gen</i>

Tsc2-Gen *Tuberous Sclerosis Complex2-Gen*
ZNS zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: mTOR-Wirkungsmechanismus vereinfach dargestellt.	3
Abbildung 2: Hormonverlauf von der Menarche bis zur Menopause.	13
Abbildung 3: Veränderung der Plasmakonzentrationen von hCG, Progesteron und Östrogenen während einer Schwangerschaft.....	14
Abbildung 4: Häufigkeit des Alters bei Menarche in der untersuchten Kohorte	28
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der aktuellen Verhütung in Abhängigkeit von LAM	31
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung einer aktuellen Verhütung in Abhängigkeit einer geistigen Behinderung	31
Abbildung 7: Korrelation der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate mit dem Alter der Patientinnen in der untersuchten Kohorte	33
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate in Korrelation mit einer geistigen Behinderung	34
Abbildung 9: Korrelation des Alters bei der Diagnosestellung von AML mit Schwangerschaften in der untersuchten Kohorte	38
Abbildung 10: Diagnose einer LAM in Korrelation mit der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate	41
Abbildung 11: Korrelation der Einnahmedauer östrogenhaltiger Hormonpräparate und LAM	42
Abbildung 12: Alter bei Diagnosestellung der LAM in Korrelation mit vorhergehenden Schwangerschaften	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien TSC nach Northrup et al 2013	4
Tabelle 2: Charakteristika der sporadischen und der TSC-assoziierten AML	8
Tabelle 3: Überblick der gängigsten Verhütungsmethoden mit Angabe des Pearl-Index	15
Tabelle 4: Auswirkung des Geschlechts auf die Nierenbeteiligung.....	19
Tabelle 5: Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung in der untersuchten Kohorte	26
Tabelle 6: Übersicht der phänotypischen Ausprägung von TSC in der untersuchten Kohorte	27
Tabelle 7: Schwangerschaften in der untersuchten Kohorte	28
Tabelle 8: Angewandte hormonhaltige Kontrazeptiva der untersuchten Kohorte	29
Tabelle 9: Aktuell angewandte Verhütungsmethoden.....	30
Tabelle 10: Korrelation einer aktuellen Verhütung mit dem Alter der Patientinnen, AML, LAM und einer geistigen Behinderung	32
Tabelle 11: Korrelation der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate mit dem Alter der Patientinnen und einer geistigen Behinderung	34
Tabelle 12: Die Tabelle zeigt die Korrelation der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate mit dem Wissen um eine mögliche negative Auswirkung von Östrogen auf TSC	35
Tabelle 13: Komplikationen der Nierenbeteiligung in der untersuchten Kohorte	35
Tabelle 14: Korrelation verschiedener Parameter mit dem Auftreten von AML.....	36
Tabelle 15: Korrelation der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate mit dem Alter bei AML-Diagnose, Größe, Wachstum sowie Komplikationen der AML	37
Tabelle 16: Korrelation einer Schwangerschaft mit dem Alter bei AML-Diagnose, Größe, Wachstum sowie Komplikationen der AML.....	39
Tabelle 17: Korrelation des Menarchealters mit dem Alter bei AML-Diagnose, Größe, Wachstum sowie Komplikationen der AML.....	40
Tabelle 18: Korrelation verschiedener Parameter mit dem Auftreten einer LAM.....	43
Tabelle 19: Korrelation östrogenhaltiger Hormonpräparate mit Alter bei LAM-Diagnose und LAM-Komplikationen	44

Tabelle 20: Korrelation von Schwangerschaft mit dem Alter bei AML-Diagnose sowie LAM-Komplikationen	45
Tabelle 21: Korrelation des Menarchealters mit dem Alter bei AML-Diagnose sowie LAM-Komplikationen	46
Tabelle 22: Verteilung der angewandten Verhütungsmethoden in der untersuchten Kohorte versus der deutschen Allgemeinbevölkerung	51

1 Einleitung

Der Tuberoöse Sklerose Komplex (TSC) ist eine seltene, autosomal dominant vererbte genetische Multisystemerkrankung mit sehr variabler Ausprägung, welche zur Entstehung meist gutartiger Tumore in fast allen Organsystemen führen kann. Am häufigsten finden sich die Läsionen im Gehirn (kortikale und subkortikale Tubera, subependymale Knötchen), an der Haut (faziale Angiofibrome, hypomelanotische Hautareale, Chagrinävi oder periunguale Fibrome), an den Nieren (Zysten, Angiomyolipome), der Lunge (Lymphangiomyomatose), dem Herzen (Rhabdomyome) und an den Augen (retinale Hamartome) [1].

Durch Tierexperimente, immunhistochemische Untersuchungen und einzelne Fallberichte ergeben sich Hinweise darauf, dass bei weiblichen Betroffenen Östrogene eine Rolle bei der Krankheitsprogression spielen könnten. Dies trifft in besonderem Maße auf renale Angiomyolipome (AML) und die pulmonale Lymphangiomyomatose (LAM) zu [2-9].

Aktuell führt die lückenhafte Datenlage zu Unsicherheiten bezogen sowohl auf Empfehlungen zur adäquaten Kontrazeption von TSC-Patientinnen als auch potenziell negativer Einflüsse einer Schwangerschaft auf die Krankheitsprogression.

Vor diesem Hintergrund war das Ziel der vorliegenden Arbeit eine potenzielle Korrelation zwischen dem Auftreten beziehungsweise der Progression von renalen AML und/oder pulmonaler LAM und Hormoneinnahme sowie Hormonstatus durch eine retrospektive Fragebogenanalyse herauszuarbeiten. Des Weiteren sollte die bisher unzureichend dokumentierte kontrazeptive Versorgungsrealität der an TSC erkrankten Patientinnen genauer erfasst werden.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Epidemiologie

TSC gehört mit einer Prävalenz von ungefähr 1:10.000 zu den seltenen hereditären Erkrankungen [10]. Die Lebenserwartung der Patienten ist im Vergleich zur Normalbevölkerung vermindert [11]. Die Häufigkeitsverteilung der Todesursachen variiert in Abhängigkeit des Alters. Shepherd et al. zeigten in ihrer Studie von 1991, dass für die Altersgruppe ab 40 Jahren die häufigste Todesursache in renalen und pulmonalen Komplikationen besteht [11].

2.2 Molekulargenetische Grundlagen

Der TSC ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung [12]. Zwei Drittel der TSC-Fälle treten sporadisch auf, meist durch *de novo* Mutationen. Nur ein Drittel ist familiär bedingt [13-15]. TSC ist vollständig penetrant [16], wobei der klinische Phänotyp, auch innerfamiliär, stark variieren kann. Mutationen können bei Menschen mit TSC in zwei verschiedenen Tumorsuppressorgenen vorliegen, Tsc1 (9q34) [17] und Tsc2 (16p13) [18]. Beide Gene kodieren für zwei unterschiedliche Proteine. Das Tsc1-Gen befindet sich auf Chromosom 9q34, enthält 23 Exons [19] und kodiert für das Protein Hamartin [20]. Auf Chromosom 16p13 befindet sich das Tsc2-Gen und enthält 42 Exons [18]. Dieses Gen kodiert für das Protein Tuberin [21]. Die beiden Proteine Hamartin und Tuberin bilden miteinander einen Komplex [22, 23].

Ein wesentliches und zentrales Regulatormolekül der Zelle stellt das sogenannte *Mammalian target of Rapamycin* (mTOR) dar. Hierbei handelt es sich um eine Proteinkinase, die für die Regulierung einer Reihe biologischer Prozesse verantwortlich ist, darunter Zellwachstum, Translation, Transkription, Angiogenese, Biogenese von Ribosomen, Autophagie und metabolische Vorgänge [24]. Die Aktivierung beziehungsweise fehlende Inhibierung von mTOR spielt so eine wichtige Rolle bei Tumorentwicklung und -wachstum. Der TSC-Komplex ist der Hauptinhibitor von mTOR, wobei er GTPase-aktivierend auf die *Ras homolog enriched in brain* (Rheb) wirkt, einer GTPase aus der Ras Familie [25, 26]. Das GTP-gebundene Rheb aktiviert anschließend mTOR [27], indem sie die Interaktion zwischen mTOR und seinem endogenen Inhibitor FKBP38 verhindert [28]. Der inhibitorische Effekt des TSC-Komplexes kommt zustande durch die Stimulation der Konversion von aktivem Rheb-

GTP in seine inaktive Form Rheb-GDP [25]. Bei TSC ist der TSC-Komplex durch eine Mutation von Tsc1 oder Tsc2 nicht mehr funktionsfähig. Dadurch kommt es durch den fehlenden hemmenden Einfluss von Tsc1 und Tsc2 zu einer unkontrolliert erhöhten mTOR-Aktivität und damit zu vermehrtem Zellwachstum und letztlich zu Tumorentstehung [10].

Den mTOR-Wirkungsmechanismus zeigt Abbildung 1:

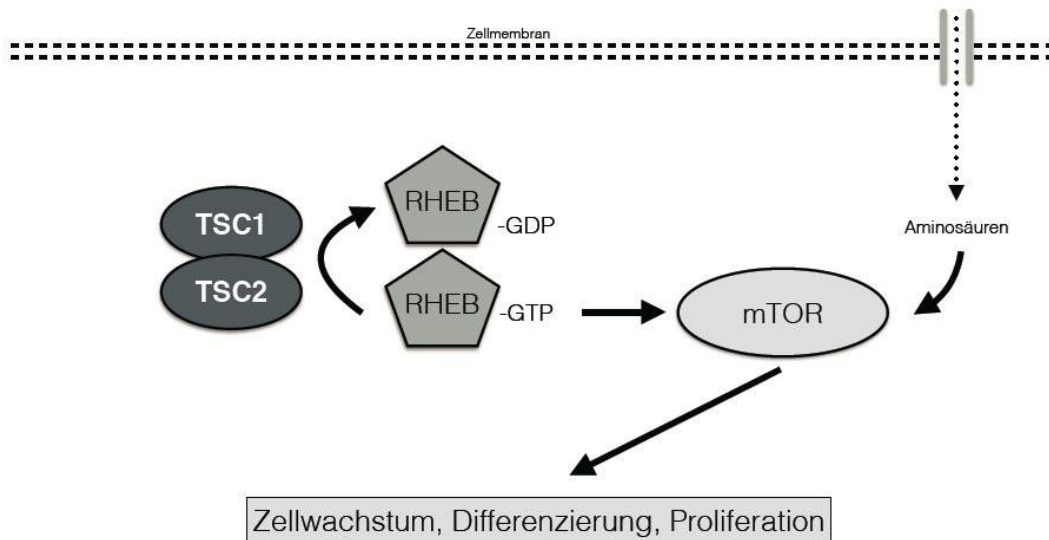


Abbildung 1: mTOR-Wirkungsmechanismus vereinfacht dargestellt aus [10].

Regulation des *mammalian target of rapamycin* mTOR) durch den Tuberöse Sklerose Komplex (TSC-Komplex) [Tsc1/Tsc2]. Hamartin (Tsc1) und Tuberin (Tsc2) bilden einen Komplex zur Verhinderung der RHEB-abhängigen Aktivierung von mTOR. RHEB = *Ras homolog enriched in brain*; GDP = guanosine diphosphate; GTP = guanosine triphosphate.

2.3 Diagnosekriterien

Die Diagnosestellung ist aufgrund der Variabilität von Auftreten und Ausprägung der unterschiedlichen Symptome schwierig. Aus diesem Grund wurden auf der *Tuberous sclerosis complex consensus conference* von 1998 einheitliche Kriterien für die Diagnose des TSC festgelegt [16]. Diese wurden auf der *Tuberous sclerosis complex consensus conference* von 2012 überarbeitet und 2013 veröffentlicht [29]. Die Unterteilung in Haupt- und Nebenkriterien zeigt die unterschiedliche Gewichtung der einzelnen Symptome. Die Liste der Hauptsymptome enthält solche, die in hohem Maße als spezifisch für TSC gelten, während weniger spezifische Zeichen den Nebenkriterien zugeordnet werden. Die Diagnose gilt als gesichert, wenn zwei Hauptkriterien oder ein

Haupt- und mindestens zwei Nebenkriterien vorhanden sind. Als möglich gilt die Diagnose bei Auftreten von einem Haupt- oder mindestens zwei Nebenkriterien.

Die folgende Tabelle zeigt die aktuellen Diagnosekriterien:

A. Genetische Diagnosekriterien
Die Identifikation einer pathogenetischen Tsc1- oder Tsc2-Mutation in der DNA von normalem Gewebe ist ausreichend für eine TSC-Diagnose. Eine pathogenetische Mutation ist definiert als eine Mutation, die eindeutig den TSC-Komplex inaktiviert (z.B. „ <i>out-of-frame indel</i> “ oder „ <i>Nonsense</i> “-Mutation), Proteinsynthese verhindert (z.B. große genomische Deletion) oder eine „ <i>Missense</i> “-Mutation deren Effekt bei der Funktionsbeurteilung nachweislich zur Funktionseinschränkung des Zielproteins bzw.-komplexes führt. Andere Varianten von TSC1 oder TSC2, deren Effekt auf die Funktion weniger gesichert ist entsprechen nicht diesen Kriterien und sind nicht ausreichend für eine endgültige TSC-Diagnose. Es ist anzumerken, dass 10% bis 25% der TSC-Patienten durch die konventionellen genetischen Tests keine Mutation aufweisen. Ein unauffälliges Ergebnis schließt eine TSC nicht aus und hat keinen Einfluss auf die Aussagekraft der klinischen Diagnosekriterien.
B. Klinische Diagnosekriterien
<p>Hauptkriterien (<i>Major features</i>)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hypomelanotische Flecken (≥ 3, mindestens 5mm Durchmesser) 2. Angiofibrome (≥ 3) oder Schädelplaque 3. Unguale Fibrome (≥ 2) 4. Chagrinhaut 5. Multiple retinale Hamartome 6. Kortikale Dysplasien * 7. Subependymale Knötchen 8. SEGA (subependymale Riesenzellastrozytome) 9. Kardiale Rhabdomyome 10. Lymphangiomeiomyomatose (LAM) ^ 11. Angiomyolipome (≥ 2) ^ <p>Nebenkriterien (<i>Minor features</i>)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. „Konfettiartige“ Hautläsionen 2. Zahnschmelzdefekte (> 3) 3. Intraorale Fibrome (≥ 2) 4. Retinale depigmentierte Flecken 5. Multiple renale Zysten 6. Nichtrenale Hamartome <p>*Hierzu gehören kortikale Tubera und zerebrale Migrationslinien der weißen Substanz ^ Eine Kombination der zwei Hauptkriterien (LAM und Angiomyolipome) ohne weitere Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer gesicherten Diagnose.</p>

Tabelle 1: Diagnosekriterien TSC nach Northrup et al 2013 [29]

2.4 Organbeteiligung bei TSC

2.4.1 Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS)

Eines der am häufigsten durch TSC betroffenen Organe ist das ZNS. Die Erkrankung manifestiert sich hier im Sinne von kortikalen Tubera, subependymalen Knötchen (SEN), subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA), Heterotopien der weißen Substanz und epileptischen Anfällen [30, 31]. 95% der Patienten weisen mindestens eine der zerebralen Veränderungen auf [1].

Sowohl die kortikalen Tubera als auch die SEN sind Hamartome. Histologisch bestehen kortikale Tubera aus dysmorphen Neuronen und Gliagewebe sowie einer erhöhten Anzahl an vergrößerten Astrozyten und Riesenzellen [32, 33]. SEN setzen sich ähnlich wie kortikale Tubera aus veränderten Neuronen und Gliagewebe sowie vergrößerten Astrozyten zusammen. Sie können kalzifizieren und sind somit in der Bildgebung oft gut darstellbar [32, 34]. Im Kindesalter können bei TSC-Patienten im MRT in circa 90% der Fälle kortikale Tubera und SEN detektiert werden [35-37]. SEGA ist ein gutartiger, langsam wachsender Tumor gemischter glioneuraler Abstammung [30, 38, 39]. Histologisch unterscheidet er sich nicht von SEN [29]. Die Prävalenz von SEGA bei TSC-Patienten schwankt je nach Studie zwischen 5% und 20% [40]. Sie entstehen meist an der Wand des lateralen Ventrikels, am häufigsten im Bereich des Foramen Monroi. Häufig führt diese Lokalisation durch eine Liquorzirkulationsstörung zu einem okklusiven Hydrozephalus mit Symptomen eines erhöhten intrakraniellen Drucks [41, 42]. Zu den Symptomen, die meist zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr auftreten, kommt es bei etwa 6% bis 9% der TSC-Patienten [30, 39, 43-45]. Zu diesen zählen typischerweise Kopfschmerzen und Erbrechen oder fokale-neurologische Defizite [30, 38, 39, 44]. Zusätzlich können die Patienten aber auch an unspezifischen Symptomen wie Erschöpfung, Depression, Appetitminderung und einer erhöhten Anzahl von Krampfanfällen leiden [30].

Epileptische Anfälle stellen die häufigste zentralnervöse Erscheinungsform von TSC dar und betreffen circa 80% bis 90% der TSC-Patienten [35, 46]. Blitz-Nick-Salaam (BNS)-Krämpfe gehören zu den Symptomen, die am häufigsten zu einer TSC-Diagnose führen und kommen bei 36% bis 69% der Patienten vor [47]. Zu den epileptischen Anfällen kommt es wahrscheinlich durch die neuroanatomischen Veränderungen (v.a. kortikale Tubera) im Rahmen von TSC [48]. In über 60% der Fälle beginnen die

Krampfanfälle im ersten Lebensjahr, wobei Patienten mit TSC auch im Erwachsenenalter noch eine Epilepsie entwickeln können [35, 49, 50]. Eine geistige Behinderung gehört zu den häufigsten Symptomen von TSC und betrifft circa 42% bis 65% der Patienten [35, 46, 51]. Es zeigt sich eine Assoziation mit BNS-Krämpfen [46, 50, 52, 53], refraktärer Epilepsie [50, 54, 55] und wenn auch seltener mit der Anzahl zerebraler Tubera [53]. O’Callaghan et al. beschreiben eine signifikante Senkung des Intelligenzquotienten mit steigender Anzahl zerebraler Tubera. Diese Tubera waren in allen Gehirnarealen, besonders aber im Frontallappen lokalisiert [53].

2.4.2 Beteiligung der Haut

Im Rahmen von TSC sind verschiedene Manifestationen im Bereich der Haut möglich. Über 95% aller TSC-Patienten weisen eine der typischen Hautläsionen auf [56]. Hypomelanotische Flecken, sogenannte *Ash-leaf spots*, finden sich oft schon von Geburt an und können ubiquitär am Körper auftreten. Sie sind – gerade auf heller Haut – oft nicht leicht zu erkennen und können unter Schwarzlicht besser sichtbar gemacht werden. Als eines der ersten klinischen Merkmale des TSC sind sie ein besonderes Kriterium zur Früherkennung der Erkrankung, sodass bei der Verdachtsdiagnose TSC stets eine Untersuchung mit der Woodlampe zu empfehlen ist [36, 56]. Bei den fazialen Angiofibromen (früher als Adenoma sebaceum bezeichnet), die etwa 75% der Patienten mit TSC aufweisen [36], handelt es sich um eine erythematöse, papulöse Hautveränderung mit schmetterlingsförmiger Ausbreitung über Nase, Nasolabialfalte und Wange, wobei die Oberlippe typischerweise nicht betroffen ist [57]. Histologisch bestehen diese Veränderungen aus Bindegewebe und kleinen Blutgefäßen [57].

Die sogenannte Chagrinhaut ist bei ca. 50% der Patienten klinisch nachweisbar [36]. Hierbei handelt es sich überwiegend um Areale lederartiger Haut, die meist erst postnatal auftreten und am häufigsten in der Lendengegend außerhalb der Mittellinie des Körpers zu finden sind [57]. Histologisch handelt es sich hier um einen Überschuss an fibrösem Gewebe [58]. Fibröse Schädelplaques treten meist an der Stirn-Haar-Grenze auf. Ursächlich hierfür ist eine Bindegewebsvermehrung. Optisch imponiert eine hautfarbene bis rötlich gefärbte Erhebung, die sich bei der Palpation derb darstellt [56]. Seltener zu beobachten sind *café-au-lait*-Flecken, Fibromata mollia und Nagelfalz-Fibrome (Koenen-Tumoren) [36]. Insgesamt besteht bei keiner Form ein signifikantes Entartungsrisiko [47], sodass aus medizinischer Sicht meist keine Behandlung nötig ist. Häufig handelt es sich jedoch um kosmetisch störende Läsionen (besonders bei fazialen

Angiofibromen und Schädelplaques), weshalb viele betroffene Patienten eine Behandlung wünschen.

2.4.3 Beteiligung des Herzens

Die charakteristische kardiale Manifestation bei TSC sind Rhabdomyome. Diese gutartigen Tumore treten häufig multiple auf. Sehr selten können sie sogar als einziges Symptom von TSC vorkommen [59].

2.4.4 Beteiligung der Nieren

Die häufigste Form der Nierenbeteiligung bei TSC ist das AML. Seltener kommt es zu gutartigen Zysten an der Niere [60-64]. Allgemein kann zwischen zwei verschiedenen Arten von AML unterschieden werden. Zum einen findet sich die klassische Form der AML. Diese besteht aus atypischen Blutgefäßen, unreifen glatten Muskel- und Fettzellen, wobei die Gewichtung jeder einzelnen der drei Komponenten – selbst in den verschiedenen AML einer Niere – sehr unterschiedlich sein kann [65, 66]. Es konnten bisher fünf verschiedene Arten von atypischen Blutgefäßen nachgewiesen werden [67]. Zum anderen tritt die noch nicht sehr lange bekannte epitheloide Variante der AML auf [68, 69]. Diese Variante besteht aus einem großen Anteil an epitheloiden Zellen. Die Läsionen können eine signifikant erhöhte mitotische Aktivität aufweisen. In diesen AML befinden sich nur wenige oder sogar gar keine atypischen Blutgefäße oder Fettzellen. Eble et al. schreiben, dass es sich bei der epitheloiden renalen AML-Form um eine aggressivere Variante handelt als bei der klassischen Form [70]. AML treten auch sporadisch auf. Nur etwa 10% der AML sind TSC-assoziiert [66]. Trotzdem sollte bei jedem Patienten mit einem AML eine Evaluation bezüglich TSC erfolgen, um einen bisher nicht diagnostizierten TSC auszuschließen [71].

Es gibt Unterschiede zwischen den beiden Formen, welche Nelson CP et al. wie folgt aufführen:

	Sporadische AML	TSC-assoziierte AML
Durchschnittsalter	52	30
% multiple Tumore	13	97
Tumordurchmesser in cm	5.4	8.9
% bei Vorstellung des Patienten:		
Symptomatisch	78	64
Akute Hämorrhagie	14	44

Tabelle 2: Charakteristika der sporadischen und der TSC-assoziierten AML [71]

TSC-assoziierte AML haben somit im Durchschnitt nicht nur einen größeren Tumordurchmesser sondern auch eine größere Wachstumstendenz und führen dadurch auch häufiger zu einer chirurgischen Intervention [72]. Des Weiteren treten sie häufiger bilateral auf als sporadische AML [72]. Die Prävalenz einer Nierenbeteiligung bei TSC-Patienten reicht je nach Quelle von 60% bis zu 80% [60-62, 64, 73]. Sie steigt mit zunehmendem Alter der Patienten an [62]. Viele Patienten mit einer Nierenbeteiligung weisen keine klinischen Beschwerden auf [64]. Meist treten diese erst auf, wenn die AML eine gewisse Größe erreicht haben. Dann erst werden klinische Symptome wie Abdominal- oder Flankenschmerzen, Blutung und Hämaturie angegeben [61, 74, 75]. Das Risiko für eine Blutung erhöht sich ab einer AML-Größe von 4 cm Durchmesser [71, 75-77].

Je nach Größe und klinischer Symptomatik der Nierenläsion existieren verschiedene therapeutische Interventionsmöglichkeiten. Symptomatische Läsionen < 4 cm Durchmesser können durch regelmäßige sonografische Kontrolle überwacht werden. Eine Indikation für eine therapeutische Intervention ist möglicherweise gegeben bei fortschreitendem Wachstum des Tumors/der Tumore oder Verschlechterung der Symptome [66, 72, 77]. Wenn ein therapeutisches Eingreifen notwendig wird, werden, wenn möglich, nierenerhaltende Methoden bevorzugt [66, 71]. Zu diesen zählen die Nierenteilresektion und die selektive arterielle Embolisation (welche meist bevorzugt durchgeführt wird) [78]. Seit dem Jahr 2013 ist die Therapie mit Everolimus, einem mTOR-Inhibitor zur Behandlung renaler AML zugelassen. Bissler et al. führten eine doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie durch. Sie umfasste ein

Patientenkollektiv von 118 Patienten, die an AML größer 3 cm litten (mit gesicherter TSC-Diagnose oder sporadischer LAM). Im Ergebnis reduziert Everolimus die Größe von TSC-assoziierten AML [79]. Jedoch kann auch eine Entfernung der gesamten Niere, zum Beispiel aufgrund von Größe und Lage der Läsionen, Malignitätsverdacht oder einer größeren Blutung notwendig werden [71]. In seltenen Fällen kann es bei Patienten durch die Verdrängung von gesundem Nierengewebe durch AML und Zysten zu einer terminalen Niereninsuffizienz kommen. Wenngleich selten, trägt diese aber relevant zu Morbidität und Mortalität von TSC-Patienten bei [80, 81].

Nierenzysten treten im Allgemeinen hauptsächlich bei Patienten mit AML-Befund auf. Genau wie bei AML ist das Vorkommen von Zysten meist bilateral [60, 62]. AML scheinen im Vergleich zu Nierenzysten jedoch multipler aufzutreten und größeres Wachstum aufzuweisen [60, 73]. Nierenzysten werden selten symptomatisch [60]. Bei einer kleinen Zahl an Patienten zeigen sich, ähnlich der polyzystischen Nierenerkrankung multiple renale Zysten. Einige dieser Patienten leiden an einem Contiguous-Gene-Syndrom, bei dem eine große Deletion im Bereich der benachbarten Gene *Tsc2* und *Pkd1* vorliegt. *Pkd1* ist das verantwortliche Gen für die polyzystische Nierenerkrankung. Diese Patienten präsentieren sich meist bereits im Kindesalter mit einer bilateralen zystischen Nierenerkrankung [82-84]. Eine weitere, sehr seltene Komplikation des TSC stellt das Nierenzellkarzinom dar [85-88].

2013 wurden von Krueger et al. Leitlinien für die Behandlung der Nierenbeteiligung bei TSC veröffentlicht: Bei Erstdiagnose von TSC sollte altersunabhängig eine Bildgebung der Nieren durch ein MRT erfolgen. Neben der Bildgebung sollte eine Überprüfung des Blutdrucks (aufgrund der Gefahr einer sekundären Hypertonie) sowie der Nierenparameter (insbesondere der glomerulären Filtrationsrate (GFR)) durchgeführt werden. Krueger et al. empfehlen für asymptomatische, wachsende AML größer 3 cm Durchmesser die Therapie mit mTOR-Inhibitoren vor einem abwartenden Vorgehen, chirurgischen Eingriffen oder einer Embolisation. Langzeitstudien stehen hier jedoch noch aus. Jährliches klinisches Assessment der Nierenfunktion und der Hypertension werden angeraten, genau wie eine regelmäßige Bildgebung. Im Falle einer akuten Blutung sollte eine Embolisation gefolgt von einer Kortikosteroidgabe erfolgen. Eine Nephrektomie sollte wenn möglich aufgrund der hohen Komplikationsrate, zukünftiger Niereninsuffizienz, Nierenversagen und einer schlechten Prognose vermieden werden.

Bei einem Wachstum der Nierenläsion von mehr als 0,5 cm pro Jahr sollte eine Nadelbiopsie durchgeführt werden [89].

2.4.5 Beteiligung der Lunge

Die klassische Lungenbeteiligung bei TSC ist die LAM. Diese ist charakterisiert durch Zysten, eine multifokale, noduläre Proliferation von unreifen glatten Muskelzellen und perivaskulären Epitheloidzellen (LAM Zellen) [90, 91]. Eine LAM kann sowohl sporadisch als auch TSC-assoziiert vorkommen [92-94]. Die Erkrankung betrifft fast ausschließlich Frauen [95, 96]. In der Regel erkranken Patientinnen ab der vierten Lebensdekade. Etwa 30% bis 40% der weiblichen TSC-Patienten sind betroffen [94, 95]. Nur sehr selten ist LAM vor dem 20. Lebensjahr zu finden [97].

Klinisch präsentiert sich die Lungenbeteiligung häufig durch einen Spontanpneumothorax. Von dieser Komplikation ist etwa ein Drittel aller TSC-Patienten mit Lungenbeteiligung betroffen [98]. Die Klinik umfasst weiter Brustschmerz und Haemoptysen [99]. Selten kann es auch zu einem Chylothorax kommen [100]. Ein progredienter Lungenfunktionsverlust bis hin zu Sauerstoffpflichtigkeit ist möglich [10, 101, 102]. In den Leitlinien für Diagnose und Management der LAM der *European Respiratory Society (ERS)* aus dem Jahr 2010 [92] wurden die Diagnosekriterien (sporadisch sowie TSC assoziiert) definiert. Eine TSC-assoziierte LAM gilt hiernach als gesichert bei charakteristischem CT der Lunge (mindestens 10 Zysten zufällig verteilt über das gesamte Lungenparenchym) und gesicherter oder wahrscheinlicher TSC-Diagnose. Die Diagnosekriterien sind nur für Frauen gültig. Liegt keine TSC vor, kann die Diagnose nur über eine Biopsie des Lungengewebes gesichert werden. Typischerweise sind im CT diffuse, homogene, kleine (kleiner als 1 cm Durchmesser), dünnwandige Zysten zu finden. Gelegentlich können diese Zysten auch bis zu 3 cm Durchmesser groß werden. Ein Röntgenthorax zeigt hingegen oft einen Normalbefund [103]. Bei einem Lungenfunktionstest ist charakteristischerweise eine Einschränkung des *Airflow* (expiratorische Einsekundenkapazität (FEV1)), eine Reduktion des *Tiffeneau Index* FEV1/Vitalkapazität und eine Diffusionsstörung zu finden. Meist korreliert das Maß der Beeinträchtigung in der Lungenfunktionstestung mit dem Schweregrad der Anomalitäten, die im CT-Befund zu sehen sind [97].

Eine individuelle Prognose für LAM-Patienten ist schwierig zu stellen. Es konnte aber gezeigt werden, dass der Verlauf von LAM bei TSC-Patienten weniger schwerwiegend und indolenter ist als bei sporadischer LAM [102, 104]. Auch scheint eine Schwangerschaft einen negativen Effekt auf das Fortschreiten von LAM zu haben [105-107]. Dies wird unter Punkt 2.7.2 genauer erläutert. Da LAM eine Erkrankung ist, die fast ausschließlich Frauen betrifft und da man vermutet, dass die Progredienz der Erkrankung durch Östrogene beschleunigt wird, hat man verschiedene Therapieoptionen wie Oophorectomie, Tamoxifen (Östrogenrezeptorinhibitor), Progesteron und *Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)* Analoga getestet. Die Wirksamkeit dieser Medikamente wurde bis dato jedoch nicht belegt [108-110]. Einen Therapieversuch mit Progesteron unternahm man aufgrund seiner antiöstrogenen Wirkung. Neben seiner direkten proliferativen Einwirkung (vor allem im weiblichen Fortpflanzungstrakt) haben Progesteron und andere Gestagene verschiedene antiöstrogene Effekte, wie die Suppression der Gonadotropine (und damit der Ovarialfunktion), die Stimulation der 17- β -Hydroxydehydrogenaseaktivität (Umwandlung von hoch aktivem Östradiol in das weniger wirksame Östron) und eine Reduktion der Östrogenrezeptordichte in den Zielgeweben [111]. Aufgrund der Krankheitsentstehung durch eine Mutation im Tsc1- oder Tsc2-Gen und eine darauf folgende konstitutive Aktivierung des mTOR haben sich auch mTOR-Inhibitoren wie Rapamycin (Sirolimus) als therapeutisch vielversprechend erwiesen [112-114]. In seltenen, schweren Fällen kann auch eine Lungentransplantation erwogen werden [92].

Im Rahmen der TSC-Leitlinien finden sich auch Vorgaben für die Behandlung von TSC-assoziiertes LAM: hiernach sollte bei weiblichen Patienten ab 18 Jahren eine Testung der Lungenfunktion, ein 6-Minuten-Gehtest und ein hochauflösendes CT (HRCT) der Lunge erfolgen. Des Weiteren sollte unter anderem eine Beratung bezüglich der Anwendung von Östrogenen (so zum Beispiel östrogenhaltige Kontrazeptiva) und mögliche Auswirkungen auf die Entwicklung einer LAM erfolgen. Patientinnen mit einem individuellen LAM-Risiko sollten bei jeder klinischen Untersuchung auf Symptome wie Dyspnoe oder Kurzatmigkeit überprüft werden. Bei Patientinnen ohne klinische Symptome oder Anzeichen von Lungenveränderungen im HRCT wird empfohlen das HRCT alle fünf bis zehn Jahre zu wiederholen. Sobald sich zystische Veränderungen zeigen sollte die Progression der LAM alle zwei bis drei Jahre anhand eines HRCTs und einer jährlichen Lungenfunktionstestung sowie eines 6-Minuten-Gehtests überprüft werden. Handelt es sich bereits um eine fortgeschrittene

TSC-LAM sind ein HRCT sowie Lungenfunktionstestung alle drei bis sechs Monate notwendig um die entsprechende Therapie einleiten zu können. Bei ausgewählten LAM-Patientinnen wird eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren vorgeschlagen um die Lungenfunktion zu verbessern und zu stabilisieren und eine Erhöhung der Lebensqualität zu erreichen. Unter Umständen kann auch eine Lungentransplantation erwogen werden [89].

2.4.6 Beteiligungen anderer Art

Neben den unter Kapitel 2.4.1 bis 2.4.5 genannten Organbeteiligungen kann es noch zu weiteren Läsionen kommen. Beispiele hierfür sind retinale Hamartome, die bei etwa 40% bis 50% aller TSC-Patienten beobachtet werden und oft schon im frühen Kindesalter vorhanden sind [115], sowie Zahnschmelzdefekte („Pits“) und Zahnfleischfibrome. Läsionen der Zähne und des Zahnfleisches sind bei diesem Krankheitsbild häufig zu finden [115].

2.5 Hormonelle Veränderungen des weiblichen Körpers

In der medizinischen Fachliteratur wird eine Diskussion über negative Auswirkungen eines erhöhten Östrogenspiegels auf Nieren- und Lungenbeteiligung bei TSC geführt (s. Kapitel 2.7.2 und 2.7.3). Potenzielle Auswirkungen von Östrogen auf den Krankheitsverlauf von TSC sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Arbeit, weswegen unter den Punkten 2.5.1 und 2.5.2 die hormonellen Veränderungen – im Speziellen die Veränderung des Östrogenspiegels – während der Menarche, einer Schwangerschaft und der Einnahme östrogenhaltiger Kontrazeptiva erläutert werden.

2.5.1 Hormonelle Veränderungen bei der Menarche

Die Pubertät gliedert sich in die vier Phasen Thelarche, Pubarche, Wachstumsschub und Menarche. Die Menarche stellt die letzte der vier Pubertätsphasen dar. Sie findet zwischen dem neunten und 16. Lebensjahr statt und ist definiert als erste Regelblutung [116]. In der Pubertät kommt es zu einer pulsatilen *GnRH* Sekretion im Hypothalamus. Das follikelstimulierende Hormon (FSH) und luteinisierende Hormon (LH) bedingen dabei die Follikelreifung und Hormonproduktion (Androgene in den Thekazellen und Östradiol in den Granulosazellen). Zu Beginn sind die Zyklen oft noch anovulatorisch, erst im Laufe der Zeit entwickeln sie sich regelrecht. Es kommt zu einem Anstieg der

Östrogenkonzentration im Serum von < 10 pg/ml im Kindesalter (bis ca. 9 Jahr) auf > 40 pg/ml ab Beginn der Pubertät [117].

Abbildung 2 aus „Gynäkologie und Geburtshilfe“ von Kiechle [116] zeigt einen Überblick der hormonellen Veränderungen während Menarche und Menopause, sowie den physiologischen hormonellen Zyklus während der Geschlechtsreife.

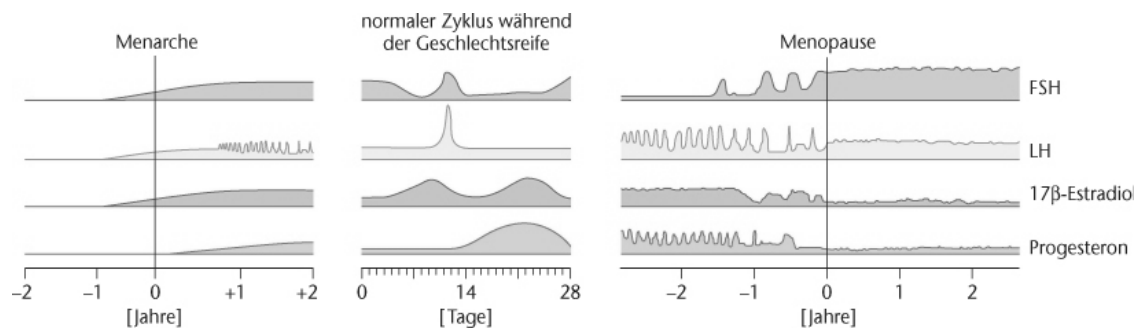


Abbildung 2: Hormonverlauf von der Menarche bis zur Menopause.
Abbildung aus [116]

Wie aus der Abbildung ersichtlich wird, kommt es während der Menarche zu einem Anstieg der Östradiol- und später auch zu einem Anstieg der Progesteronkonzentration. Während der Geschlechtsreife finden sich im Organismus zyklusabhängige Schwankungen von Östradiol und Progesteron. Nach der Menopause fallen die Konzentrationen beider Hormone wieder ab.

2.5.2 Hormonelle Veränderungen während der Schwangerschaft

Während einer Schwangerschaft kommt es im weiblichen Organismus zu verschiedenen hormonellen Veränderungen. Zu Beginn der Schwangerschaft verfügt der Keimling über die Fähigkeit, humanes Choriongonadotropin (hCG) zu bilden. Das hCG des Trophoblasten gelangt in die mütterliche Zirkulation und bindet mit hoher Affinität an die LH-Rezeptoren des Corpus luteum. hCG regt so das Corpus luteum zu gesteigerter Progesteron- und Östradiolsekretion an. Zu den Funktionen des Progesterons in der Schwangerschaft zählen die Verhinderung der Kontraktion des Myometriums, der feste Verschluss der Cervix uteri sowie eine Stabilisierung des sauren pH-Wertes der Vaginalflora (protektiv gegen ascendierende pathogene Mikroorganismen). Zudem wirkt es aufgrund seiner strukturellen Verwandtschaft mit Kortisol immunsuppressiv. Östradiol hingegen ist nicht nur für die Induktion der Expression von Progesteron-Rezeptoren verantwortlich sondern auch für die verstärkte Ausschüttung von

Wachstumsfaktoren wie EGF (*epidermal growth factor*) und IGF (*insulin like growth factor*). Diese beiden Faktoren sind für das Uteruswachstum während der Schwangerschaft von zentraler Bedeutung [111, 116, 118]. Nach dem Corpus luteum übernimmt die Plazenta die Produktion von Progesteron und Östrogenen (Östron, Östradiol, Östriol). Hier ist der während der Schwangerschaft am meisten produzierte östrogene Metabolit das Östriol [119, 120]. Trotz der hohen Produktionsrate ist die Konzentration des Östriols im Blut jedoch niedriger als die des Östradiols. Grund hierfür sind erhöhter Metabolismus und Ausscheidung [121].

Die Veränderung der Plasmakonzentrationen von hCG, Progesteron und Östrogenen während einer normalen Schwangerschaft ist in Abbildung 3 dargestellt:

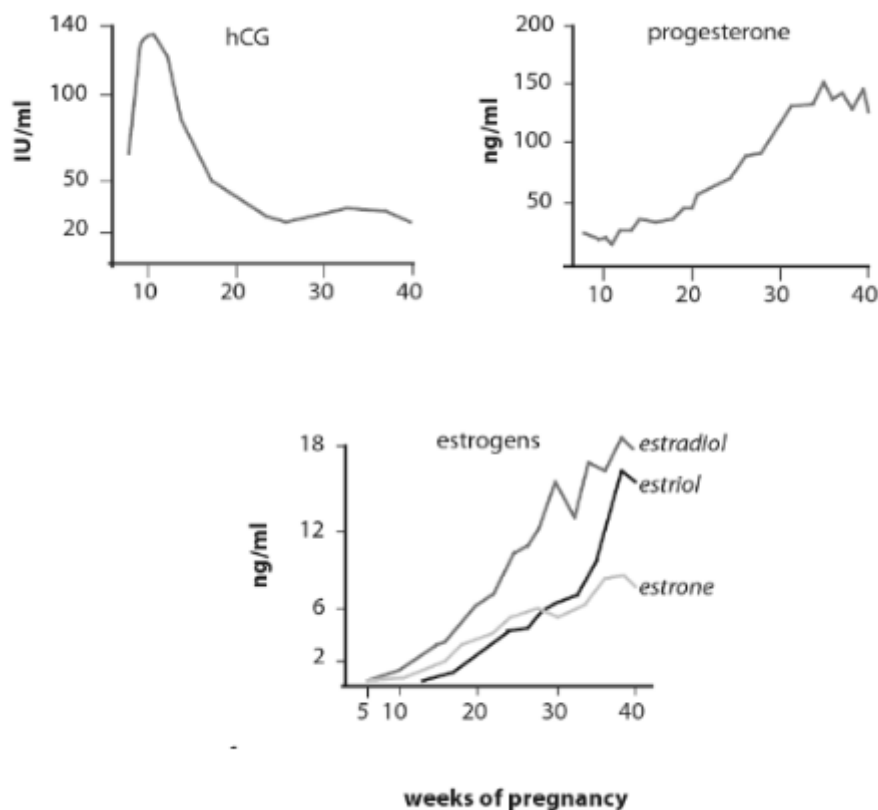


Abbildung 3: Veränderung der Plasmakonzentrationen von hCG, Progesteron und Östrogenen während einer Schwangerschaft nach [122]: leicht abgeändert durch die Autorin

Aus Abbildung 3 ist ersichtlich, dass sowohl die Konzentration von Progesteron als auch die der Östrogene im Laufe einer Schwangerschaft erheblich zunimmt.

2.6 Möglichkeiten der Kontrazeption

Die gegenwertigen Möglichkeiten der Kontrazeption sind vielseitig: es wird zwischen hormonfreien und hormonbasierten Methoden unterschieden. Bei den Hormonpräparaten differenziert man weiter zwischen Präparaten, die ausschließlich Gestagen als Hormon enthalten und solchen, die aus einer Kombination aus Östrogenen und Gestagenen bestehen. In Tabelle 3 findet sich ein Überblick der gängigsten Verhütungsmethoden [123, 124].

Verhütungsmethode	Pearl-Index
Orale Kontrazeption (Kombinationspräparat)	0,1 – 0,9
Orale Kontrazeption (Gestagen Monopräparat)	0,5 – 3
Hormonpflaster (Östrogen + Gestagen)	0,9
Hormonspirale (Gestagen)	0,16
Dreimonatsspritze	0,3 – 1,4
Hormonstäbchen	0,1
Kondom	2 – 12
Kupferspirale	0,9 – 3
Sterilisation der Frau	0,1*
Sterilisation des Mannes	0,25*

*im ersten Jahr nach der Operation

Tabelle 3: Überblick der gängigsten Verhütungsmethoden mit Angabe des Pearl-Index

Aufgrund der Bedeutsamkeit für die vorliegende Untersuchung soll hier sowohl auf die Gestagen Monopräparate, als auch die Östrogen-Gestagen Kombinationspräparate und ihre Anwendung speziell durch TSC-Patientinnen näher eingegangen werden.

2.6.1 Östrogen-Gestagen Kombinationspräparate

Die in diesen Präparaten enthaltenen synthetisch hergestellten Östrogene und Gestagene haben folgende Wirkungen:

- Ovulationshemmung
- Veränderung der Konsistenz des Schleims im Gebärmutterkanal mit Hemmung der Spermienaszension
- Veränderungen der Gebärmutter Schleimhaut mit Nidationshemmung

Als Präparate stehen sowohl eine Vielzahl von oralen Kontrazeptiva als auch das Hormonpflaster Evra® auf dem deutschen Arzneimittelmarkt zur Verfügung. Diese unterscheiden sich nicht in ihrem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil [124]. Die wichtigste Wirkung der Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate ist die Hemmung

der Ovulation. Die Geschlechtshormone führen über eine zentrale Rückkopplungshemmung zur verminderten Freisetzung von FSH und LH und in der Folge zur Ovulationshemmung. Die Gestagenkomponente verdickt zusätzlich den Zervixschleim, setzt die Tubenmotilität herab und verändert die endometriale Schleimhaut (Nidationshemmung) [124, 125]. Orale Kombinationspräparate sind bei richtiger Anwendung sehr sicher (Pearl-Index 0,1-0,9) und mit 39% die beliebteste und am häufigsten angewendete Verhütungsmethode in Deutschland [124].

Beeinträchtigt werden kann die Wirksamkeit jedoch durch Faktoren wie Einnahmefehler, Durchfall, Erbrechen, etc. Auch die Einnahme von entsprechenden Medikamenten (z.B. Antiepileptika) kann zu einer Abnahme der kontrazeptiven Wirkung führen. Dies betrifft jedoch nicht nur Kombinationspräparate sondern auch Gestagen-Monopräparate, wie zum Beispiel Cerazette®. Bei der Interaktion von hormonellen Kontrazeptiva mit Antiepileptika, wie zum Beispiel Carbamazepin, Phenytoin oder Primidon, kommt es zu einer beschleunigten Metabolisierung der oralen Kontrazeptiva – vor allem des Östrogens – durch die Induktion des hepatischen Cytochrom p450 und damit zu einer Abschwächung der kontrazeptiven Wirkung [126, 127]. Deshalb wird zum Teil empfohlen den Patientinnen Kombinationspräparate mit einer höheren Östrogenkonzentration zu verabreichen. Ebenso kann es aber auch zu einer abgeschwächten Wirkung des Antiepileptikums kommen, wie zum Beispiel bei Lamotrigin, welche eine erhöhte Krampfgefahr zur Folge hat [128]. Gerade für TSC-Patientinnen spielt die Interaktion von hormonellen Kontrazeptiva und Antiepileptika eine große Rolle, da ca. 80% von einer Epilepsie betroffen sind [52]. Bei den neueren oralen Kombinationspräparaten konnte die tägliche Östrogenmenge von früher 50 µg/Tag auf heute 20-30 µg/Tag herabgesetzt werden. Dies ist für die Anwenderin aufgrund geringerer Nebenwirkungen von Vorteil [124].

2.6.2 Gestagen Monopräparate

Monopräparate enthalten geringe Mengen eines Gestagens und können sowohl als orale Kontrazeption in Form der sogenannten Minipille verabreicht werden, als auch in Form von Depotpräparaten wie etwa der Hormonspirale, Dreimonatsspritze oder dem Hormonstäbchen eingesetzt werden. Die kontrazeptive Wirkung der Gestagene beruht vor allem auf einer Veränderung des Zervixschleims, einer Lutealinsuffizienz, der Herabsetzung der Spermienmotilität und einer Herabsetzung der Tubenmotilität. Nicht

immer kommt es zur Verhinderung der Ovulation [124]. Die Minipillen enthalten als Gestagene meist Norethisteron, Norgsetrel, Levonorgesterel oder Desogestrel. Sie müssen täglich in einem Zeitfenster von drei Stunden eingenommen werden. Das geringe Zeitfenster und die dadurch herabgesetzte Flexibilität für die Patientin ist ein Nachteil gegenüber der Kombinations-Pille. Vorteile gegenüber anderen Ovulationshemmern sind jedoch die Möglichkeit der Einnahme während der Stillzeit und die Eignung auch bei kardiovaskulären Risiken gegenüber Ovulationshemmern.

Zu den Nebenwirkungen zählen [123]:

- schlechte Zykluskontrolle,
- häufige Durchbruchblutungen,
- häufiges Auftreten einer Amenorrhoe,
- erhöhte Rate von Extrauterin-Graviditäten,
- häufiges Auftreten funktioneller Zysten.

Mittlerweile ist seit September 2002 ein Desogestrel-Präparat (Cerazette®) auf dem deutschen Markt, das als einziges orales Monopräparat – zusätzlich zur Veränderung der Gebärmutterschleimhaut und der Konsistenz des Schleimpfropfes im Muttermund – die Ovulation hemmt. Die Einnahme dieser Pille muss auch nicht im Intervall von drei Stunden erfolgen, sondern hat hier eine Einnahmetoleranz von 12 Stunden, wie dies auch bei vielen Kombinationspräparaten der Fall ist. Das Nebenwirkungsprofil enthält Blutungsstörungen, Akne, Androgenisierungserscheinungen, Gewichtsveränderungen, Stimmungsschwankungen, verringerte Libido, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Brustspannen. Der Pearl Index beträgt 0,14 [123].

2.7 Effekte von Östrogen auf Organbeteiligungen bei TSC

2.7.1 Östrogene und Östrogenrezeptoren

Östrogene wirken vor allem auf die Fortpflanzungsorgane. Darüber hinaus zeigen sie aber auch Effekte auf andere Organsysteme, wie das kardiovaskuläre-, Skelett-, Immun-, gastrointestinale- und neuronale System [129]. Die Wirkung der Östrogene kann sowohl genomisch als auch – obgleich seltener – nicht genomisch erfolgen. Die genomische Wirkung findet über Östrogenrezeptoren (ER) statt. Diese gehören zur Familie der nukleären Hormonrezeptoren und wirken als Liganden-modulierte, nukleäre Transkriptionsfaktoren [130-132]. Bisher konnten zwei strukturell verschiedene Formen von ER (ER α und ER β) charakterisiert werden [133-135]. Die beiden Rezeptor-Subtypen unterscheiden sich bezüglich ihrer Größe. Während das ER α -Gen mit einer Größe von mehr als 140kb sehr groß ist [136], hat das ER β -Gen nur eine Größe von ungefähr 30-40 kb [135]. Die DNA- und auch die Liganden-Bindungs-Domäne beider Rezeptoren werden als homolog beschrieben [137, 138]. ER β bindet Östrogen mit einer ähnlichen Affinität wie ER α [139]. Beide ER enthalten zwei Regionen, als *activation functions* (AF) bezeichnet, welche die Steigerung der Transkriptionsaktivität vermitteln. AF1 befindet sich in Richtung Amino-Terminus, AF2 in der Liganden-Bindungs-Domäne. ER β enthält – im Gegensatz zu ER α – keine starke AF1-Domäne in seinem Amino-Terminus, dafür aber eine Repressor-Domäne. Wenn diese entfernt wird, steigt die Transkriptionsaktivität des Rezeptors. Die Transkriptionseigenschaften der beiden ER sind folglich unterschiedlich [140]. Beispielsweise zeigt Tamoxifen (ein Östrogenrezeptormodulator) eine agonistische Aktivität gegenüber ER α , jedoch nicht gegenüber ER β .

Die Ergebnisse einer Studie von McInerney et al. von 1998 lassen vermuten, dass die Unterschiede in der Sequenzierung der aminoterminalen Domäne von ER α und ER β zur zell- und promotor-spezifischen Transkriptionsaktivität dieser Rezeptoren und ihrer Fähigkeit auf unterschiedliche Liganden zu antworten beitragen. Somit entstehen verschieden regulierte Transkriptionsmechanismen der beiden ER [141]. Anhand von klinischen Studien und Tierexperimenten an ER- und Aromatase defizienten Mäusen wurden die Effekte von Östrogen außerhalb der Fortpflanzungsorgane untersucht. ER α und ER β zeigten hierbei zum Teil ähnliche, zum Teil jedoch auch differente Wirkungen: Im Kolon vermutet man zum Beispiel einen protektiven Effekt bei der

Entstehung eines Koloncarzinoms durch ER β [142], wohingegen eine erhöhte ER α /ER β Ratio bei Kolonkarzinomen dokumentiert wurde [143]. Hingegen scheint ER α für den protektiven Effekt von Östrogenen gegenüber Gefäßverletzungen, insbesondere im Bereich der Media verantwortlich zu sein [144].

2.7.2 In der Literatur beschriebene Effekte von Östrogen auf die Nierenbeteiligung bei TSC

Dass renale AML statistisch signifikant häufiger bei Frauen als bei Männern vorkommen, ist bereits bekannt (52). Die Gründe für diesen Sachverhalt sind bisher jedoch nicht geklärt. Die folgende Tabelle von Rakowski et al. aus dem Jahr 2006 zeigt, dass Frauen häufiger an AML – sporadisch und TSC-assoziiert – leiden, Zysten jedoch geschlechtsunabhängig vorkommen (62).

	Männlich (N=68)	%	Weiblich (N=66)	%	p-Wert M vs W
AML					
Vorkommen	25	36,8	39	59,1	0,0006
Anzahl					
1	1	4,0	7	17,9	0,014
2- 4	1	4,0	2	5,1	
> 4	23	92,0	30	76,9	
Bilateral	23	92,0	32	82,1	0,032
Zysten					
Häufigkeit	15	22,0	20	30,3	nicht signifikant (n.s.)
Anzahl					
1	4	26,7	9	45,0	n.s.
2- 4	2	13,3	0	0	
> 4	8	53,3	10	50,0	
Bilateral	8	53,3	9	45,0	n.s.
AML= Angiomyolipom; M= männlich; W= weiblich					

Tabelle 4: Auswirkung des Geschlechts auf die Nierenbeteiligung

Abbildung nach (62)

Einer der Faktoren, der für das Wachstum der AML möglicherweise verantwortlich sein könnte, ist das bei Frauen in erhöhter Konzentration vorkommende Hormon Östrogen. Bisher konnten in verschiedenen histologischen Studien Östrogenrezeptoren (ER) auf renalen AML nachgewiesen werden: Logginidou et al. fanden anhand von histologischen Untersuchungen, dass renale AML bei Patientinnen mit pulmonaler LAM zu 83% eine Immunreaktivität für ER und zu 100% für Progesteronrezeptoren

(PR) zeigten [145]. Es wurde keine Differenzierung zwischen AML bei TSC-assoziiierter oder sporadischer pulmonaler LAM vorgenommen. Cho et al. konnten in einer Studie mit operativ entfernten renalen AML zeigen, dass das AML-Gewebe sowohl ER als auch PR enthielt. Des Weiteren stellten sie fest, dass die Rezeptoren beider Sexualhormone signifikant häufiger in der epitheloiden AML-Variante als in der klassischen Variante auftraten [146]. Auch hier fand keine Unterscheidung zwischen TSC-assoziierten und sporadischen AML statt. 2008 veröffentlichten Boorjian et al. Ergebnisse ihrer Studie, in der sie Gewebeproben von 110 Patienten (90 Frauen und 20 Männer), bei denen eine Resektion eines renalen AML durchgeführt worden war, auf ER (α und β), PR und Androgenrezeptoren (AR) sowie das Enzym Aromatase untersucht haben. ER β war in den renalen AML ubiquitär vorhanden und AR wurden in den meisten der Tumore entdeckt, wohingegen ER α und PR jeweils nur in etwa einem Drittel der Resektate zu finden waren. Des Weiteren wurde ER β regelhaft sowohl bei sporadischen als auch TSC-assoziierten AML gefunden. ER α wurde signifikant häufiger bei TSC-assoziierten AML detektiert. Von den TSC-assoziierten AML wiesen fünf von sieben (71%) ER α auf, bei den sporadischen AML hingegen nur 26 der 103 (25%). Somit wurde die Hypothese formuliert, dass Sexualhormone eine potenzielle Rolle in der Pathogenese renaler AML spielen könnten [147].

Bisher liegen keine histologischen Studien vor, die nur die TSC-assoziierten renalen AML berücksichtigen. Tierexperimente legten allerdings den Schluss nahe, dass das Wachstum von renalen und hepatischen AML bei TSC von Östrogen beeinflusst sein könnte [2-4]. So konnte gezeigt werden, dass östrogendeprivierte Eker-Ratten (etabliertes Tiermodell für TSC mit heterozygoter TSC2-Mutation) deutlich seltener renale Läsionen entwickelten als unbehandelte Vergleichstiere [2]. In einem anderen Versuch zeigten TSC1-defiziente Mäuse unter exogener Östrogenzufuhr eine deutlich gesteigerte Inzidenz sowie einen erhöhten Schweregrad der hepatischen AML (welche in Aufbau und Verhalten mit renalen AML vergleichbar sind) [4]. Neben den histologisch deskriptiven Daten und Tierexperimenten gibt es über das Wachstum von renalen AML unter Östrogeneinfluss beim Menschen hingegen bisher keine Studien sondern nur einzelne Fallberichte [5]. Ebenso gibt es Fallberichte über AML-Wachstum und Komplikationen während der Schwangerschaft [148-151], die einen Zusammenhang der beiden Faktoren vermuten lassen.

2.7.3 In der Literatur beschriebene Effekte von Östrogen auf die Lungenbeteiligung bei TSC

Das Auftreten einer LAM vor allem bei prämenopausalen Frauen im gebärfähigen Alter [6], sowie die Exazerbation durch Östrogenzufuhr [7, 8] und Schwangerschaften [105-107] führten zu Spekulationen darüber, ob das Wachstum von LAM-Zellen abhängig von weiblichen Geschlechtshormonen sei. Analog zu renalen AML konnte auch bei pulmonaler LAM der Nachweis von Hormonrezeptoren (darunter ER) in histologischen Präparaten erbracht werden [145, 152-155]. Zusätzlich zur Detektion von Hormonrezeptoren in LAM-Gewebe legen mehrere Fallberichte eine Verschlechterung der LAM durch exogene Östrogenzufuhr nahe [7, 8].

Wilson et al. berichten von drei Patientinnen mit LAM, die nach exogener Östrogenzufuhr (aufgrund menopausaler Beschwerden bzw. sekundärer Amenorrhoe bei Hyperprolaktinämie) trotz unterschiedlicher Geschwindigkeit des Voranschreitens der LAM alle eine Verschlechterung der Lungenfunktion aufwiesen [8]. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass die Progredienz einer LAM nach der Menopause (die mit einem abnehmenden Östrogenspiegel einhergeht) verlangsamt wird [156]. In diesen Fallbeschreibungen wurde allerdings nicht zwischen sporadischen oder TSC-assoziierten Fällen von LAM differenziert. Für die Auswirkungen oraler Kontrazeption auf LAM existieren bereits einige Untersuchungen, die allerdings widersprüchliche Ergebnisse zeigen:

Oberstein et al. fanden Hinweise darauf, dass der Gebrauch von oralen Kontrazeptiva mit dem Auftreten von LAM zu einem früheren Lebensalter korreliert [157]. In einer anderen Studie von Wahedna et al. fand sich keine Korrelation der Einnahme oraler Kontrazeptiva mit der Entwicklung einer pulmonalen LAM [6]. Bei beiden Studien wurde nicht zwischen sporadischem und TSC-assoziiertem Vorkommen der LAM differenziert. Ebenso wurde nicht zwischen Kombinations- und Gestagen-Monopräparaten unterschieden. Aufgrund einer potenziell negativen Beeinflussung der Erkrankung, empfiehlt die Leitlinie der *European Respiratory Society* Patientinnen mit pulmonaler LAM, Östrogen-enthaltende Medikamente, darunter auch kontrazeptive Kombinationspräparate und Hormonersatztherapien, zu vermeiden [92]. Diese Empfehlung bezieht sich auf alle Patientinnen mit gesicherter LAM.

Es ist wahrscheinlich, dass eine Schwangerschaft (und ein damit einhergehender erhöhter Östrogenspiegel) für LAM-Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für einen Pneumothorax und Chylothorax einhergeht [105, 107, 158]. Ebenso wird vermutet, dass durch eine Schwangerschaft die Verschlechterung der Lungenfunktion beschleunigt wird [159]. Des Weiteren wird über die Entwicklung einer pulmonalen LAM während einer Schwangerschaft berichtet [106]. In den oben genannten Berichten wurde jedoch nicht spezifiziert, ob es sich um eine sporadische oder TSC-assoziierte LAM handelte. LAM-Patientinnen mit Kinderwunsch wird empfohlen, sich vor der Schwangerschaft bezüglich Lungenfunktion, Pneumo- und Chylothorax untersuchen und währenddessen engmaschig kontrollieren zu lassen. Bei erheblicher, LAM-bedingter Lungenfunktionseinschränkung sollte von einer Schwangerschaft abgeraten werden [92]. Diese Empfehlungen beziehen sich jedoch nicht spezifisch auf TSC-assoziierte LAM.

3 Fragestellung

Tierexperimentelle Daten, Fallberichte und einzelne Fallserien legen den Schluss nahe, dass es unter Östrogeneinfluss zu einer negativen Beeinflussung renaler und pulmonaler Manifestationen bei TSC kommen kann. Diesbezüglich systematische Untersuchungen fehlen bislang jedoch. Vor diesem Hintergrund war es Ziel der vorliegenden Arbeit, retrospektiv die Assoziation von Hormonstatus und Hormonpräparaten auf Veränderungen der Niere und der Lunge bei TSC zu untersuchen. Im Einzelnen wurden dazu folgende Fragestellungen bearbeitet:

- Wie ist die aktuelle Praxis der Empfängnisverhütung vor dem Hintergrund der autosomal-dominant vererbten Erkrankung TSC, die sich möglicherweise unter Östrogeneinfluss verschlechtert?
- Gibt es eine Assoziation zwischen Menarchealter, Schwangerschaft oder Einnahme von (östrogenhaltigen) Hormonpräparaten und dem Vorhandensein oder dem Wachstum von renalen Angiomyolipomen bei Patientinnen mit TSC?
- Gibt es eine Assoziation zwischen Menarchealter, Schwangerschaft oder Einnahme von (östrogenhaltigen) Hormonpräparaten und dem Vorhandensein oder der Verschlechterung einer pulmonalen Lymphangioliomyomatose bei Patientinnen mit TSC?

Hierzu wurden Daten aus einer Fragebogenerhebung und ergänzenden Patienteninterviews bei 39 Patientinnen analysiert.

4 Methodik

4.1 Fragebogen

Die Befragung der Probanden fand zunächst schriftlich in Form eines Fragebogens (siehe Anhang) statt. Dieser umfasste neben demografischen Angaben detaillierte Fragen zur individuellen Krankheitsgeschichte der TSC (Erstdiagnose TSC, Durchführung und evtl. Ergebnis einer molekulargenetischen Untersuchung) sowie der individuellen phänotypischen Ausprägung der Erkrankung (Beteiligung von Gehirn, Haut, etc.). Detailliert wurden Parameter zu den Ziel-Organsystemen der vorliegenden Arbeit wie beispielsweise Nephrektomien, AML-Blutungen und renale Untersuchungen bei Nierenbeteiligung und Pneumothoraces, Sauerstofftherapie und pulmonale Untersuchungen bei Lungenbeteiligung erhoben. Darüber hinaus wurde nach aktueller Verhütung, Menarchealter, vorangegangenen Schwangerschaften, eventuellen Hormontherapien und dem Informationsstand der Patientinnen bezüglich eines möglichen negativen Effekts von Östrogen auf das Fortschreiten der Erkrankung gefragt.

4.2 Datenerhebung

Der Fragebogen wurde an 163 weibliche Patienten im Alter ab 18 Jahren mit gesicherter TSC-Diagnose versandt, von denen 39 Patientinnen an der Studie teilgenommen haben. Dies erfolgte sowohl über den eingetragenen Verein Tuberöse Sklerose Deutschland e.V. als auch über das Tuberöse Sklerose Zentrum der Medizinischen Klinik Innenstadt, Klinikum der Universität München. Mit dem Fragebogen erhielten die Patientinnen bzw. deren gesetzliche Betreuer eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Fragebogenuntersuchung, eine Vorlage zur Schweigepflichtentbindung ihrer behandelnden Ärzte und ein Schreiben mit Informationen zu Hintergrund, Zweck und Vorgehensweise der Studie und zusätzlich Angaben zum Datenschutz. Der Fragebogen war von den Patientinnen bzw. deren gesetzlichen Betreuern handschriftlich auszufüllen und – zusammen mit der unterschriebenen Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie – an das Tuberöse Sklerose Zentrum München zu schicken. Das Unterschreiben der Schweigepflichtentbindung mit Angabe von Namen und Kontaktdaten der behandelnden Ärzte war optional. Ebenso konnten die Patientinnen sich durch Angabe ihrer Kontaktdaten bereit erklären, bei eventuellen Rückfragen an einem Telefoninterview teilzunehmen.

Die Erstellung der Datenbank erfolgte auf Basis der von den Patientinnen oder im Falle einer geistigen Behinderung von ihren gesetzlichen Betreuern bzw. Angehörigen ausgefüllten Fragebögen sowie auf Ergänzungen in den Fragebögen durch Telefoninterviews mit Patientinnen und Ärzten sowie Arztbriefen und medizinischen Befunden. Die Dateneingabe erfolgte ausschließlich aus anonymisierten Fragebögen. Wenn die Einwilligung für einen telefonischen Kontakt und/oder die Einholung von medizinischen Informationen vorlag, erfolgte zunächst eine Pseudonymisierung der Bögen, bis alle benötigten Informationen gesammelt waren und nach Komplettierung der Angaben die Anonymisierung und das Einpflegen der Daten in die Datenbank. Notizen und Arztberichte wurden nach Einfügen der für die Untersuchung wesentlichen Informationen in die Fragebögen vernichtet. Lag keine Einwilligung vor, erfolgte die Anonymisierung unmittelbar nach Eingang. Vor Durchführung der Untersuchung wurde die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians Universität München eingeholt.

4.3 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS Version 20.0 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, USA). Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert und Median dargestellt. Mit Hilfe von Kreuztabellen wurde die relative Häufigkeit von möglichen Einflussfaktoren auf die Entstehung von Nieren- und Lungenbeteiligung (Alter, Einnahme von Östrogenen, Menarchezeitpunkt, etc.) ermittelt, die Odds Ratio berechnet und mittels Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit überprüft. Des Weiteren wurde bei zwei oder mehr voneinander unabhängigen Stichproben anhand des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und Kruskal-Wallis-Test ein p-Wert errechnet. Als Signifikanzniveau wurde vor der statistischen Analyse ein p-Wert $< 0,05$ festgelegt. Korrelationsberechnungen erfolgten mit der Korrelation nach Pearson. Mit der logistischen Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen potenziellen Einflussfaktoren und den untersuchten Symptomen ermittelt.

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptive Statistik

Der Fragebogen wurde an 163 Patientinnen sowohl über den eingetragenen Verein Tuberöse Sklerose Deutschland e.V. als auch über das Tuberöse Sklerose Zentrum des Nephrologischen Zentrums der Medizinischen Klinik Innenstadt, Klinikum der Ludwig Maximilian Universität München versandt. Von den 39 eingegangenen Rücksendungen (entsprechend 24% der ausgesandten Fragebögen) erfüllten alle Patientinnen die Kriterien, um in die Studie aufgenommen zu werden. Das Durchschnittsalter der untersuchten Kohorte beträgt 37,4 Jahre (*Range*: 19 – 59 Jahre).

5.1.1 Molekulargenetische Untersuchung

Wenngleich die Diagnose der TSC meist klinisch gestellt wird, kann eine molekulargenetische Untersuchung sinnvoll sein. Wie an der untersuchten Kohorte zu sehen, wird diese jedoch nicht immer durchgeführt oder erbringt trotz klinisch gesicherter Diagnose keinen Nachweis einer pathogenetisch bedeutsamen Mutation.

Der folgenden Tabelle ist zu entnehmen, ob und wenn ja mit welchem Ergebnis bei den Probandinnen eine genetische Untersuchung stattgefunden hat:

Genetische Untersuchung	Anzahl Patienten (%)
Nein	14 (35%)
Ja	25 (64%)
TSC1-Mutation	8 (32%)
TSC2-Mutation	8 (32%)
Keine Mutation	7 (28%)
Ergebnis nicht nachvollziehbar	2 (8 %)
Gesamt n	39 (100%)

Tabelle 5: Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung in der untersuchten Kohorte

Bei zwei Patientinnen konnte das Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung aufgrund fehlender Befunde nicht mehr nachvollzogen werden.

5.1.2 Organbeteiligungen

Wie bereits in Kapitel 2.4 beschrieben, kann es im Rahmen von TSC zur Beteiligung verschiedener Organe/Organsysteme kommen.

Einen Überblick über die phänotypische Ausprägung der Erkrankung in der untersuchten Kohorte zeigt folgende Tabelle:

Beteiligtes Organ	Anzahl der Patienten (%)	
	Gesamt n= 39 (100%)	
Haut	39 (100%)	
	Adenoma sebaceum	35 (90%)
	Koenen-Tumoren	15 (38%)
	Shagrin-Haut	12 (31%)
	Schädelplaque	10 (26%)
	Andere	17 (44%)
Gehirn	38 (97%)	
	Geistige Behinderung	13 (33%)
	Epileptische Anfälle	25 (64%)
	Verhaltensauffälligkeiten	14 (36%)
	Tubera	22 (56%)
	SEGA	11 (28%)
	Andere	6 (15%)
Niere	35 (90%)	
	AML	32 (82%)
	AML < 4 cm	16 (41%)
	AML ≥ 4 cm	16 (41%)
	Zysten	16 (41%)
Lunge	15 (39%)	
	LAM	15 (39%)
Herz	10 (26%)	

Tabelle 6: Übersicht der phänotypischen Ausprägung von TSC in der untersuchten Kohorte

5.1.3 Menarche und Schwangerschaft

Sowohl das Auftreten der ersten Menstruationsblutung, als auch eine Schwangerschaft gehen mit einer erhöhten Östrogenproduktion einher [116]. Für die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit war es deshalb sowohl wichtig, zu welchem Zeitpunkt bei den

Patientinnen die Menarche stattfand, als auch Vorkommen und Anzahl von Schwangerschaften.

In der untersuchten Kohorte ergab sich ein Mittelwert für das Alter bei der Menarche von 13,0 Jahren (Median 13,0 Jahre; Range: 11-16 Jahre). 25 (64%) Patientinnen der untersuchten Kohorte hatten die Menarche vor dem 14. Lebensjahr, 14 (36 %) ab dem 14. Lebensjahr.

Die genaue Altersverteilung ist Abbildung 4 zu entnehmen.

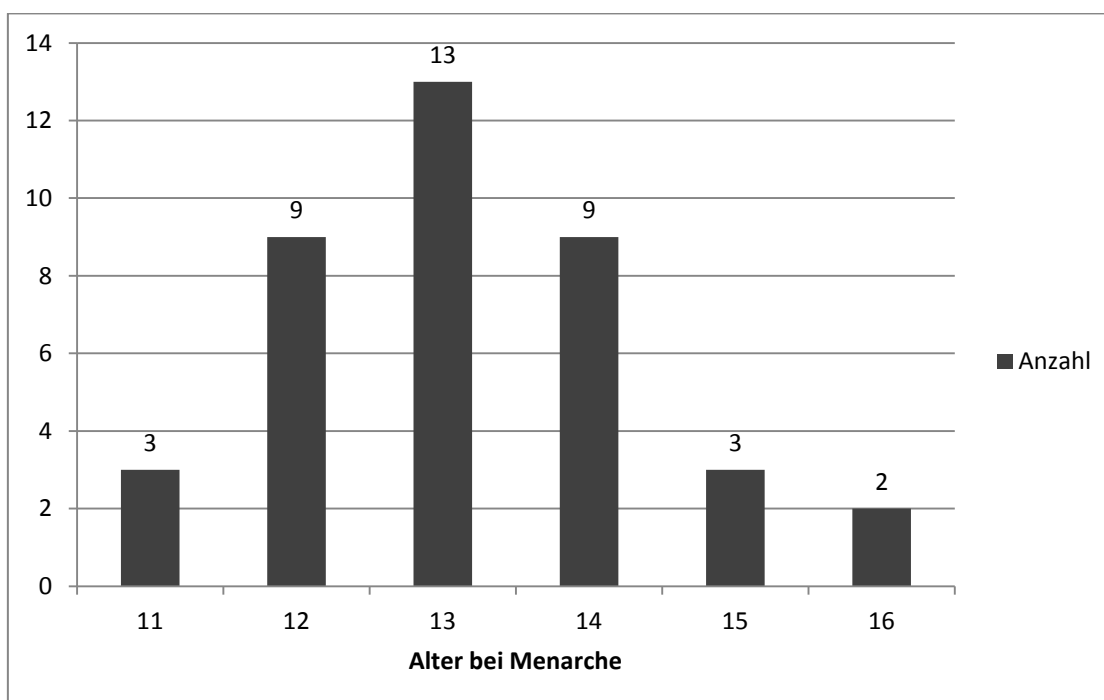


Abbildung 4: Häufigkeit des Alters bei Menarche in der untersuchten Kohorte

In Tabelle 7 sind das Vorkommen und die Anzahl von Schwangerschaften bei den Studienteilnehmerinnen dargestellt.

Schwangerschaften	Anzahl Patienten (%)
Nein	24 (62%)
Ja	15 (39%)
1 Schwangerschaft	7 (47%)
2 Schwangerschaften	6 (40%)
3 Schwangerschaften	2 (13%)
Gesamt n	39 (100%)

Tabelle 7: Schwangerschaften in der untersuchten Kohorte

5.2 Kontrazeptive Versorgung der untersuchten Kohorte

25 Patientinnen (64%) gaben an, in ihrem Leben schon einmal östrogenhaltige Kontrazeptiva genommen zu haben, wohingegen 14 Patientinnen (26%) nie östrogenhaltige Kontrazeptiva benutzt hatten. Insgesamt variierten die Präparate, die zur hormonellen Kontrazeption verwendet wurden stark, sicher auch bedingt durch das breite Angebot auf dem pharmazeutischen Markt.

Eine Auflistung der angewandten hormonhaltigen Kontrazeptiva findet sich in Tabelle 8:

Östrogen enthaltende Kombinationspräparate	
Einphasenpräparate	
Handelsname	Inhaltsstoffe
Marvelon®	0,03 mg Ethinylestradiol, 0,150 mg Desogestrel
Diane 35®	0,035 mg Ethinylestradiol, 2 mg Cyproteronacetat
Yaz®	0,02 mg Ethinylestradiol, 3 mg Drospirenon
Yasmin®	0,030 mg Ethinylestradiol, 3 mg Drospirenon
Gravistat 125®	0,05 mg Ethinylestradiol, 0,125 mg Levonorgestrel
Eve 20®	0,02 mg Ethinylestradiol, 0,5 mg Norethisteron
Valette®	0,03 mg Ethinylestradiol, 2 mg Dienogest
Lamuna 30®	0,03 mg Ethinylestradiol, 0,15 mg Desogestrel
Ovosiston®	0,08 mg Mestranol, 2 mg Chlormadinolacetat
Minisiston®	0,03 mg Ethinylestradiol, 0,125 mg Levonorgestrel
Hormonpflaster Evra®	0,06 mg Ethinylestradiol, 6 mg Norelgestromin
Mehrphasenpräparate	
Handelsname	Inhaltsstoffe
Biviol®	1. 0,04 mg Ethinylestradiol, 0,025 mg Desogestrel 2. 0,03 mg Ethinylestradiol, 0,125 mg Desogestrel
Neo eunomin®	1. 0,05 mg Ethinylestradiol, 1 mg Chlormadinon 2. 0,05 mg Ethinylestradiol, 2 mg Chlormadinon
Trigoa®	1. 0,03 mg Ethinylestradiol, 0,05 mg Levonorgestrel 2. 0,04 mg Ethinylestradiol, 0,075 mg Levonorgestrel 3. 0,03 mg Ethinylestradiol, 0,125 mg Levonorgestrel
Gestagen Monopräparate	
Handelsname	Inhaltsstoffe
Cerazette®	0,075 mg Desogestrel
Mirena®	52 mg Levonorgestrel
Depot clinovir®	150 mg Medroxy-progesteronacetat
Implanon®	68mg Etonogestrel

Tabelle 8: Angewandte hormonhaltige Kontrazeptiva der untersuchten Kohorte

5.2.1 Aktuelle Verhütung

Die Mehrheit der Patientinnen (21= 54%) wendete zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine kontrazeptive Methode an. Von den Patientinnen, die aktuell verhüteten (18= 46%), war die häufigste Methode die Sterilisation der Patientin (5= 28%). Weitere Methoden der genutzten nicht-hormonellen Verhütung waren: Sterilisation des Partners (1= 6%), Barrieremethoden, z.B. Kondom (1= 6%) und die hormonfreie Kupferspirale (2= 11%). Neun (50%) der Patientinnen benutzten zum Zeitpunkt der Datenerhebung hormonhaltige Kontrazeptiva, wovon drei (33%) Patientinnen östrogenhaltige Kombinationspräparate in Form von Tabletten verwendeten. Des Weiteren wurden reine gestagenhaltige Präparate verwendet, darunter die Gestagenpille Cerazette® (2= 22%), die Gestagen enthaltende Spirale (1= 11%) und die Dreimonatsspritze (3= 33%).

Eine Auflistung der aktuell angewandten Verhütungsmethoden findet sich in Tabelle 9:

Anwendung einer Kontrazeptionsmethode	Anzahl Patienten (%)
Nein	21 (54%)
Ja	18 (54%)
Sterilisation der Patientin	5 (28%)
orales Kombinationspräparat (Östrogenanteil $\leq 50 \mu\text{g}$)	3 (17%)
Dreimonatsspritze	3 (17%)
Gestagen-Pille (Cerazette®)	2 (11%)
Hormonfreie Spirale	2 (11%)
Gestagenenthaltende Spirale	1 (6%)
Kondom	1 (6%)
Sterilisation des Partners	1 (6%)
Gesamt n	39 (100%)

Tabelle 9: Aktuell angewandte Verhütungsmethoden

Um festzustellen, ob die aktuelle Verhütung mit der Häufigkeit von AML und LAM bei den Probandinnen korreliert, wurde hier sowohl die Signifikanz als auch die Odds Ratio berechnet. Des Weiteren wurde den Fragen nachgegangen, ob das Alter der Probandinnen oder eine geistige Behinderung eine Auswirkung auf eine aktuelle Verhütung hat. In der untersuchten Kohorte litten TSC-Patientinnen, die aktuell verhüteten, signifikant häufiger an einer Lungenbeteiligung als Patientinnen, die aktuell nicht verhüteten ($p= 0,010$). Die Wahrscheinlichkeit aktuell zu verhüten ist bei Patientinnen mit LAM um 68% erhöht (OR 6,679 [CI 95% 1,576-28,293]).

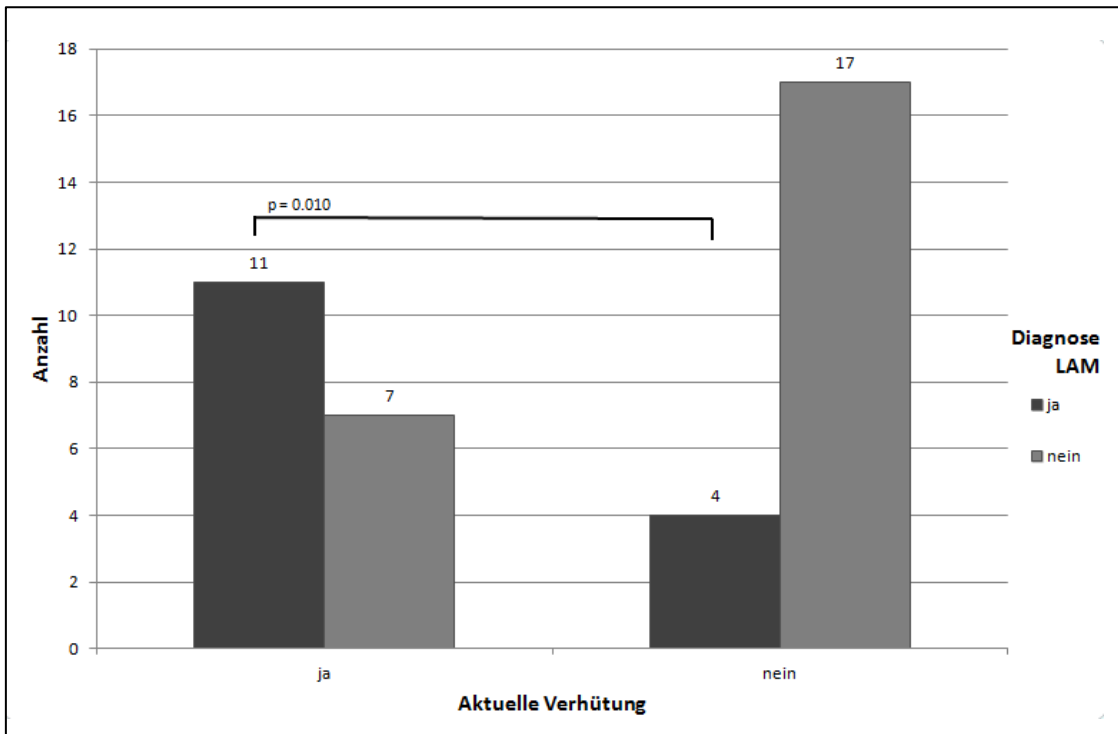


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der aktuellen Verhütung in Abhängigkeit von LAM

Bei den geistig behinderten Patientinnen zeigte sich im Vergleich zu den geistig nicht behinderten Patientinnen eine starke Tendenz nicht zu verhüten ($p= 0,051$). Die Wahrscheinlichkeit bei geistiger Behinderung aktuell nicht zu verhüten war nicht erhöht (OR 0,220 [CI95% 0,049-0,993]).

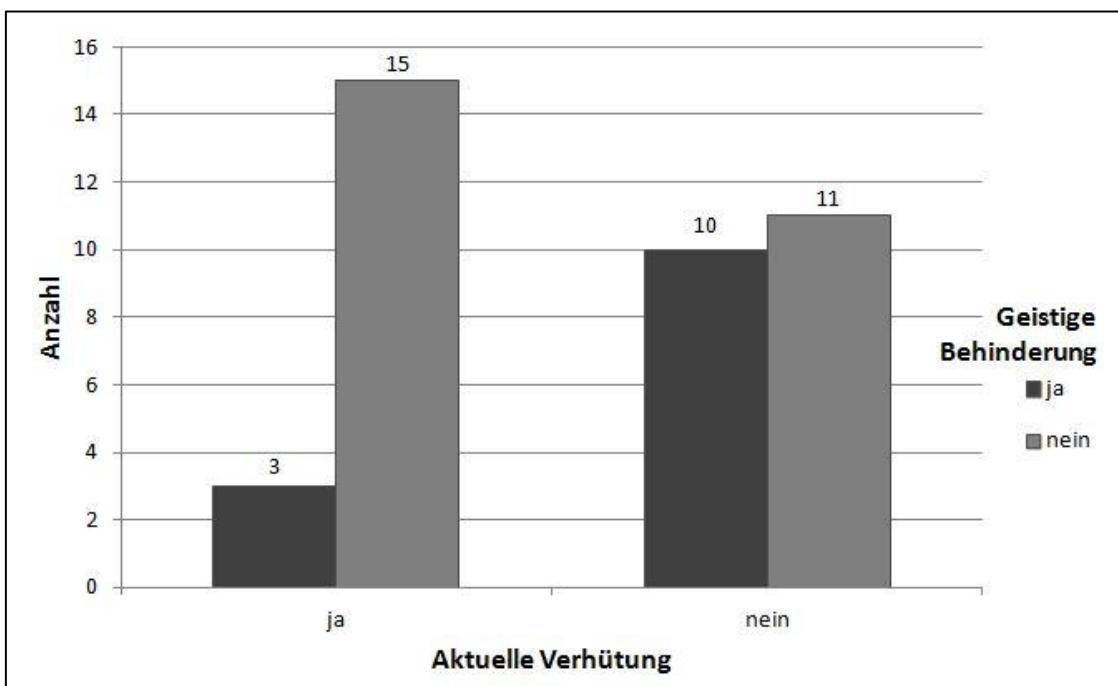


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung einer aktuellen Verhütung in Abhängigkeit einer geistigen Behinderung

Tabelle 10 zeigt eine Zusammenfassung der oben genannten Ergebnisse:

	Aktuell Verhütung n= 18 (46%)		Aktuell keine Verhütung n= 21 (54%)		Sig.	Odds Ratio [95% Konfidenzintervall]
Medianes Alter der Patientinnen in Jahren 40 Jahre [19-59]	40,5 Jahre [20-59]		36,0 Jahre [19-57]		n.s. ¹	-
AML n= 32 (82%)	J	n= 15	J	n= 17	n.s. ²	1,176 [CI 0,226-6,127]
	N	n= 3	N	n= 4		
LAM n= 15 (39%)	J	n= 11	J	n= 4	p= 0,010 ²	6,679 [CI 1,576-28,293]
	N	n= 7	N	n= 17		
Geistige Behinderung n= 13 (33%)	J	n= 3	J	n= 10	n.s. ²	0,220 [CI 0,049-0,993]
	N	n= 15	N	n= 11		
¹⁾ Mann-Whitney-U-Test ²⁾ Exakter Test nach Fisher						

Tabelle 10: Korrelation einer aktuellen Verhütung mit dem Alter der Patientinnen, AML, LAM und einer geistigen Behinderung

5.2.2 Untersuchung der Korrelation von Patientenalter und geistiger Behinderung mit der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate

Das Alter der Patientinnen, die in ihrem bisherigen Leben östrogenhaltige Hormonpräparate eingenommen hatten, war signifikant höher (45,0 Jahre [20-59 Jahre]) als das der Patientinnen, die keine östrogenhaltigen Hormonpräparate eingenommen hatten (26,0 Jahre [19-57 Jahre]).

Dies ist in folgendem Boxplot dargestellt:

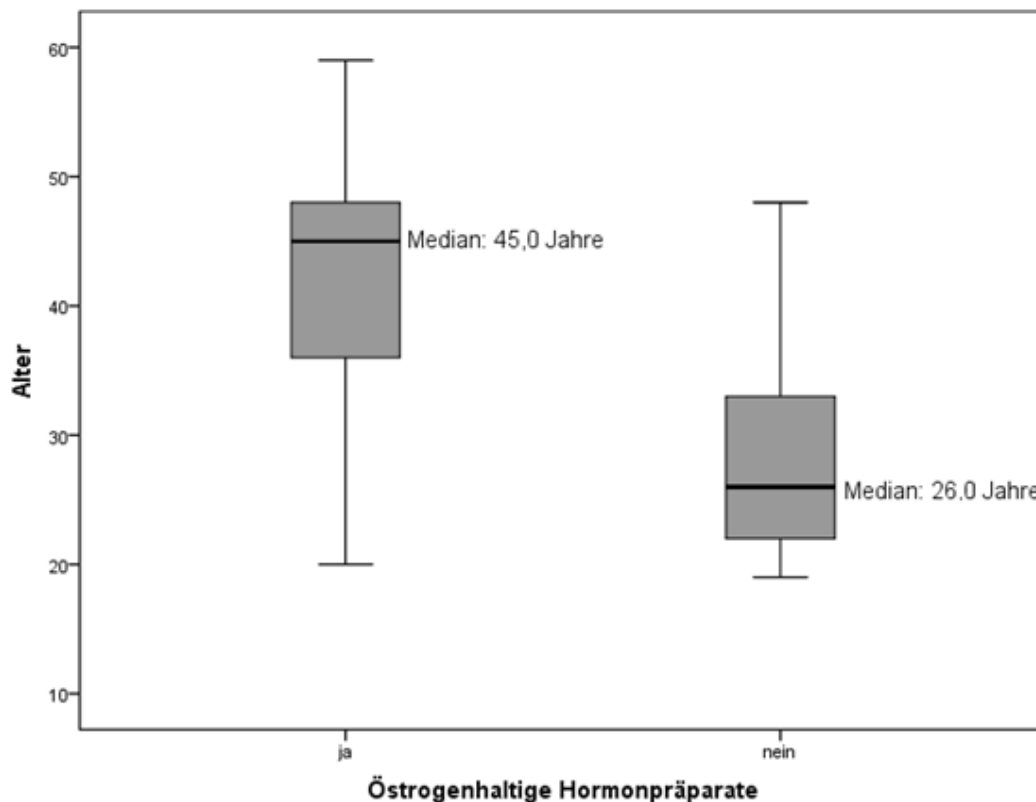


Abbildung 7: Korrelation der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate mit dem Alter der Patientinnen in der untersuchten Kohorte

In der untersuchten Kohorte nahmen Patientinnen mit geistiger Behinderung statistisch signifikant seltener östrogenhaltige Hormonpräparate ein als Patientinnen ohne geistige Behinderung ($p = 0,0003$). Dieses Ergebnis unterstrich die starke Tendenz unter 5.2.1, dass geistig behinderte Patientinnen seltener verhüten als mental nicht retardierte.

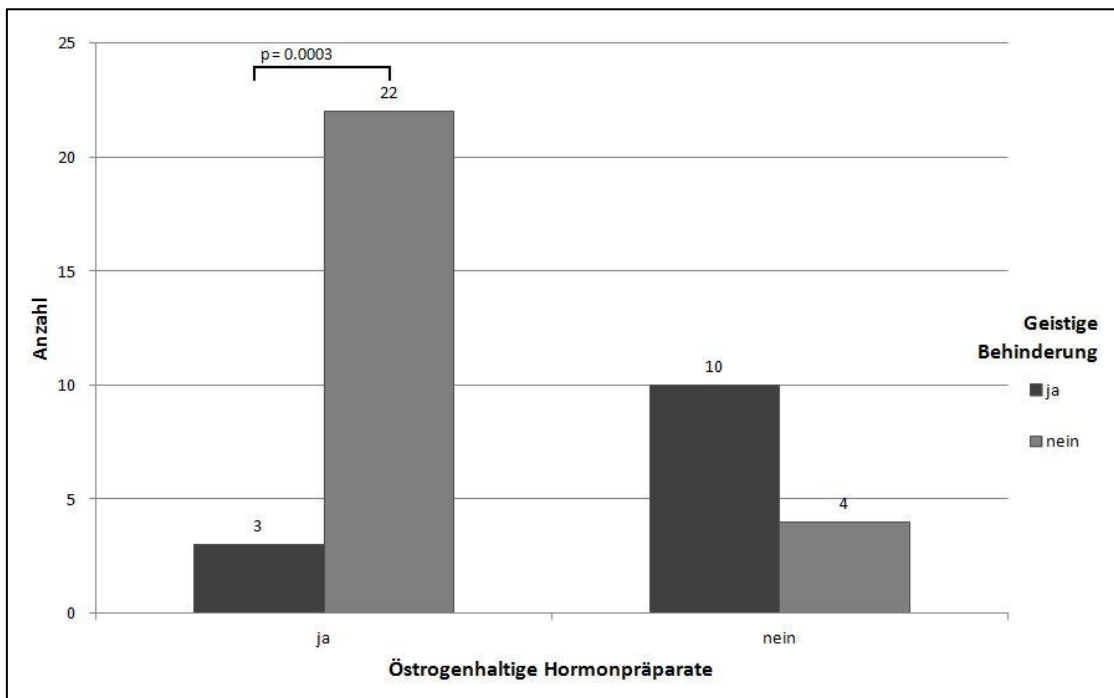


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate in Korrelation mit einer geistigen Behinderung

Tabelle 11 fasst die oben genannten Ergebnisse zusammen:

	Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate n= 25 (64%)		Keine Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate n= 14 (36%)		Signifikanz
Medianes Alter der Patientinnen in Jahren 40 Jahre [19-59]	45,0 Jahre [20-59 Jahre]		26,0 Jahre [19-57 Jahre]		p= 0,006 (Mann-Whitney-U-Test)
Geistige Behinderung n= 13 (33%)	J	n= 3	J	n= 10	p= 0,0003 (Exakter Test nach Fisher)
	N	n= 22	N	n= 4	

Tabelle 11: Korrelation der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate mit dem Alter der Patientinnen und einer geistigen Behinderung

5.2.3 Patientenwissen um Östrogeneinfluss auf TSC

Auf die Frage, ob die Patientinnen von einem möglichen negativen Einfluss östrogenhaltiger Kontrazeptiva auf das Fortschreiten von Nieren- (AML) und Lungenbeteiligung (LAM) bereits wussten, antworteten 14 (36%) mit „Ja“. Als Informationsquelle gaben sie Selbsthilfegruppen (6 = 15%), TSC-Spezialisten (4= 10%), Gynäkologen (1= 3%), Internet (1= 3%) und weitere Quellen (2= 5%) an. 25

Patientinnen (64%) wussten nichts von einem potenziell problematischen Einfluss. Dieses Wissen um einen möglichen „Östrogeneffekt“ hatte jedoch keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate, wobei selbstverständlich die Einnahme vor dem Erwerb des Wissens erfolgt sein kann.

	Wissen um möglichen „Östrogeneffekt“ n= 14 (36%)		Kein Wissen um möglichen „Östrogeneffekt“ n= 25 (64%)		Signifikanz
	J	n= 9	J	n= 16	
Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate n= 25 (64%)	N	n= 5	N	n= 9	n.s. (Chi-Quadrat nach Pearson)

Tabelle 12: Die Tabelle zeigt die Korrelation der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate mit dem Wissen um eine mögliche negative Auswirkung von Östrogen auf TSC

5.3 Untersuchung der Korrelation einer gesteigerten Östrogenkonzentration mit AML

5.3.1 Deskriptive Darstellung der Nierenbeteiligung in der untersuchten Kohorte

Komplikationen	Anzahl Patienten (%)
AML-Blutung	6 (15%)
Nephrektomie	8 (21%)
Malignität	2 (25%)
Malignitätsverdacht	3 (38%)
Blutung der AML	3 (38%)
Gesamt n	35 (100%)

Tabelle 13: Komplikationen der Nierenbeteiligung in der untersuchten Kohorte

35 Patientinnen (90%) litten an einer Nierenbeteiligung, 32 (91%) davon an AML. Das Alter bei Diagnosestellung der Nierenbeteiligung lag im Mittel bei 22 Jahren (*Range* 3-54 Jahre). Die Art der Nierenbeteiligung und deren Verteilung in der untersuchten Kohorte ist Tabelle 6 zu entnehmen. Eine Wachstumstendenz der AML konnte bei sieben (18%) der Patientinnen festgestellt werden. Besonders hervorzuheben wäre hier eine Patientin mit einem AML-Wachstum von 0,5 cm auf 20,0 cm Durchmesser innerhalb von 10 Jahren (1991- 2011). Im Rahmen der Nierenbeteiligung kann es zu typischen Komplikationen kommen. Zu diesen zählen AML-Blutung und die

Notwendigkeit einer partiellen oder totalen Nephrektomie aufgrund eines Verdachts auf bzw. bestätigter Malignität oder einer AML-Blutung.

Die Verteilung dieser Komplikationen in der untersuchten Kohorte bezogen auf die Patientinnen mit einer Nierenbeteiligung ist in Tabelle 13 dargestellt.

5.3.2 Korrelation verschiedener Parameter mit dem Auftreten von AML

Wie in Kapitel 2.7.1 genauer beschrieben, weisen AML Östrogenrezeptoren auf. Die Wirkung dieser Rezeptoren, bzw. eines Östrogeneinflusses auf AML ist bisher weitgehend ungeklärt (s. Kapitel 2.7.2). Die vorliegende Arbeit ging unter anderem der Frage nach, ob eine erhöhte Östrogenkonzentration mit der Entstehung und Progression von AML assoziiert ist. Die Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate, deren Einnahmedauer, das Menarchealter, eine etwaige Schwangerschaft und das Alter bei TSC-Diagnose zeigten in der Kohorte keine Korrelation mit dem Auftreten von AML.

Tabelle 14 zeigt eine Zusammenfassung der oben genannten Ergebnisse:

	AML n= 32 (82%)		Keine AML n= 7 (18%)		Sig.	Odds Ratio [95% Konfiden- zintervall]
Medianes Alter bei TSC-Diagnose 9,0 Jahre [0-49]	5,0 Jahre [0-49]		21,0 Jahre [0-43]		n.s. ¹⁾	-
Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate n= 25 (64%)	J	n= 21	J	n= 4	n.s. ²⁾	1,432 [CI 0,271-7,570]
	N	n= 11	N	n= 3		
Mediane Einnahmedauer östrogenhaltiger Hormonpräparate in y 5 Jahre [0,04-31,0]	5,0 Jahre [0,04-31,0]		5,5 Jahre [2,0-19,0]		n.s. ¹⁾	-
Medianes Menarchealter 13,0 Jahre [11-16]	13,0 Jahre [11-16]		13,0 Jahre [12-14]		n.s. ¹⁾	-
Schwangerschaft n= 15 (38%)	J	n= 12	J	n= 3	n.s. ²⁾	0,800 [CI 0,152-4,204]
	N	n= 20	N	n= 4		
¹⁾ Mann-Whitney-U-Test ²⁾ Exakter Test nach Fisher						

Tabelle 14: Korrelation verschiedener Parameter mit dem Auftreten von AML

5.3.3 Korrelation östrogenhaltiger Hormonpräparate mit dem Alter bei AML-Diagnose, Größe, Wachstum und Komplikationen der AML

In der vorliegenden Arbeit wurde sowohl das Alter bei AML-Diagnose als auch Größe und Wachstum der AML im Verlauf erhoben um eine mögliche Assoziation mit dem Östrogenstatus aufzuzeigen. Wie bereits unter Kapitel 2.4.4 erläutert, zählen AML-Blutung und die Notwendigkeit einer Nephrektomie zu den typischen Komplikationen einer Nierenbeteiligung bei TSC. Daher stellte sich auch die Frage, ob östrogenhaltige Hormonpräparate mit derartigen Komplikationen korrelieren.

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse:

32 AML Patienten (100%)	Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate n= 21 (66%)		Keine Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate n= 11 (34%)		Sig.	Odds Ratio [95% Konfidenzintervall]
Medianes Alter bei AML-Diagnose 17,5 Jahre [3-54]	23,0 Jahre [5,0-54,0]		14,0 Jahre [3,0-30,0]		n.s. ¹⁾	-
Ergebnis der letzten renalen Untersuchung	AML < 4cm	n= 12	AML < 4cm	n= 3	n.s. ²⁾	3,556 [CI 0,730-17,323]
	AML ≥ 4cm	n= 9	AML ≥ 4cm	n= 8		
AML-Wachstum zwischen erster und letzter renaler Untersuchung n= 15 (47%)	J	n= 10	J	n= 5	n.s. ³⁾	1,091 [CI 0,252-4,714]
	N	n= 11	N	n= 6		
AML-Blutung n= 6 (19%)	J	n= 4	J	n= 2	n.s. ²⁾	1,059 [CI 0,162-6,938]
	N	n= 17	N	n= 9		
Nephrektomie n= 7 (22%)	J	n= 5	J	n= 2	n.s. ²⁾	1,406 [CI 0,225-8,783]
	N	n= 16	N	n= 9		
¹⁾ Mann-Whitney-U-Test ²⁾ Exakter Test nach Fisher ³⁾ Chi-Quadrat nach Pearson						

Tabelle 15: Korrelation der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate mit dem Alter bei AML-Diagnose, Größe, Wachstum sowie Komplikationen der AML

Bei acht Patientinnen wurde eine Nephrektomie (partiell oder total) durchgeführt. Sieben Patientinnen hatten AML, eine Patientin nicht. Grund der Nephrektomie war in

diesem Fall der Verdacht auf Bösartigkeit (nicht bestätigt). Dies gilt auch für die Tabellen 16 und 17. Keine der oben aufgeführten Parameter korrelierte mit der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate.

5.3.4 Korrelation einer Schwangerschaft mit dem Alter bei AML-Diagnose, Größe, Wachstum und Komplikationen der AML

Hier wurde die Korrelation einer Schwangerschaft mit dem Alter bei Diagnosestellung von AML untersucht. Bei Patientinnen, die schwanger waren, wurde die Diagnose AML statistisch signifikant in höherem Alter gestellt ($p= 0,015$) als bei Patientinnen, die nicht schwanger waren.

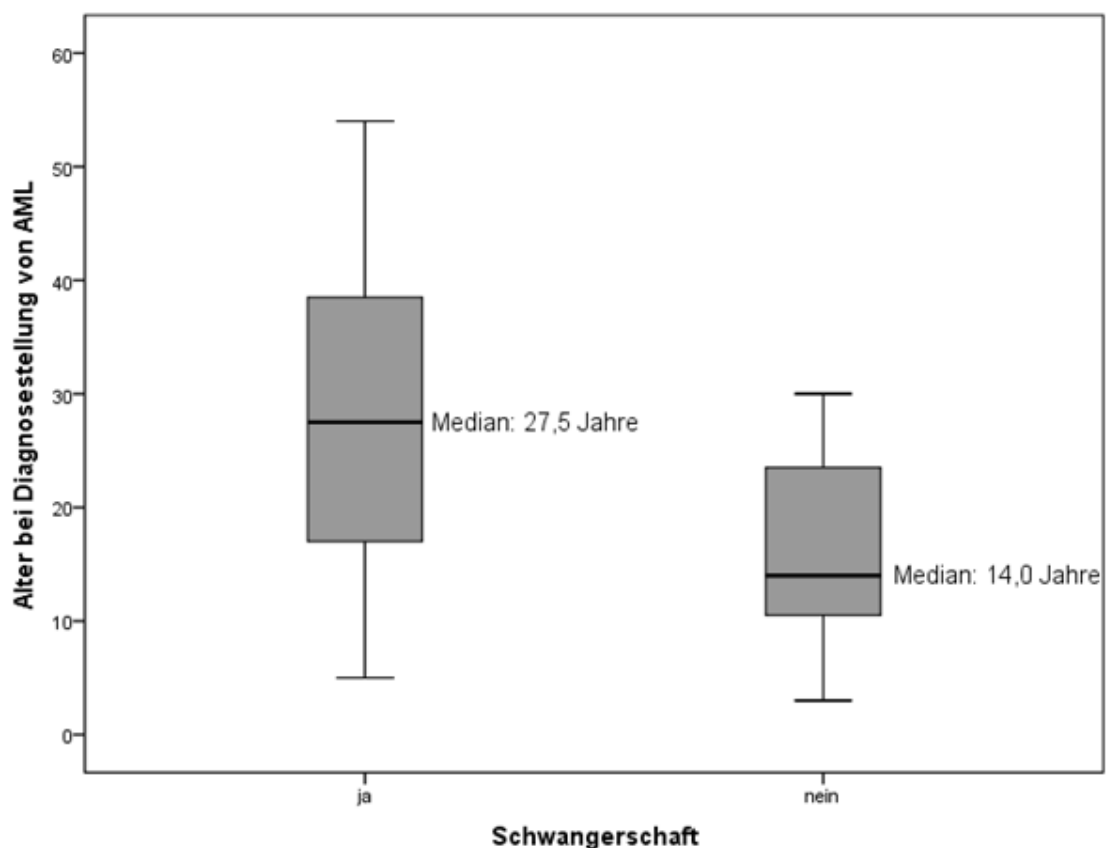


Abbildung 9: Korrelation des Alters bei der Diagnosestellung von AML mit Schwangerschaften in der untersuchten Kohorte

Die weiteren Parameter korrelierten jedoch nicht signifikant mit dem Auftreten von Schwangerschaften.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt Tabelle 16:

32 AML Patienten (100%)	Schwangerschaften n= 12 (38%)		Keine Schwangerschaften n= 20 (62%)		Sig.	Odds Ratio [95% Konfidenzintervall]
Medianes Alter bei AML-Diagnose 17,5 Jahre [3-54]	27,5 Jahre [5,0-54,0]		14,0 Jahre [3,0-45,0]		p = 0,015 ¹⁾	-
Ergebnis der letzten renalen Untersuchung	AML < 4cm	n= 7	AML < 4cm	n= 8	n.s. ³⁾	0,476 [CI 0,111-2,040]
	AML ≥ 4cm	n= 5	AML ≥ 4cm	n= 12		
AML-Wachstum zwischen erster und letzter renaler Untersuchung n= 15 (47%)	J	n= 5	J	n= 10	n.s. ³⁾	0,714 [CI 0,169-3,027]
	N	n= 7	N	n= 10		
AML-Blutung n= 6 (19%)	J	n= 2	J	n= 4	n.s. ²⁾	0,800 [CI 0,123-5,202]
	N	n=10	N	n= 16		
Nephrektomie n= 7 (22%)	J	n= 3	J	n= 4	n.s. ²⁾	1,333 [CI 0,242-7,337]
	N	n= 9	N	n= 16		
¹⁾ Mann-Whitney-U-Test ²⁾ Exakter Test nach Fisher ³⁾ Chi-Quadrat nach Pearson						

Tabelle 16: Korrelation einer Schwangerschaft mit dem Alter bei AML-Diagnose, Größe, Wachstum sowie Komplikationen der AML

5.3.5 Korrelation des Menarchealters mit dem Alter bei AML-Diagnose, Größe, Wachstum und Komplikationen der AML

Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen geteilt: Zum einen Eintritt der Menarche vor und zum anderen Eintritt der Menarche nach einschließlich dem 14. Lebensjahr (diese Einteilung erfolgte willkürlich). Die Korrelation des Menarchealters mit dem Alter bei AML-Diagnose, dem Ergebnis der letzten renalen Untersuchung, dem Wachstum zwischen erster und letzter renaler Untersuchung und den Komplikationen AML-Blutung und Nephrektomie zeigte kein signifikantes Ergebnis.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt Tabelle 17:

32 AML Patienten (100%)	Menarche < 14.Lebensjahr n= 20 (63%)		Menarche ≥ 14.Lebensjahr n= 12 (38%)		Sig.	Odds Ratio [95% Konfidenzintervall]
Medianes Alter bei AML-Diagnose 17,5 Jahre [3-54]	21,0 Jahre [5,0-54,0]		16,0 Jahre [3,0-49,0]		n.s. ¹⁾	-
Ergebnis der letzten renalen Untersuchung	AML < 4cm	n= 10	AML < 4cm	n= 5	n.s. ³⁾	0,714 [CI 0,169-3,027]
	AML ≥ 4cm	n= 10	AML ≥ 4cm	n= 7		
AML-Wachstum zwischen erster und letzter renaler Untersuchung n= 15 (47%)	J	n= 11	J	n= 4	n.s. ²⁾	2,444 [CI 0,552-10,833]
	N	n= 9	N	n= 8		
AML-Blutung n= 6 (19%)	J	n= 3	J	n= 3	n.s. ²⁾	0,529 [CI 0,088-3,179]
	N	n= 17	N	n= 9		
Nephrektomie n= 7 (22%)	J	n= 2	J	n= 5	n.s. ²⁾	0,156 [CI 0,024-0,998]
	N	n= 18	N	n= 7		
¹⁾ Mann-Whitney-U-Test ²⁾ Exakter Test nach Fisher ³⁾ Chi-Quadrat nach Pearson						

Tabelle 17: Korrelation des Menarchealters mit dem Alter bei AML-Diagnose, Größe, Wachstum sowie Komplikationen der AML

5.4 Untersuchung der Korrelation einer gesteigerten Östrogenkonzentration mit LAM

5.4.1 Deskriptive Daten zur Lungenbeteiligung in der untersuchten Kohorte

Von den 39 Teilnehmerinnen der Studie litten 15 (39%) an einer Lungenbeteiligung im Sinne einer LAM. Im Mittel waren die Patientinnen bei Diagnosestellung der Lungenbeteiligung 31,0 Jahre alt [Range 20 – 50 Jahre]. Einen Pneumothorax hatten drei (20%) Patientinnen erlitten, drei (20%) weitere hatten bereits mehr als einen Pneumothorax. Von diesen sechs Patientinnen litten fünf an LAM; bei einer Patientin wurde bisher keine LAM diagnostiziert. Eine (3%) Patientin war auf Sauerstoff angewiesen. Diese litt an LAM und hatte bereits zweimal einen Pneumothorax erlitten.

5.4.2 Korrelation verschiedener Parameter mit dem Auftreten einer LAM

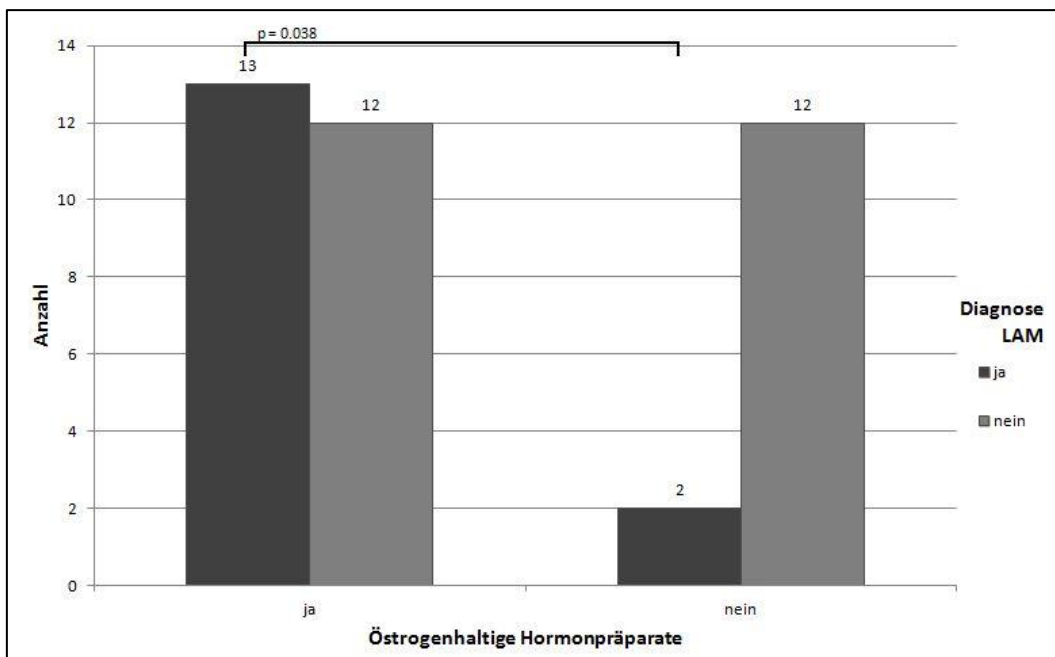


Abbildung 10: Diagnose einer LAM in Korrelation mit der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate

Weder das Alter bei Diagnosestellung von TSC noch Schwangerschaft, Menarchealter und geistige Behinderung zeigten eine Korrelation mit LAM. Wie in Abbildung 10 dargestellt, wurde bei Patientinnen, die östrogenhaltige Hormonpräparate eingenommen hatten, jedoch in der untersuchten Kohorte mit einem p-Wert von 0,038 statistisch signifikant häufiger LAM diagnostiziert, als bei Patientinnen, die keine östrogenhaltigen

Kontrazeptiva eingenommen hatten. Für TSC-Patientinnen, die östrogenhaltige Kontrazeptiva eingenommen haben, erhöht sich das Risiko an LAM zu leiden um 50% (Odds Ratio 6,500 [CI 1,199-35,230]).

Die Einnahmedauer der Östrogene hingegen wirkte sich in der untersuchten Kohorte nicht signifikant auf das Auftreten einer LAM aus ($p= 0,847$), wie aus Abbildung 11 ersichtlich:

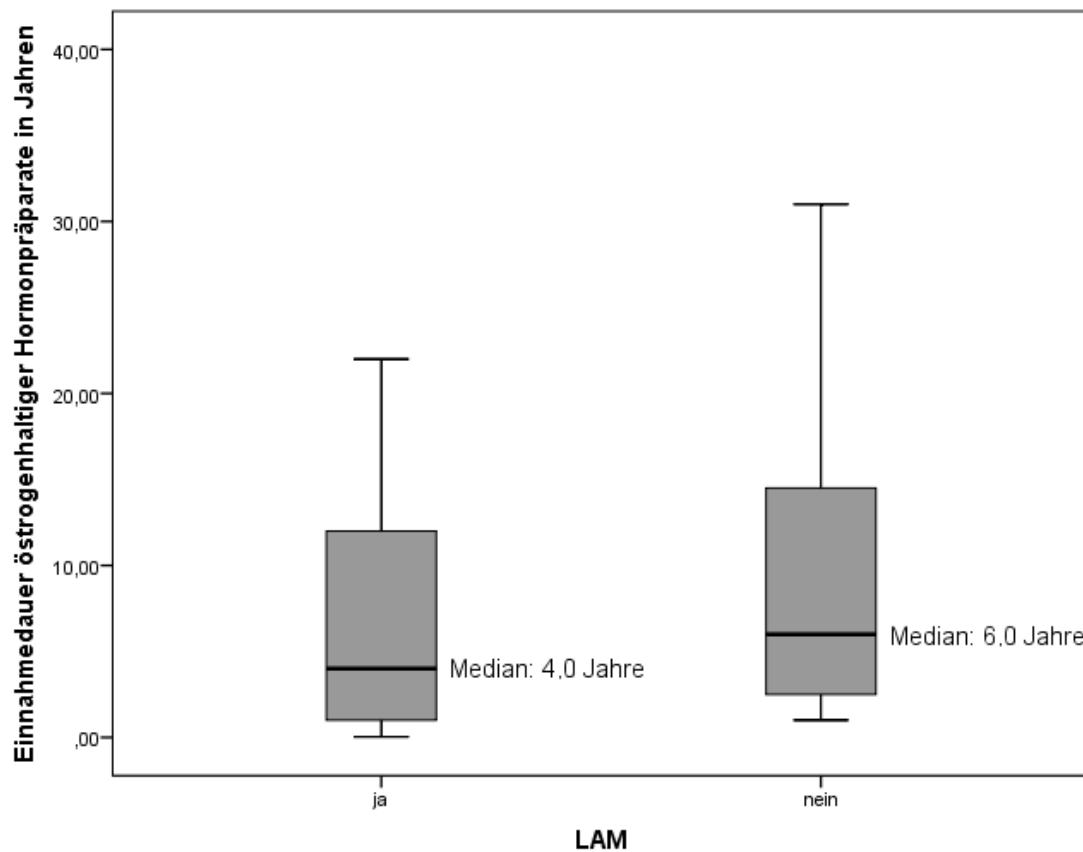


Abbildung 11: Korrelation der Einnahmedauer östrogenhaltiger Hormonpräparate und LAM

Tabelle 18 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Berechnungen der Korrelation zwischen dem Auftreten einer LAM mit den oben genannten Parametern:

	LAM n=15 (39%)		Keine LAM n=24 (61%)		Sig.	Odds Ratio [95% Konfidenzintervall]
Medianes Alter bei TSC-Diagnose 9,0 Jahre [0-49]	6,0 Jahre [1-30]		9,5 Jahre [0-49]		n.s. ¹⁾	-
Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate n= 25 (64%)	J	n=13	J	n=12	p= 0.038 ²⁾	6,500 [CI 1,199-35,230]
	N	n= 2	N	n=12		
Mediane Einnahmedauer östrogenhaltiger Hormonpräparate in y 5 Jahre [0,04-31,0]	4,0 Jahre [0,04-22,0])		6,0 Jahre [1,0-31,0]		n.s. ¹⁾	-
Schwangerschaft n= 15 (38%)	J	n= 7	J	n= 8	n.s. ³⁾	1,750 [CI 0,466-6,568]
	N	n= 8	N	n=16		
Medianes Menarchealter 13,0 Jahre [11-16]	13,0 Jahre [11-14]		13,0 Jahre [11-16]		n.s. ¹⁾	-
Geistige Behinderung n= 15 (38%)	J	n= 3	J	n=12	n.s. ²⁾	0,350 [CI 0,078-1,573]
	N	n=10	N	n=14		
¹⁾ Mann-Whitney-U-Test ²⁾ Exakter Test nach Fisher ³⁾ Chi-Quadrat nach Pearson						

Tabelle 18: Korrelation verschiedener Parameter mit dem Auftreten einer LAM

5.4.3 Korrelation östrogenhaltiger Hormonpräparate mit dem Alter bei LAM-Diagnose und Komplikationen von LAM

Als typische Komplikationen von LAM gelten, wie in Kapitel 2.4.5 bereits erläutert, das Auftreten von Pneumothoraces und ein progredienter Funktionsverlust der Lunge mit möglicherweise notwendiger zusätzlicher Sauerstoffzufuhr. Wie in Kapitel 5.4.2 bereits dargestellt korrelierte das Auftreten einer LAM mit der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate in der untersuchten Kohorte. Es stellte sich die Frage, ob Östrogene auch mit dem Alter bei Erstdiagnose der LAM und einem gehäuften Auftreten von durch LAM bedingten Komplikationen assoziiert sind. In der untersuchten Kohorte korrelierte keine der drei genannten Parameter mit der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate.

Eine Zusammenfassung dieser Berechnungen zeigt Tabelle 19:

15 LAM Patienten (100%)	Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate n= 13 (87%)		Keine Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate n= 2 (13%)		Sig.	Odds Ratio [95% Konfidenzintervall]
Medianes Alter bei LAM-Diagnose 30 Jahre [20-50]	30 Jahre [20-50]		27,5 Jahre [25-30]		n.s. ¹⁾	-
Pneumothorax n= 5 (30%)	J	n= 4	J	n= 1	n.s. ²⁾	0,444 [CI 0,022-9,032]
	N	n= 9	N	n= 1		
Sauerstoffbedarf n= 1 (7%)	J	n= 1	J	n= 0	n.s. ²⁾	-
	N	n= 12	N	n= 2		
¹⁾ Mann-Whitney-U-Test ²⁾ Exakter Test nach Fisher						

Tabelle 19: Korrelation östrogenhaltiger Hormonpräparate mit Alter bei LAM-Diagnose und LAM-Komplikationen

5.4.4 Korrelation von Schwangerschaft mit dem Alter bei LAM-Diagnose und Komplikationen von LAM

Da Patientinnen, wie bereits in Kapitel 2.5.2 beschrieben während der Schwangerschaft natürlicherweise einen erhöhten Östrogenspiegel aufweisen, wurde hier eine mögliche Veränderung des Alters bei LAM-Diagnose sowie eine Korrelation zwischen Schwangerschaften und den LAM Komplikationen Pneumothorax und Sauerstoffbedarf überprüft. Es bestand keine Korrelation von Schwangerschaften mit dem Auftreten eines Pneumothorax oder einer notwendigen Sauerstoffzufuhr. Bei Patientinnen, die schwanger waren, wurde eine LAM jedoch im Vergleich zu Patientinnen, die nicht schwanger waren, statistisch signifikant in höherem Lebensalter diagnostiziert ($p=0,049$). Dieses Ergebnis ist in Abbildung 12 dargestellt:

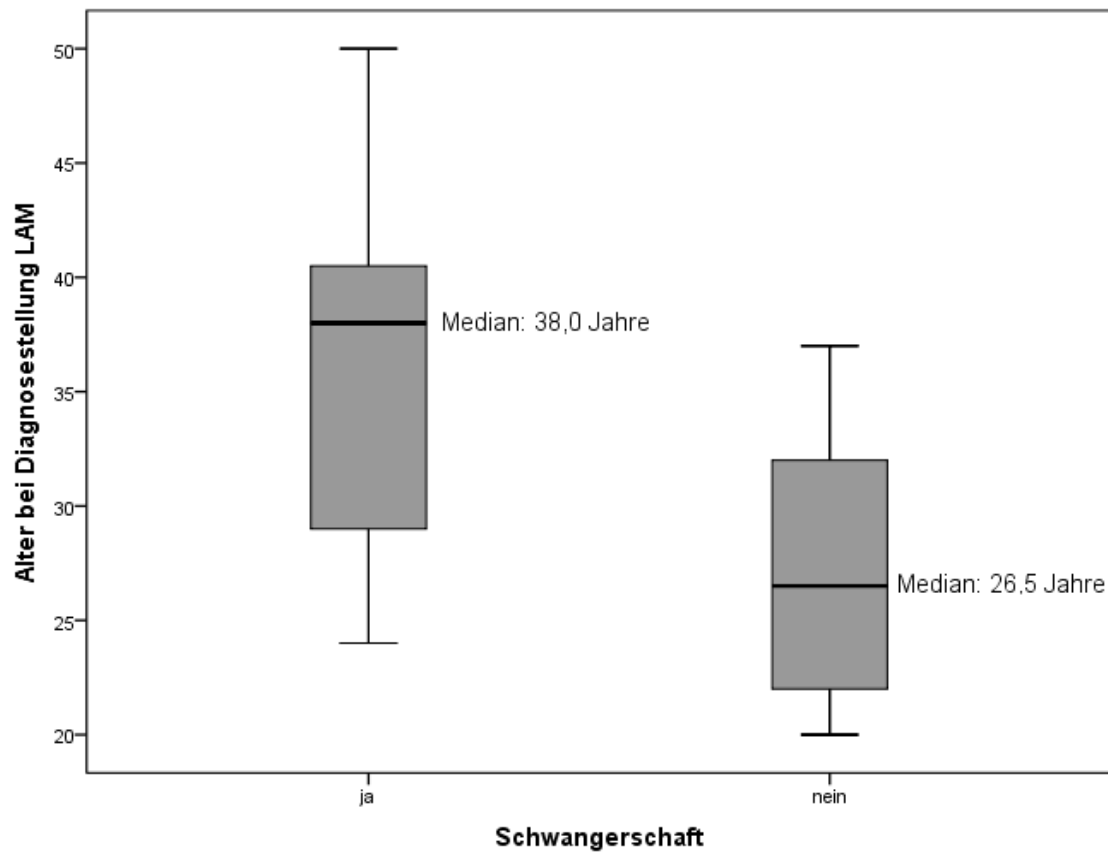


Abbildung 12: Alter bei Diagnosestellung der LAM in Korrelation mit vorhergehenden Schwangerschaften

Eine Zusammenfassung der oben genannten Ergebnisse ist in Tabelle 20 dargestellt:

15 LAM Patienten (100%)	Schwangerschaft n= 7 (47%)		Keine Schwangerschaft n= 8 (53%)		Sig.	Odds Ratio [95% Konfidenzintervall]
Medianes Alter bei LAM-Diagnose 30 Jahre [20-50]	38 Jahre [24-50]		26,5 Jahre [20-37]		p= 0,049 ¹⁾	-
Pneumothorax n= 5 (30%)	J	n= 1	J	n= 4	n.s. ²⁾	0,167 [CI 0,013-2,093]
	N	n= 6	N	n= 4		
Sauerstoffbedarf n= 1 (7%)	J	n= 0	J	n= 1	n.s. ²⁾	-
	N	n= 7	N	n= 7		
¹⁾ Mann-Whitney-U-Test ²⁾ Exakter Test nach Fisher						

Tabelle 20: Korrelation von Schwangerschaft mit dem Alter bei AML-Diagnose sowie LAM-Komplikationen

5.4.5 Korrelation des Menarchealters mit dem Alter bei LAM-Diagnose und Komplikationen von LAM

Mit der Menarche steigt im weiblichen Organismus auch der Östrogenspiegel (s. Kapitel 2.5.1). Die folgenden Berechnungen zeigen, inwiefern der Zeitpunkt der Menarche mit dem Alter bei LAM-Diagnose sowie den LAM-Komplikationen Pneumothorax und Sauerstoffbedarf in der untersuchten Kohorte korrelierte. Hierfür wurden die Studienteilnehmerinnen in zwei Gruppen geteilt: diejenigen, die ihre Periode vor dem 14. Lebensjahr bekommen hatten und diejenigen mit der Menarche ab dem 14. Lebensjahr. Ob die Menarche vor oder erst ab dem 14. Lebensjahr auftrat, hatte keinen signifikanten Einfluss auf die in Tabelle 21 aufgeführten Parameter.

15 LAM Patienten (100%)	Menarche < 14. Lebensjahr n= 12 (80%)		Menarche ≥ 14. Lebensjahr n= 3 (20%)		Sig.	Odds Ratio [95% Konfidenz- intervall]
Medianes Alter bei LAM-Diagnose 30 Jahre [20-50]	29,0 Jahre [20-50]		37,0 Jahre [24-38]		n.s. ¹⁾	-
Pneumothorax n= 5 (30%)	J	n= 4	J	n= 1	n.s. ²⁾	1,000 [CI 0,068-14,640]
	N	n= 8	N	n= 2		
Sauerstoffbedarf n= 1 (7%)	J	n= 1	J	n= 0	n.s. ²⁾	-
	N	n= 11	N	n= 3		
¹⁾ Mann-Whitney-U-Test ²⁾ Exakter Test nach Fisher						

Tabelle 21: Korrelation des Menarchealters mit dem Alter bei AML-Diagnose sowie LAM-Komplikationen

5.4.6 Korrelation des Alters bei LAM-Diagnose mit der Einnahmedauer östrogenhaltiger Hormonpräparate und dem Alter bei TSC-Diagnose

Das Alter bei Diagnosestellung von LAM ist variabel. Es stellte sich die Frage, ob die Einnahmedauer östrogenhaltiger Hormonpräparate oder das Alter bei Diagnosestellung von TSC mit dem Alter bei Diagnosestellung von LAM korrelierten und somit den Zeitpunkt einer LAM-Entwicklung beeinflussten. Dabei konnte weder bei der Korrelation des Alters bei LAM-Diagnose mit dem Alter bei TSC-Diagnose noch mit der Einnahmedauer östrogenhaltiger Hormonpräparate eine Korrelation der Parameter festgestellt werden. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen dem Alter bei Diagnosestellung von TSC und dem Alter bei Diagnosestellung von LAM war nicht statistisch signifikant (Korrelationskoeffizient = 0,401 (p= 0,138)). Dies galt ebenso für den Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen dem Alter bei LAM-

Diagnosestellung und der Einnahmedauer östrogenhaltiger Hormonpräparate
(Korrelationskoeffizient = 0,244 (p= 0,422)).

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In die Studie konnten 39 Patientinnen aufgenommen werden, von denen 32 (82%) an AML und 15 (39%) an LAM litten. Insgesamt hatten 25 (64%) Patientinnen schon einmal östrogenhaltige Kontrazeptiva eingenommen und 15 (39%) waren in der Vergangenheit einmal oder mehrmals schwanger.

Unsere Patientenkohorte zeigte die phänotypischen Krankheitscharakteristika in einer Häufigkeitsverteilung, wie sie auch in der Literatur beschrieben wird. Anhand der individuellen Krankheitsausprägung konnte erneut das Vorliegen einer gesicherten TSC auf Basis der Diagnosekriterien von TSC nach Northrup et al. (2013) [29] verifiziert werden.

Die im Folgenden diskutierten Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit sind:

- Das zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuelle kontrazeptive Verhalten der untersuchten Kohorte unterscheidet sich auffällig von dem der deutschen Allgemeinbevölkerung [124].
- Der Hormonstatus und die Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate korreliert nicht mit dem Vorliegen von AML oder damit verbundener Komplikationen.
- Die Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate korreliert signifikant mit dem Auftreten von LAM ($p= 0,038$), jedoch nicht mit durch LAM entstehende Komplikationen.

6.2 Diskussion der Methoden

6.2.1 Fragebogeninstrument

Der für die vorliegende Arbeit erstellte Fragebogen wurde den Patientinnen zugesandt und sollte von ihnen ausgefüllt werden (163 Fragebögen versandt, 39 (24%) Antworten). Verschiedene Gründe können dazu geführt haben, dass nur ein Viertel der angeschriebenen Personen den Fragebogen zurückgesandt hatte: Trotz der Beschränkung auf die essentiellen Fragen zur Beantwortung der Hypothesen war das Fragebogenmaterial sehr umfangreich, da sowohl allgemeine Daten zu Person, betroffenen Organen, insbesondere zu AML und LAM als auch der Hormoneinnahme und Schwangerschaften der Patientinnen erfragt werden mussten. Abgesehen von dem Umfang des Fragebogens waren die Fragen zum Teil (gerade genaue Untersuchungsergebnisse von Niere und Lunge betreffend, die oft auch schon mehrere Jahre zurück lagen) sehr ausführlich zu beantworten. Detaillierte Untersuchungsergebnisse waren für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit wichtig. Dennoch stellte dies für die Patientinnen/deren gesetzliche Betreuer zum Teil einen großen zeitlichen Aufwand dar (was mehrmals in den Telefoninterviews mitgeteilt wurde), was sicher nicht nur die Patientinnen selbst, sondern vermutlich auch betreuende Personen (bei Patientinnen mit geistiger Behinderung) davon abgehalten haben könnte, an der Studie teilzunehmen.

In folgenden Studien sollte daher darauf geachtet werden, sowohl den Fragebogenumfang zu verringern, als auch bevorzugt Fragen zu formulieren, welche die Patientinnen ohne zeitaufwändige Recherchen beantworten können. Auf diese Weise könnte man die Motivation und Teilnahmebereitschaft der Probanden erhöhen und eine größere Studienkohorte gewinnen. Hierfür müsste zum Beispiel zur Bedingung gemacht werden, die betreuenden Ärzte teilnahmewilliger Patientinnen von der Schweigepflicht zu befreien, damit die Studienbetreuer selbst detaillierte Untersuchungsergebnisse recherchieren können.

Für diese Studie konnten ausschließlich Daten aus dem Hauptfragebogen, nicht aber aus den zwei Zusatzfragebögen (alle Fragebögen s. Anhang) zu den Themen Schwangerschaft und Hormoneinnahme ausgewertet werden. Hier kam es zu folgenden Problemen: Die Versorgung der TSC-Patienten in Deutschland ist – und dies gilt für die

Vergangenheit noch verstärkt – sehr uneinheitlich. So finden bei diesen Patienten, wenn überhaupt, erst seit wenigen Jahren regelmäßige Untersuchungen von Niere und Lunge statt. Diese werden vor allem in spezialisierten Behandlungszentren durchgeführt. Des Weiteren wird erst seit einigen Jahren über einen möglichen Einfluss von Östrogen auf das Fortschreiten der Erkrankung diskutiert. Erst seit 2010 gibt es für die Diagnose und Behandlung der LAM Leitlinien [92] und 2013 erschienen die aktuellen Leitlinien für TSC, darunter auch für die Diagnose und Behandlung von AML und LAM (s. Kapitel 2.4.4 und 2.4.5) [89]. Da es sich hier aber um eine retrospektive Analyse handelte, wurden bei keiner der Patientinnen regelmäßige Untersuchungen von Lunge und Niere vor und nach Hormonexposition bzw. Schwangerschaft vorgenommen. Daraus resultierte, dass die Patientinnen keine oder nur sehr ungenaue Angaben zu den Untersuchungsergebnissen machen konnten. Die wenigen Angaben waren aus diesen Gründen letztlich nicht zu verwerten.

6.2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte in erster Linie anhand des Fragebogens; Probandeninterviews/Interviews der gesetzlichen Betreuer und die Evaluation von Arztberichten waren optional. Zu einem großen Teil waren allerdings nur die Angaben der Probanden oder gesetzlichen Betreuer vorhanden, die von den Studienbetreuern nicht anhand von Arzt- und Untersuchungsberichten überprüft werden konnten. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Studienteilnehmer aufgrund mangelnden medizinischen Sachverstands Fehlangaben machten. Ein weiteres Problem war, dass die Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchung bei zwei Patientinnen nicht mehr aufzufinden waren und nicht erinnert wurden.

6.3 Diskussion der Ergebnisse

6.3.1 Organbeteiligung

Trotz der verhältnismäßig geringen Anzahl der Studienteilnehmerinnen spiegelten Art und Häufigkeit der Organbeteiligungen die Verteilung in anderen Kohorten wider. In jenen ist eine Gehirnbeteiligung von 95% [1], eine geistige Behinderung von 31% [46], eine Hautbeteiligung von 96% [56], eine renale AML von 85% [62] und eine pulmonale LAM von 30% bis 40% [92] beschrieben. Im Vergleich dazu litten in der vorliegenden Arbeit 97% der Patientinnen an einer Gehirnbeteiligung, 33% der Patientinnen an

geistiger Behinderung, 100% der Patientinnen an einer Hautbeteiligung, 91% der Patientinnen an renaler AML und 39% der Patientinnen an pulmonaler LAM.

6.3.2 Kontrazeptive Versorgung und Menarchealter der untersuchten Kohorte

Vor dem Hintergrund einer autosomal-dominant vererbten Erkrankung mit einem Vererbungsrisiko von 50% wünschen sich viele TSC-Patientinnen eine sichere Verhütung. Dies stellt aus mehreren Gründen eine Herausforderung sowohl für die Patientinnen als auch für die behandelnden Ärzte dar: zum einen aufgrund der Beeinträchtigung der Wirksamkeit hormonhaltiger Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Verwendung von Enzym induzierenden Antikonvulsiva, welche bei einer Vielzahl von TSC-Patienten benötigt werden (ca. 80% der TSC-Patienten leiden unter epileptischen Anfällen [35, 46] (siehe hierzu auch Kapitel 2.4.1)), zum anderen aufgrund einer möglichen Verschlechterung der Erkrankung unter Östrogeneinfluss. Diese Arbeit befasst sich als erste Studie mit Verhütungspraktiken von TSC-Patientinnen in Deutschland. Die Besonderheiten der Anforderung an eine Verhütung bei TSC-Patientinnen spiegeln sich auch in den gewonnenen Daten wider.

Nachfolgend sind die zum Zeitpunkt der Datenerhebung verwendeten kontrazeptiven Methoden der untersuchten Kohorte denen der deutschen Allgemeinbevölkerung nach Gorennoi et al. [124] aus dem Jahr 2007 gegenübergestellt, wobei 18 (46%) der 39 Studienteilnehmerinnen verhüteten.

Kontrazeption	Anteil der Studienteilnehmerinnen die aktuell verhüten in % (n)	Anteil aller Frauen im reproduktiven Alter in % (n in Millionen)
Sterilisation der Frau	28% (5)	8% (1,4)
Orales Kombinationspräparat	17% (3)	38% (6,6)
Dreimonatsspritze	17% (3)	1% (0,2)
Gestagenpille (Minipille + östrogenfreie Ovulationshemmer)	11% (2)	1,16% (0,2)
Kupferspirale (hormonfrei)	11% (2)	6% (1)
Hormonspirale	6% (1)	6% (1)
Kondom	6% (1)	28% (4,8)
Sterilisation des Partners	6% (1)	2% (0,45)

Tabelle 22: Verteilung der angewandten Verhütungsmethoden in der untersuchten Kohorte versus der deutschen Allgemeinbevölkerung [124]

Während in Deutschland Frauen am häufigsten (38%) mit oralen Kombinationspräparaten verhüten, war die häufigste Verhütungsmethode bei den Studienteilnehmerinnen die Sterilisation der Frau (28%). Diese stellt nicht nur eine der sichersten sondern auch eine endgültige Verhütungsmethode dar (Pearl-Index: 0,1 im ersten Jahr nach der Operation [124]). Die Vermutung liegt nahe, dass diese Patientinnen aufgrund der Vererbbarkeit der Erkrankung eine Schwangerschaft ausschließen wollten. Des Weiteren war auffällig, dass unter den Studienteilnehmerinnen (34%) im Vergleich zur Normalbevölkerung (8%) häufiger mit Gestagen-Monopräparaten verhütet wird. Es kann davon ausgegangen werden, dass dies im Zusammenhang mit der Vermutung steht, dass Östrogene den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen. Trotz dieser Anhaltspunkte benutzten immer noch 17% der Studienteilnehmerinnen zum Untersuchungszeitpunkt orale Kombinationspräparate.

Nach wie vor ist die kompetente Beratung und Behandlung von TSC-Patientinnen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und des immer noch mangelnden Forschungsstandes in vielen Bereichen ein großes Thema. Hinzu kommt, dass die Betreuung von Kindern mit TSC in Deutschland mittlerweile gut organisiert, die Versorgung erwachsener TSC-Patienten jedoch mangelhaft ist. Gerade Bereiche, die nicht ausschließlich für TSC charakteristisch sind wie epileptische Anfälle, renale AML, aber auch die Kontrazeption der Patientinnen, sind von dieser Betreuungslücke betroffen. Obwohl in Deutschland mittlerweile an mehreren Orten sogenannte TSC-Zentren entstanden sind, ist eine gute und flächendeckende Versorgung der erwachsenen TSC-Patienten nicht gewährleistet. Die häufige Benutzung von oralen Kombinationspräparaten wies auch auf die schwache Datenlage zu diesem Thema hin. Aufgrund fehlender größerer Studien ist es für die behandelnden Ärzte schwierig, ihre Patientinnen in dieser Frage zu beraten. Hinzu kommt, dass mehr als die Hälfte (54%) der Patientinnen zum Zeitpunkt der Datenerhebung trotz der Vererbungsproblematik nicht verhüteten, obwohl sich die Mehrheit der Patientinnen im reproduktiven Alter befand. Obgleich wir die Gründe dafür nicht erhoben haben, sind für dieses Ergebnis verschiedene Möglichkeiten in Betracht zu ziehen. Zum Beispiel kann eine fehlende Partnerschaft eine dauerhafte Kontrazeption unnötig machen. Bei geistig behinderten Patientinnen kann die sexuelle Verhütung fälschlicherweise vernachlässigt werden. Denkbar wäre auch eine starke Verunsicherung der Patientin bezüglich der Art der Verhütungsmethode, was letztendlich dazu führen kann, dass sich die Patientin gegen eine dauerhafte Kontrazeption entscheidet. Auch eine gänzliche Ablehnung einer

Kontrazeption aus religiösen oder anderen Gründen wäre möglich. Ein weiteres wichtiges Thema ist die Verhütungsrealität geistig behinderter TSC-Patientinnen. 33% der Studienteilnehmerinnen waren geistig behindert. Knapp 50% ($p=0,051$) der geistig behinderten Patientinnen verhüteten nicht, wo gerade hier eine sichere Schwangerschaftsverhütung aufgrund eingeschränkter Entscheidungsfähigkeit in Betracht zu ziehen wäre.

In der untersuchten Kohorte litten TSC-Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung verhüteten, häufiger an LAM als Patientinnen die zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht verhüteten ($p=0,010$; OR 6,679 [CI 1,576-28,293]). Die ERS *Guidelines* für die Behandlung von LAM-Patientinnen von 2010 raten den Betroffenen von einer Schwangerschaft ab [92]. Möglicherweise kann also angenommen werden, dass die Patientinnen entsprechend der Leitlinien beraten wurden und aus diesem Grund durch Verhütung eine Schwangerschaft vermeiden wollten. Von den elf LAM-Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung verhüteten, nahmen drei Patientinnen östrogenhaltige Kontrazeptiva ein, obwohl auch hier von der ERS empfohlen wird östrogenhaltige Präparate zu vermeiden [92]. Die betroffenen drei Patientinnen gaben in dem Fragebogen an, nichts von einem möglichen negativen „Östrogeneffekt“ auf die Krankheit zu wissen. Das Wissen der Patientinnen um einen möglichen „Östrogeneffekt“ unterschied sich nicht signifikant zwischen denen, die noch nie und denen, die bisher schon einmal östrogenhaltige Hormonpräparate eingenommen hatten ($p=0,986$). Dieses Ergebnis war allerdings zu erwarten, da die Vermutung um einen „Östrogeneffekt“ erst seit einigen Jahren erforscht wird und die meisten Patientinnen östrogenhaltige Präparate bereits vor vielen Jahren, also schon vor der Diskussion um einen Einfluss von Östrogen auf TSC genommen haben.

Des Weiteren wurden die Patientinnen nach dem Alter bei Menarche gefragt. Aufgrund von Fallberichten und Studien besteht die Vermutung, dass es im Rahmen einer TSC zu einer Pubertas praecox kommen kann [160-162]. In der vorliegenden Studie fand sich jedoch kein Hinweis darauf. Laut den Ergebnissen des Kinder- und Jugendsurveys des Robert Koch Institutes von 2007 liegt der Median des Menarchealters in Deutschland bei 12,8 Jahren [163]. Diese auf die deutsche Allgemeinbevölkerung bezogenen Ergebnisse decken sich mit dem Ergebnis der für diese Arbeit untersuchten TSC-Kohorte (Menarchealter Median: 13,0 Jahre).

6.4 Untersuchungen der Korrelation von Östrogen mit AML

In histologischen Präparaten humaner, renaler AML wurden – wie bereits geschildert – Östrogenrezeptoren gefunden [145-147]. Des Weiteren treten AML häufiger bei Frauen mit TSC auf [62]. In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal eine Kohorte von weiblichen TSC-Patienten daraufhin untersucht, ob ein erhöhter Östrogenspiegel in Korrelation zu AML und durch AML entstehende Komplikationen steht.

6.4.1 Korrelationen mit der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate

Mit der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate führen die Anwenderinnen Östrogene von extern zu. Wie bereits in den theoretischen Grundlagen erwähnt, weisen folgende tierexperimentelle Daten auf einen Einfluss von Östrogen hinsichtlich des Wachstums renaler Tumoren hin: In einem Tierexperiment von Wolf et al. 1998 wurde ein verstärktes Wachstum von Nierenzellkarzinomen unter Östrogeneinfluss bei Eker-Ratten beobachtet. Diese weisen eine heterozygote *Tsc2*-Mutation auf und entwickeln, im Gegensatz zum Menschen, maligne Nierentumore. Jene Versuchstiere, die eine Ovariectomie erhalten hatten und damit östrogendepriviert waren, entwickelten deutlich seltener renale Läsionen als unbehandelte Vergleichstiere [2]. Clements et al. setzten 2009 einen Xenotransplantat-Tumor aus immortalisierten AML Zellen in Nacktmäuse ein und stellten fest, dass bei zuvor mit Östrogenen behandelten Mäusen ein schnelleres Wachstum der Tumore stattfand. Die Autoren zeigten, dass durch den Östrogeneinfluss die Expression von 300 Zielgenen gesteigert wurde, darunter Proteasen, Zell-Zyklus-Regulatoren und Wachstumsfaktoren (z.B. *platelet derived growth factor-C (PDGF-C)*, ein Wachstumsfaktor, der unter anderem eine Rolle bei Zellproliferation, Zellmigration, Wundheilung und Angiogenese spielt). Auch in humanem Gewebe von TSC-Patienten (AML und LAM Gewebeproben) fand sich das PDGF-C Protein [3]. Diese Erkenntnisse lassen vermuten, dass das Ansprechen auf Östrogene in diesem Modell durch Transkriptionsvorgänge vermittelt wurde [3]. El-Hashemite et al. untersuchten 2005 anhand von *Tsc1*-defizienten Mäusen die Veränderung hepatischer AML (welche vom Aufbau mit renalen AML vergleichbar sind): Unter exogener Östrogenzufuhr zeigte sich eine deutlich gesteigerte Inzidenz sowie ein erhöhter Schweregrad (hier wurde Grad 0-5 definiert, wobei ≥ 3 einem erhöhten Schweregrad entspricht. Grad 0: Keine mikroskopischen Läsionen; Grad 1: Tumor nur mikroskopisch sichtbar; Grad 2: Hämangiom in einem Leberlappen; Grad 3: Hämangiome in zwei Leberlappen, Grad 4: Ausgedehnte Hämangiome in mehreren

Lappen; Grad 5: Mäuse, die durch die Blutung eines Hämangioms zu Tode kamen) der hepatischen AML, wohingegen die Behandlung mit Tamoxifen (einem selektiven Östrogenrezeptormodulator, der eine kompetitive Hemmung von ER sowie eine Stimulation von PR bewirkt) in diesem Tiermodell zu signifikant verminderter Häufigkeit und einem geringeren Schweregrad der Läsionen führte [4]. Neben den histologisch deskriptiven Daten und Tierexperimenten gibt es über das Wachstum von renalen AML unter Östrogeneinfluss beim Menschen bisher keine Studien sondern nur einzelne Fallberichte. So berichteten Rothberg et al. 2006 von einem 15-jährigen Mädchen, bei dem ein rapides Wachstum eines AML festgestellt werden konnte, nachdem sie zur Kontrolle von Menorrhagien ein Östrogen/Gestagen-Kombinationspräparat eingenommen hatte [5].

Im Gegensatz zu den oben genannten Tierexperimenten, in denen den Tieren exogen Östrogene zugeführt wurden [3, 4] und dem Bericht von Rothberg et al. [5] konnte in der vorliegenden Arbeit keine Korrelation von renalen AML mit der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate ($p= 0,686$; OR 1,432 [CI 0,271- 7,570]) oder auch deren Einnahmedauer ($p= 0,592$) gefunden werden. Des Weiteren hatte in der untersuchten Kohorte die Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate keinen Einfluss auf Komplikationen durch AML, wie AML-Blutung ($p= 1,000$; OR 1,059 [CI 0,162- 6,938]), Nephrektomie ($p= 0,544$; OR 1,406 [CI 0,225- 8,783]) oder das Vorliegen eines zur AML-Blutung prädisponierenden Tumordurchmessers von 4 cm ($p= 0,147$; OR 3,556 [CI 0,730- 17,323]) und Größenprogredienz der AML ($p= 0,907$; OR 1,091 [CI 0,252- 4,714]). Bezüglich des Vorliegens einer Größenprogredienz der AML konnte allerdings oftmals aufgrund der Selbstauskunft der Patientinnen keine hinreichend sichere Auskunft gegeben werden. Auch korrelierte die Östrogeneinnahme nicht mit dem Alter bei AML-Diagnosestellung ($p= 0,088$). Es ist jedoch zu beachten, dass es sich mit 39 Studienteilnehmerinnen um eine sehr kleine Kohorte handelte, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse mit Einschränkungen zu werten ist.

Des Weiteren ist hier, genau wie unter 6.5.1 zu beachten, dass östrogenhaltige Hormonpräparate in ihrer Zusammensetzung und Dosierung zum Teil deutlich variieren. Bei den hormonellen Kontrazeptiva wird generell zwischen Mono- und Kombinationspräparaten unterschieden und letztere in Östrogengehalt $> 50 \mu\text{g}$ und $< 50 \mu\text{g}$ (sogenannte „Mikropillen“) unterteilt. Die Weiterentwicklung der oralen Kontrazeption in den letzten Jahrzehnten zugunsten eines niedrigeren Östrogengehaltes, insbesondere aufgrund des thromboembolischen Risikos, hatte eine Steigerung der

Gestagenkomponente zur Folge [164, 165]. Gestagene wirken unter anderem Anti-Östrogen [166-168] und so kommt es z.B. bei Einnahme des Monopräparates Cerazette® zu einem erniedrigten Estradiolserumspiegel [169]. Je nach Zusammensetzung bewirken einzelne Kombinationspräparate möglicherweise also letztlich einen hypoöstrogenen Effekt. Mit Blick auf diese hemmenden Interaktionen von Gestagenen gegenüber Östrogenen und die Bandbreite der Wirkstoffzusammensetzungen, wäre eine zusätzliche Auswertung hinsichtlich der Östrogenwirkung, beispielsweise unterteilt in die Gruppen „Kombinationspräparate mit einem Östrogengehalt > 50 µg“, „Mikropillen“ und „Monopräparate“ sinnvoll.

Aufgrund der niedrigen Prävalenz der Erkrankung und der damit einhergehenden limitierten Fallzahl der vorliegenden Studie, der retrospektiven Natur dieser Arbeit, der Heterogenität der Präparate hinsichtlich des Östrogengehalts, dem Wandel der Zusammensetzung oraler Kontrazeptiva in den letzten Jahrzehnten sowie veränderter individueller Hormonexposition durch Präparatewechsel war eine diesbezügliche Auswertung der Ergebnisse nicht realistisch. Weitere Untersuchungen hinsichtlich einer differenzierten Östrogenexposition zwischen Kombinationspräparaten mit einem Östrogengehalt > 50 µg, Mikropillen und Monopräparaten wären wünschenswert.

6.4.2 Korrelationen mit Schwangerschaften

Auch zu Schwangerschaft und AML-Wachstum existieren Fallberichte [148-150]. Peces et al. schilderten 2011 den Fall einer 25-jährigen Patientin, die sich mit Abdominal- und Flankenschmerzen nach zwei aufeinander folgenden Schwangerschaften vorstellte. Es wurden bilateral sehr große AML und eine pulmonale LAM diagnostiziert und schließlich die Diagnose TSC gestellt [151]. Dieser Fall könnte ein Hinweis auf ein vermehrtes Wachstum von AML in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit TSC sein. Ein Bericht von Al-Ateeqi et al. 2006 legte den Fall einer 31-jährigen Frau mit renalen AML – jedoch ohne TSC-Diagnose – dar, die nach mehreren aufeinanderfolgenden Schwangerschaften an progressiver, massiver Hämaturie litt. Während der zweiten Schwangerschaft stellte sich die Patientin mit leichter Hämaturie, verursacht durch die Blutung eines renalen AML, vor. Während der dritten Schwangerschaft nahm das AML an Größe zu und die Blutung verstärkte sich. Zum Zeitpunkt der vierten Schwangerschaft litt die Patientin unter massiver Hämaturie, Schock und Anämie. Nach der Entbindung wurde eine Nephrektomie der entsprechenden Niere durchgeführt. Al-Ateeqi stellten die Hypothese auf, dass das

Risiko einer starken Blutung durch renale AML möglicherweise durch aufeinanderfolgende Schwangerschaften erhöht sein könnte [150]. Bereits früher wurde beschrieben, dass das Risiko einer spontanen Blutung während des letzten Trimesters am größten sei [150, 170, 171]. Eine Studie mit 145 TSC-Patientinnen, von denen 115 mindestens einmal und 30 nie schwanger waren, zeigte, dass die Prävalenz einer Nierenbeteiligung oder das Risiko für renale Komplikationen (wie renale Blutung und erhöhter Blutdruck) durch Schwangerschaften nicht signifikant erhöht war [9].

Analog zur oben genannten Studie konnte auch in der vorliegenden Arbeit kein Hinweis auf Auswirkungen von Schwangerschaften auf AML gefunden werden ($p=1,000$; OR 0,800 [CI 0,152- 4,204]). Auch die Häufigkeit einer AML-Blutung ($p=1,000$; OR 0,800 [CI 0,123- 5,202]) und Nephrektomie ($p=0,535$; OR 1,333 [CI 0,242- 7,337]) waren in der untersuchten Kohorte nicht erhöht. Es konnten bei Patientinnen mit Zustand nach Schwangerschaft weder signifikant größere AML ($p=0,314$; OR 0,476 [CI 0,111- 2,040]), noch eine vermehrte AML-Größenprogredienz ($p=0,647$; OR 0,714 [CI 0,169- 3,027]) gegenüber den Nicht-Schwangeren festgestellt werden. Lediglich das Alter bei AML-Diagnosestellung unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p=0,015$). Bei Patientinnen, die schwanger waren, wurden AML in höherem Lebensalter diagnostiziert.

Zu diesem Ergebnis können mehrere Gründe beigetragen haben: Wie bereits in den theoretischen Grundlagen erwähnt, ist der Schweregrad der Erkrankung sehr variabel. Es liegt die Vermutung nahe, dass Patientinnen, die schwanger waren, weniger stark von der Erkrankung betroffen waren (und somit später eine Nierenbeteiligung entwickelten oder diese aufgrund fehlender Symptomatik erst später diagnostiziert wurde). Durch die geringere Krankheitsausprägung war es ihnen leichter möglich in einer Partnerschaft zu leben, sexuell aktiv zu sein und sich für eine Schwangerschaft zu entscheiden. Des Weiteren gibt es systematische Untersuchungen der Niere, wenn überhaupt, erst seit einigen Jahren. So wurde bei den heute älteren Patientinnen (vermutlich oft erst bei charakteristischer Symptomatik) später AML diagnostiziert als bei jüngeren Patientinnen, bei denen schon in früherem Alter Routineuntersuchungen durchgeführt worden waren. Auch besteht die Diskussion um eine mögliche Verschlechterung der Nierenbeteiligung durch Schwangerschaften erst seit einigen Jahren, was somit für Patientinnen, die zuvor schwanger gewesen waren, auch kein Argument gegen eine Schwangerschaft darstellen konnte. Auch bei der Beurteilung der

oben geschilderten Teilergebnisse ist die kleine Fallzahl und die dadurch eingeschränkte Aussagekraft zu berücksichtigen.

6.4.3 Korrelationen mit dem Menarchealter

Zum Thema Einfluss des Menarchealters auf renale AML gibt es in der Fachliteratur bisher noch keine Daten. In dieser Arbeit hatte das Menarchealter keinen Einfluss auf das Auftreten einer AML ($p= 0,797$). Auch korrelierte das Menarchealter (wir unterschieden willkürlich zwischen einem Menarchealter vor und ab dem 14. Lebensjahr) nicht mit dem Auftreten einer AML-Blutung ($p= 0,647$; OR 0,529 [CI 0,088- 3,179]), einer Nephrektomie ($p= 0,050$; OR 0,156 [CI 0,024- 0,998]), der Größe der AML ($p= 0,647$; OR 0,714 [CI 0,169- 3,027]) und einer Größenprogredienz der AML ($p= 0,291$; OR 2,444 [CI 0,552- 10,833]). Aufgrund der kleinen Fallzahl und den Limitationen durch eine retrospektive Fragenbogenanalyse wären weitere Studien mit dieser Fragestellung in größerem Umfang wünschenswert.

6.5 Untersuchung der Korrelation von Östrogen mit LAM

Auch an histologischen humanen LAM-Präparaten wurden bereits – wie auch bei AML – Östrogenrezeptoren gefunden [145, 152-155]. Zusätzlich ist auffällig, dass eine LAM vor allem bei prämenopausalen Frauen im gebärfähigen Alter auftritt [6]. Des Weiteren existieren Fallberichte über die Exazerbation von LAM durch Östrogenzufuhr und Schwangerschaften [8, 106, 159]. Dies führte zu Spekulationen darüber, ob das Wachstum von LAM-Zellen von weiblichen Geschlechtshormonen abhängig ist. Wie bereits in Kapitel 2.4.5 ausführlich dargestellt, differenziert man zwischen sporadischer- und TSC-assoziiierter LAM. Die ERS *Guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis* raten dazu, östrogenhaltige Kontrazeptiva zu meiden [92]. Es existieren jedoch kaum Daten über die Auswirkungen von Östrogen enthaltenden Kontrazeptiva bei TSC-assoziiierter LAM. Dennoch wird in den aktuellen TSC-Leitlinien eine Beratung der Patientin bezüglich der Einnahme von Östrogenpräparaten in Zusammenhang mit LAM empfohlen [89].

6.5.1 Korrelationen mit der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate

Zusätzlich zur Detektion von Hormonrezeptoren auf LAM-Gewebe [152-155] legen mehrere Fallberichte eine Verschlechterung der LAM durch exogene Östrogenzufuhr nahe: Yano hat die Exazerbation einer TSC-assoziierten pulmonalen LAM durch

exogene Östrogenzufuhr während einer Infertilitätsbehandlung beschrieben [7]. Auch Wilson et al. berichteten von drei Patientinnen mit LAM, bei welchen eine exogene Östrogenzufuhr erfolgte (wegen menopausaler Beschwerden bzw. sekundärer Amenorrhoe bei Hyperprolaktinämie). Trotz differenter Geschwindigkeit des Voranschreitens der LAM wiesen alle drei Fälle eine Verschlechterung der Lungenfunktion auf [8].

Des Weiteren existieren einige Studien, die einen Zusammenhang von LAM mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva untersuchten und dabei zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen: Oberstein EM et al. untersuchten 2003 eine größere Patientenkohorte (91 Patientinnen mit bekannter LAM) in Form einer retrospektiven Fragebogenanalyse und fanden Hinweise darauf, dass der Gebrauch von oralen Kontrazeptiva mit dem Auftreten der LAM zu einem früheren Lebensalter korreliert [157]. Diese Studie unterschied allerdings nicht zwischen der Einnahme von Kombinationspräparaten und Progesteron-Monopräparaten. Auch wurde der Anteil von TSC-assoziiierter LAM im Vergleich zu sporadischer LAM in der untersuchten Kohorte nicht differenziert. In einer weiteren retrospektiven Fragebogenanalyse von Wahedna et al. aus dem Jahr 1994 wurde untersucht, ob die Einnahme von oralen Kontrazeptiva mit der Entwicklung einer pulmonalen LAM assoziiert war. Die Häufigkeit der Nutzung oraler Kontrazeptiva der 23 Patientinnen mit pulmonaler LAM unterschied sich nicht signifikant von der einer gesunden Vergleichsgruppe, welche vom Hausarzt der jeweiligen Patientin aus seiner Patientendatei ausgewählt wurde und in Alter und Geschlecht mit der Patientin übereinstimmte [6]. Hier stellt sich jedoch die Frage, ob angesichts der geringen Größe der Kohorte, der Seltenheit von LAM und der hohen Prävalenz der Nutzung oraler Kontrazeptiva, der Vergleich mit einer gesunden Vergleichsgruppe überhaupt hilfreich war, um einen potenziellen Einfluss von oralen Kontrazeptiva auf die Entwicklung von LAM zu erkennen. Auch hier wurde nicht zwischen der Einnahme von Kombinationspräparaten und Progesteron-Monopräparaten differenziert. Ebenso erfolgten keine Angaben über den Anteil von TSC-Patientinnen in der untersuchten Kohorte. In einer weiteren Studie mit 23 pulmonal asymptomatischen Frauen mit TSC führten Franz et al. ein CT der Lunge durch und fanden dabei bei neun Patientinnen zystische Veränderungen, die mit LAM vereinbar waren. Die Verwendung von oralen Kontrazeptiva unterschied sich nicht zwischen denjenigen mit LAM und den 14 Patientinnen ohne LAM. Auch hier wurde nicht differenziert zwischen der Einnahme von Kombinationspräparaten und Progesteron-Monopräparaten [94].

Die Studie von Franz et al. scheint aufgrund der Größe der Kohorte und dem Fokus auf TSC-Patientinnen am ehesten mit der vorliegenden Studie vergleichbar. Dennoch ergab sich bei unserer Kohorte von TSC-Patientinnen eine signifikante Korrelation zwischen der Einnahme von Östrogen-enthaltenden Kontrazeptiva und LAM ($p= 0,038$). TSC-Patientinnen, die östrogenhaltige Kontrazeptiva eingenommen haben, hatten ein um 50% erhöhtes Risiko an LAM zu leiden (Odds Ratio 6,500 [CI 1,199- 35,230]). Das Auftreten von durch LAM verursachten Komplikationen wie Pneumothorax ($p= 1,000$; OR 0,444 [CI 0,022- 9,032]) und Sauerstoffbedarf ($p= 1,000$) war nicht signifikant durch die Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate erhöht. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Oberstein et al. [157] unterschied sich in unserer Untersuchung das Alter bei Diagnosestellung von LAM nicht zwischen Patientinnen, die östrogenhaltige Kontrazeptiva eingenommen hatten und denen, die keine eingenommen hatten ($p= 0,686$). Ein Grund dafür könnte sein, dass TSC-Patientinnen regelmäßige Screening-Untersuchungen erhalten, obwohl sie klinisch asymptomatisch sind [92], wohingegen eine sporadische LAM meist als Folge von klinischen Symptomen diagnostiziert wird.

6.5.2 Korrelation mit Schwangerschaften

Bezüglich der Entstehung und Verschlechterung einer LAM während der Schwangerschaft existieren mehrere Fallberichte: Schon 1987 berichteten Hughes et al. von einer 32-jährigen Primigravida, die während der Schwangerschaft sowohl große pleurale Ergüsse als auch diffuse interstitielle Infiltrate entwickelte. Eine Lungenbiopsie bestätigte die Diagnose einer LAM [106]. 1993 wurde der Fall einer 32-jährigen LAM-Patientin in der 12. Schwangerschaftswoche beschrieben, bei der bilateral Pneumothoraces auftraten [105]. Brunelli et al. stellten den Fall einer 26-jährigen Frau in der 35. Schwangerschaftswoche mit schwerer Dyspnoe und bilateralem Chylothorax vor, bei welcher daraufhin eine LAM diagnostiziert wurde [107]. Aus den hier zitierten Berichten war nicht zu entnehmen, ob es sich um eine sporadische oder TSC-assoziierte LAM handelte. Der unter Kapitel 6.4.2 bereits erwähnte Fall einer 25-jährigen Patientin, die sich mit Abdominal- und Flankenschmerzen nach zwei aufeinander folgenden Schwangerschaften vorstellte, könnte ein Hinweis auf ein vermehrtes Wachstum von AML und die Entwicklung einer pulmonalen LAM während aufeinander folgender Schwangerschaften bei Patientinnen mit TSC sein. Bei der Patientin wurde nach den zwei Schwangerschaften neben AML auch eine TSC-assoziierte pulmonale LAM

diagnostiziert [151]. In der bereits erwähnten Studie von Mitchell et al. mit 145 TSC-Patientinnen, von denen 115 mindestens einmal und 30 nie schwanger waren, konnte nicht gezeigt werden, dass durch eine Schwangerschaft das Risiko für renale oder pulmonale Komplikationen statistisch signifikant steigt. Die Untersuchung der pulmonalen Komplikationen bezog sich aber ausschließlich auf während der Schwangerschaft auftretende Pneumothoraces. Des Weiteren bestand in der untersuchten Kohorte kein Unterschied in der Prävalenz einer LAM zwischen schwangeren und nicht-schwangeren Frauen [9]. Diese Studie ist am ehesten vergleichbar mit der hier vorliegenden Untersuchung.

Analog zur Studie von Mitchell et al. konnte auch in der vorliegenden Untersuchung keine Korrelation von LAM mit vorangegangenen Schwangerschaften ($p = 0,405$; OR 1,750 [CI 0,466- 6,568]) festgestellt werden. Ebenso gab es keinen Anhaltspunkt dafür, ob durch eine Schwangerschaft das Risiko für pulmonale Komplikationen wie das Auftreten von Pneumothoraces ($p = 0,282$; OR 0,167 [CI 0,013- 2,093]) steigt. Der Sauerstoffbedarf wurde in der Studie von Mitchell et al. nicht untersucht, deshalb gibt es hier keinen Vergleich. In der untersuchten Kohorte zeigte sich keine Korrelation von Schwangerschaft und Sauerstoffbedarf ($p = 1,000$). Da dieses Ereignis jedoch nur einmal auftrat ist hier eine statistische Bewertung schwierig. Erwähnenswert ist jedoch, dass TSC-Patientinnen, die schwanger waren, bei Diagnosestellung von LAM signifikant älter waren als Patientinnen, die nie schwanger waren ($p = 0,049$). Eine Erklärung dafür könnte sein, dass ein Lungenscreening für TSC-Patienten ab dem 18. Lebensjahr erst seit einigen Jahren praktiziert wird. Ältere Studienteilnehmerinnen (die durch das fehlende Screening vermutlich erst später von ihrer LAM-Diagnose erfuhren) waren womöglich bereits vor der Diagnosestellung schwanger. Jüngere Patientinnen hingegen, bei denen das Screening seit dem 18. Lebensjahr durchgeführt worden ist, waren in der Lage sich aufgrund ihrer LAM-Diagnose und den damit verbundenen möglichen Komplikationen gegen eine Schwangerschaft zu entscheiden. Schließlich sollen die Patientinnen nicht nur auf die Risiken durch eine Schwangerschaft hingewiesen werden, in schwereren Fällen soll der behandelnde Arzt sogar von einer Schwangerschaft abraten [92].

6.5.3 Korrelation mit dem Menarchealter

Zu der Frage, ob das Alter bei Menarche mit dem Auftreten und Komplikationen einer LAM bei TSC-Patientinnen korreliert, gibt es bisher keine vergleichbaren Daten. In der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte ergab sich keine Korrelation von LAM mit dem Alter bei Menarche ($p= 0,089$). Auch ergab sich keine Korrelation mit den LAM-Komplikationen Pneumothorax ($p= 1,000$; OR 1,000 [CI 0,068- 14,640]) und Sauerstoffbedarf ($p= 1,000$) oder dem Alter bei der Diagnosestellung von LAM ($p= 0,734$). Aufgrund der kleinen Fallzahl und den Limitationen durch eine retrospektive Fragenbogenanalyse wären weitere Studien mit dieser Fragestellung in größerem Umfang wünschenswert.

6.6 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass große Wissenslücken bezüglich der Wirkung weiblicher Geschlechtshormone auf die Manifestationen des TSC bestehen. Deutlich wird dies auch, wenn man die mangelhafte wissenschaftliche Datenlage und die zum Teil sehr unterschiedliche Vorgehensweise bezüglich Behandlung und Beratung der Patientinnen durch die behandelnden Ärzte betrachtet.

6.6.1 Klinische Relevanz der Ergebnisse bezüglich der Verhütungspraktiken

Bei Betrachtung der Verhütungspraktiken in der untersuchten Kohorte zeigte sich ein deutlicher Unterschied im Vergleich zur Normalbevölkerung. Dies kann (wie unter Kapitel 6.3.2 bereits erläutert) mehrere Gründe haben. Nur 46% der Studienteilnehmerinnen verhüteten (wovon sich die meisten im reproduktiven Alter befanden), im Gegensatz zu 64,2% der US-amerikanischen Frauen (vergleichbare Daten für Deutschland existieren nicht) [124] [172]. Es kann davon ausgegangen werden, dass ein Teil der Frauen nicht verhütete, weil sowohl sie als auch ihre behandelnden Ärzte über den konkreten Umgang mit dieser Problematik unsicher waren. Um TSC-Patientinnen optimal versorgen zu können, ist es deshalb nicht nur wichtig, die wissenschaftliche Datenlage diesbezüglich weiter zu verfestigen sondern auch Leitlinien im Bezug auf TSC und Kontrazeption zu erstellen, um Patientinnen und Ärzten ein validiertes Handeln zu ermöglichen.

6.6.2 Klinische Relevanz der Ergebnisse bezüglich AML

Dass Östrogene oder der Hormonstatus der Patientinnen Auswirkungen auf die Nierenbeteiligung (AML) haben, konnte zumindest in dieser Studie nicht bestätigt werden. In Anbetracht der geringen Größe der Kohorte erscheinen jedoch weitere Untersuchungen mit höheren Fallzahlen sowie exakterer Charakterisierung des Verlaufs renaler Läsionen vor und nach Einnahme von Östrogenen oder Schwangerschaften sinnvoll. Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit kann den Patientinnen im Bezug auf renale Läsionen weder von der Einnahme von Östrogenpräparaten noch von einer Schwangerschaft abgeraten werden.

6.6.3 Klinische Relevanz der Ergebnisse bezüglich LAM

LAM korrelierte in der vorliegenden Arbeit mit der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate ($p= 0,038$; OR 6,500 [CI 1,199- 35,230]). Dieses Ergebnis ist im Einklang mit den ERS- [92] und TSC-Leitlinien [89] und verstärkt darüber hinaus die Vermutung, dass bei TSC-Patientinnen die Komplikation LAM durch die Einnahme von östrogenhaltigen Kontrazeptiva begünstigt wird. Dies ist die erste Studie, die sich ausschließlich mit TSC-assoziiertes LAM befasst. Daher ist sie nicht nur aus wissenschaftlichen Gesichtspunkten sondern auch für den klinischen Alltag in Bezug auf die Behandlung von TSC-Patientinnen von Bedeutung. Sie zeigt, dass Therapien mit Östrogenen bei TSC-Patientinnen mit großer Vorsicht angewandt werden sollten.

7 Zusammenfassung

Tierexperimentelle Daten, immunhistochemische Befunde und einzelne Fallberichte legen nahe, dass Östrogene renale AML bei TSC negativ beeinflussen könnten. Ein etwaiger Einfluss von Östrogen auf eine pulmonale LAM wird in der Literatur kontrovers diskutiert [2-9, 94, 105, 106, 151, 157]. Weitgehend außer Acht gelassen wurde dabei, dass LAM sowohl sporadisch als auch in Assoziation mit TSC auftreten kann. Ziel dieser Arbeit war es, die Korrelation zwischen Hormonstatus und Hormonpräparaten mit Veränderungen der Niere und der Lunge bei TSC zu untersuchen. Hierzu erfolgte eine retrospektive Fragebogenanalyse mit ergänzenden Patienteninterviews. Daten von 39 Patientinnen, die an TSC erkrankt waren, konnten hinsichtlich des Vorkommens und Fortschreitens von AML und LAM in Abhängigkeit von einer erhöhten Östrogenexposition analysiert werden. Außerdem erfolgte eine Querschnittsanalyse der verwendeten Kontrazeption.

Im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigten sich gravierende Unterschiede bei der aktuellen Praxis der Kontrazeption. Deutlich häufiger wurden weibliche Sterilisation (28% versus 8% in der Normalbevölkerung) und Gestagen-Monopräparate (34% versus 8%) verwendet, während orale Kombinationspräparate seltener (17% versus 38%) zur Anwendung kamen. Auffällig war, dass 54% der Patientinnen zum Zeitpunkt der Datenerhebung gar nicht verhüteten.

Bezüglich eines eventuellen Effekts von Östrogen auf renale AML korrelierten weder eine exogene Östrogenzufuhr noch eine frühe Menarche oder Schwangerschaften mit Auftreten, Wachstum oder Komplikationen von renalen AML in unserer Untersuchung.

Dahingegen zeigte sich eine Korrelation zwischen der Einnahme östrogenhaltiger Hormonpräparate mit dem Auftreten einer LAM ($p= 0,038$). Schwangerschaften und Menarchealter korrelierten nicht mit dem Auftreten einer LAM.

Wenngleich diese Untersuchung einige Limitationen bezüglich des retrospektiven Ansatzes, der Datenqualität (basierend auf Selbstauskunft der Patientinnen) und der vergleichsweise geringen Fallzahl hat, sollten auf Basis dieser Ergebnisse Östrogene nur mit größter Vorsicht bei Patientinnen mit TSC angewandt werden.

8 Literaturverzeichnis

1. Franz DN. Diagnosis and management of tuberous sclerosis complex. *Seminars in pediatric neurology*. 1998 Dec;5(4):253-68.
2. Wolf DC, Goldsworthy TL, Donner EM, Harden R, Fitzpatrick B, Everitt JI. Estrogen treatment enhances hereditary renal tumor development in Eker rats. *Carcinogenesis*. 1998 Nov;19(11):2043-7.
3. Clements D, Asprey SL, McCulloch TA, Morris TA, Watson SA, Johnson SR. Analysis of the oestrogen response in an angiomyolipoma derived xenograft model. *Endocrine-related cancer*. 2009 Mar;16(1):59-72.
4. El-Hashemite N, Walker V, Kwiatkowski DJ. Estrogen enhances whereas tamoxifen retards development of Tsc mouse liver hemangioma: a tumor related to renal angiomyolipoma and pulmonary lymphangiomyomatosis. *Cancer research*. 2005 Mar 15;65(6):2474-81.
5. Gould Rothberg BE, Grooms MC, Dharnidharka VR. Rapid growth of a kidney angiomyolipoma after initiation of oral contraceptive therapy. *Obstetrics and gynecology*. 2006 Sep;108(3 Pt 2):734-6.
6. Wahedna I, Cooper S, Williams J, Paterson IC, Britton JR, Tattersfield AE. Relation of pulmonary lymphangio-leiomyomatosis to use of the oral contraceptive pill and fertility in the UK: a national case control study. *Thorax*. 1994 Sep;49(9):910-4.
7. Yano S. Exacerbation of pulmonary lymphangiomyomatosis by exogenous oestrogen used for infertility treatment. *Thorax*. 2002 Dec;57(12):1085-6.
8. Wilson AM, Slack HL, Soosay SA, et al. Lymphangiomyomatosis. A series of three case reports illustrating the link with high oestrogen states. *Scottish medical journal*. 2001 Oct;46(5):150-2.
9. Mitchell AL, Parisi MA, Sybert VP. Effects of pregnancy on the renal and pulmonary manifestations in women with tuberous sclerosis complex. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2003 May-Jun;5(3):154-60.
10. Krueger DA, Franz DN. Current management of tuberous sclerosis complex. *Paediatric drugs*. 2008;10(5):299-313.
11. Shepherd C, Gomez, MR, Lie JT, Crowsen, CS Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *MAyo Clin Proc*. 1991;66(8):792- 6.

12. Osborne JP FA, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci.* 1991;615:125- 7.
13. Rose V, Au, KS, Pollom, G et al. Germ-Line Mosaicism in Tuberous Sclerosis: How Common? *Am J Hum Genet* 1999;64:986- 92.
14. Kwiatkowska J, Wigowska- Sowinska, J, Napierala, D, et al. Mosaicism in tuberous sclerosis as a potential cause of the failure of molecular diagnosis. *N Engl J Med.* 1999;340(9):703- 7.
15. Verhoef S, Bakker, L, Tempelaars, AM, et al. High Rate of Mosaicism in Tuberous Sclerosis Complex. *Am J Hum Genet.* 1999;64(6):1632- 7.
16. Roach E, Gomez, MR, Northrup, H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol.* 1998;13(12):624-8.
17. Fryer AE, Connor JM, Povey S, et al. Evidence that the Gene for Tuberous Sclerosis is on chromosome-9. *Lancet.* 1987 Mar 21;1(8534):659-61.
18. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis C. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell.* 1993 1993-Dec-31;75(7):1305-15.
19. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science (New York, NY).* 1997 Aug 8;277(5327):805-8.
20. Lamb RF, Roy C, Diefenbach TJ, et al. The TSC1 tumour suppressor hamartin regulates cell adhesion through ERM proteins and the GTPase Rho. *Nature cell biology.* 2000 May;2(5):281-7.
21. Wienecke R, Konig A, DeClue JE. Identification of tuberin, the tuberous sclerosis-2 product. Tuberin possesses specific Rap1GAP activity. *The Journal of biological chemistry.* 1995 Jul 7;270(27):16409-14.
22. Tee AR, Fingar DC, Manning BD, Kwiatkowski DJ, Cantley LC, Blenis J. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2002 Oct 15;99(21):13571-6.
23. van Slegtenhorst M, Nellist M, Nagelkerken B, et al. Interaction between hamartin and tuberin, the TSC1 and TSC2 gene products. *Human molecular genetics.* 1998 Jun;7(6):1053-7.

24. Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*. 2006 Feb 10;124(3):471-84.
25. Inoki K, Li Y, Xu T, Guan KL. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling. *Genes & development*. 2003 Aug 1;17(15):1829-34.
26. Garami A, Zwartkruis FJ, Nobukuni T, et al. Insulin activation of Rheb, a mediator of mTOR/S6K/4E-BP signaling, is inhibited by TSC1 and 2. *Molecular cell*. 2003 Jun;11(6):1457-66.
27. Long X, Lin Y, Ortiz-Vega S, Yonezawa K, Avruch J. Rheb binds and regulates the mTOR kinase. *Current biology : CB*. 2005 Apr 26;15(8):702-13.
28. Bai X, Ma D, Liu A, et al. Rheb activates mTOR by antagonizing its endogenous inhibitor, FKBP38. *Science (New York, NY)*. 2007 Nov 9;318(5852):977-80.
29. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013 Oct;49(4):243-54.
30. Goh S, Butler W, Thiele EA. Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2004 Oct 26;63(8):1457-61.
31. Mizuguchi M, Takashima S. Neuropathology of tuberous sclerosis. *Brain Dev*. 2001 Nov;23(7):508-15.
32. Richardson EP, Jr. Pathology of tuberous sclerosis. Neuropathologic aspects. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1991;615:128-39.
33. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *The New England journal of medicine*. 2006 Sep 28;355(13):1345-56.
34. Huttenlocher PR, Wollmann RL. Cellular neuropathology of tuberous sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1991;615:140-8.
35. Yates JR, Maclean C, Higgins JN, et al. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Archives of disease in childhood*. 2011 Nov;96(11):1020-5.
36. Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *Journal of child neurology*. 2000 Oct;15(10):652-9.
37. Inoue Y, Nemoto Y, Murata R, et al. CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis. *Brain Dev*. 1998 Jun;20(4):209-21.

38. Nishio S, Morioka T, Suzuki S, Kira R, Mihara F, Fukui M. Subependymal giant cell astrocytoma: clinical and neuroimaging features of four cases. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2001 Jan;8(1):31-4.
39. Torres OA, Roach ES, Delgado MR, et al. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis. *Journal of child neurology*. 1998 Apr;13(4):173-7.
40. Hallett L, Foster T, Liu Z, Blieden M, Valentim J. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review. *Current medical research and opinion*. 2011 Aug;27(8):1571-83.
41. Cuccia V, Zuccaro G, Sosa F, Monges J, Lubienicky F, Taratuto AL. Subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2003 Apr;19(4):232-43.
42. Beaumont TL, Limbrick DD, Smyth MD. Advances in the management of subependymal giant cell astrocytoma. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2012 Jul;28(7):963-8.
43. O'Callaghan FJ, Martyn CN, Renowden S, Noakes M, Presdee D, Osborne JP. Subependymal nodules, giant cell astrocytomas and the tuberous sclerosis complex: a population-based study. *Archives of disease in childhood*. 2008 Sep;93(9):751-4.
44. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. *Developmental medicine and child neurology*. 1996 Feb;38(2):146-55.
45. Houser OW, Gomez MR. CT and MR imaging of intracranial tuberous sclerosis. *The Journal of dermatology*. 1992 Nov;19(11):904-8.
46. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychological medicine*. 2003 Feb;33(2):335-44.
47. Plon SE OJ. Tuberous sclerosis complex: Genetics, clinical features, and diagnosis. *uptodate.com: uptodate*; 2012.

48. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Journal of child neurology*. 2004 Sep;19(9):680-6.
49. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. On the incidence of fits and mental retardation in tuberous sclerosis. *Journal of medical genetics*. 1991 Jun;28(6):395-7.
50. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010 Jul;51(7):1236-41.
51. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PloS one*. 2013;8(5):e63910.
52. Jozwiak S, Goodman M, Lamm SH. Poor mental development in patients with tuberous sclerosis complex: clinical risk factors. *Archives of neurology*. 1998 Mar;55(3):379-84.
53. O'Callaghan FJ, Harris T, Joinson C, et al. The relation of infantile spasms, tubers, and intelligence in tuberous sclerosis complex. *Archives of disease in childhood*. 2004 Jun;89(6):530-3.
54. Winterkorn EB, Pulsifer MB, Thiele EA. Cognitive prognosis of patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology*. 2007 Jan 2;68(1):62-4.
55. Muzykewicz DA, Costello DJ, Halpern EF, Thiele EA. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex: prognostic utility of EEG. *Epilepsia*. 2009 Feb;50(2):290-6.
56. Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *The British journal of dermatology*. 1996 Jul;135(1):1-5.
57. Neumann HP, Kandt RS. [The clinical picture and genetics of tuberous sclerosis]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 1993 Oct 29;118(43):1577-83.
58. Granata A, Mignami R. Nephrology image. Shagreen patch. *Kidney international*. 2009 Jun;75(12):1364.
59. Jozwiak S, Domanska-Pakiela D, Kwiatkowski DJ, Kotulska K. Multiple cardiac rhabdomyomas as a sole symptom of tuberous sclerosis complex: case report with molecular confirmation. *Journal of child neurology*. 2005 Dec;20(12):988-9.

60. Casper KA, Donnelly LF, Chen B, Bissler JJ. Tuberous sclerosis complex: renal imaging findings. *Radiology*. 2002 Nov;225(2):451-6.
61. Stillwell TJ, Gomez MR, Kelalis PP. Renal lesions in tuberous sclerosis. *The Journal of urology*. 1987 Sep;138(3):477-81.
62. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJ, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney international*. 2006 Nov;70(10):1777-82.
63. Bennet WM et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis and renal angiomyolipoma. *uptodate*. 2012 ed; 2012. p. 1-13.
64. O'Callaghan FJ, Noakes MJ, Martyn CN, Osborne JP. An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. *BJU international*. 2004 Oct;94(6):853-7.
65. Neumann HP, Schwarzkopf G, Henske EP. Renal angiomyolipomas, cysts, and cancer in tuberous sclerosis complex. *Seminars in pediatric neurology*. 1998 Dec;5(4):269-75.
66. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney international*. 2004 Sep;66(3):924-34.
67. Karbowiczek M, Yu J, Henske EP. Renal angiomyolipomas from patients with sporadic lymphangiomyomatosis contain both neoplastic and non-neoplastic vascular structures. *The American journal of pathology*. 2003 Feb;162(2):491-500.
68. Eble JN, Amin MB, Young RH. Epithelioid angiomyolipoma of the kidney: a report of five cases with a prominent and diagnostically confusing epithelioid smooth muscle component. *The American journal of surgical pathology*. 1997 Oct;21(10):1123-30.
69. Mai KT, Perkins DG, Collins JP. Epithelioid cell variant of renal angiomyolipoma. *Histopathology*. 1996 Mar;28(3):277-80.
70. Eble JN. Angiomyolipoma of kidney. *Seminars in diagnostic pathology*. 1998 Feb;15(1):21-40.
71. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *The Journal of urology*. 2002 Oct;168(4 Pt 1):1315-25.
72. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, Marshall FF. The natural history of renal angiomyolipoma. *The Journal of urology*. 1993 Dec;150(6):1782-6.

73. Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *The Journal of urology*. 1998 Jul;160(1):141-5.
74. van Baal JG, Smits NJ, Keeman JN, Lindhout D, Verhoef S. The evolution of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *The Journal of urology*. 1994 Jul;152(1):35-8.
75. Harabayashi T, Shinohara N, Katano H, Nonomura K, Shimizu T, Koyanagi T. Management of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex. *The Journal of urology*. 2004 Jan;171(1):102-5.
76. Webb DW, Kabala J, Osborne JP. A population study of renal disease in patients with tuberous sclerosis. *British journal of urology*. 1994 Aug;74(2):151-4.
77. Dickinson M, Ruckle H, Beaghtler M, Hadley HR. Renal angiomyolipoma: optimal treatment based on size and symptoms. *Clinical nephrology*. 1998 May;49(5):281-6.
78. Ewalt DH, Diamond N, Rees C, et al. Long-term outcome of transcatheter embolization of renal angiomyolipomas due to tuberous sclerosis complex. *The Journal of urology*. 2005 Nov;174(5):1764-6.
79. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):817-24.
80. Balligand JL, Pirson Y, Squifflet JP, Cosyns JP, Alexandre GP, van Ypersele de Strihou C. Outcome of patients with tuberous sclerosis after renal transplantation. *Transplantation*. 1990 Mar;49(3):515-8.
81. Clarke A, Hancock E, Kingswood C, Osborne JP. 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 Apr;14(4):988-91.
82. Brook-Carter PT, Peral B, Ward CJ, et al. Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease--a contiguous gene syndrome. *Nature genetics*. 1994 Dec;8(4):328-32.
83. Torra R, Badenas C, Darnell A, et al. Facilitated diagnosis of the contiguous gene syndrome: tuberous sclerosis and polycystic kidneys by means of haplotype studies. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998 Jun;31(6):1038-43.

84. Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *American journal of human genetics*. 1997 Oct;61(4):843-51.
85. Shapiro RA, Skinner DG, Stanley P, Edelbrock HH. Renal tumors associated with tuberous sclerosis: the case for aggressive surgical management. *The Journal of urology*. 1984 Dec;132(6):1170-4.
86. Ferry JA, Malt RA, Young RH. Renal angiomyolipoma with sarcomatous transformation and pulmonary metastases. *The American journal of surgical pathology*. 1991 Nov;15(11):1083-8.
87. Cibas ES, Goss GA, Kulke MH, Demetri GD, Fletcher CD. Malignant epithelioid angiomyolipoma ('sarcoma ex angiomyolipoma') of the kidney: a case report and review of the literature. *The American journal of surgical pathology*. 2001 Jan;25(1):121-6.
88. Martignoni G, Pea M, Rigaud G, et al. Renal angiomyolipoma with epithelioid sarcomatous transformation and metastases: demonstration of the same genetic defects in the primary and metastatic lesions. *The American journal of surgical pathology*. 2000 Jun;24(6):889-94.
89. Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):255-65.
90. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangiomyomatosis histologic score. *The American journal of surgical pathology*. 2001 Apr;25(4):479-84.
91. Corrin B, Liebow AA, Friedman PJ. Pulmonary lymphangiomyomatosis. A review. *The American journal of pathology*. 1975 May;79(2):348-82.
92. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangiomyomatosis. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2010 Jan;35(1):14-26.
93. Johnson S. Rare diseases. 1. Lymphangiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax*. 1999 Mar;54(3):254-64.
94. Franz DN, Brody A, Meyer C, et al. Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 15;164(4):661-8.

95. Moss J, Avila NA, Barnes PM, et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangiomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001 2001 Aug;164(4):669-71.
96. Stovin PG, Lum LC, Flower CD, Darke CS, Beeley M. The lungs in lymphangiomyomatosis and in tuberous sclerosis. *Thorax*. 1975 1975;30(5):497-509.
97. King Jr T. Pulmonary involvement in tuberous sclerosis. up to date; 2012. p. 12.
98. Hancock E, Tomkins S, Sampson J, Osborne J. Lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis. *Respiratory medicine*. 2002 Jan;96(1):7-13.
99. Yamamoto K, Anzai F, Kusajima K, Yamanishi N, Yamada M. Acute respiratory failure with gross hemoptysis in a patient with lymphangiomyomatosis as part of tuberous sclerosis complex. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2004 Aug;43(8):755-8.
100. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, Sahn SA. Chylothorax in lymphangiomyomatosis. *Chest*. 2003 Feb;123(2):623-7.
101. McCormack FX. Lymphangiomyomatosis: a clinical update. *Chest*. 2008 Feb;133(2):507-16.
102. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI lymphangiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jan 1;173(1):105-11.
103. Lenoir S, Grenier P, Brauner MW, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis and tuberous sclerosis: comparison of radiographic and thin-section CT findings. *Radiology*. 1990 May;175(2):329-34.
104. Cohen MM, Pollock-BarZiv S, Johnson SR. Emerging clinical picture of lymphangiomyomatosis. *Thorax*. 2005 Oct;60(10):875-9.
105. Warren SE, Lee D, Martin V, Messink W. Pulmonary lymphangiomyomatosis causing bilateral pneumothorax during pregnancy. *The Annals of thoracic surgery*. 1993 Apr;55(4):998-1000.
106. Hughes E, Hodder RV. Pulmonary lymphangiomyomatosis complicating pregnancy. A case report. *The Journal of reproductive medicine*. 1987 Jul;32(7):553-7.
107. Brunelli A, Catalini G, Fianchini A. Pregnancy exacerbating unsuspected mediastinal lymphangiomyomatosis and chylothorax. *International journal*

- of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 1996 Mar;52(3):289-90.
108. Harari S, Cassandro R, Chiodini I, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Effect of a gonadotrophin-releasing hormone analogue on lung function in lymphangiomyomatosis. *Chest*. 2008 Feb;133(2):448-54.
 109. Taveira-DaSilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Decline in lung function in patients with lymphangiomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest*. 2004 Dec;126(6):1867-74.
 110. Luna CM, Gene R, Jolly EC, et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis associated with tuberous sclerosis. Treatment with tamoxifen and tetracycline-pleurodesis. *Chest*. 1985 Sep;88(3):473-5.
 111. Kaufmann M, Costa S, Scharl A. *Die Gynäkologie*. Springer; 2013:54-58,61.
 112. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *The New England journal of medicine*. 2008 Jan 10;358(2):140-51.
 113. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, et al. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011 Jun 15;17(12):4071-81.
 114. Kim DH, Sarbassov DD, Ali SM, et al. mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery. *Cell*. 2002 Jul 26;110(2):163-75.
 115. Franz DN. Non-neurologic manifestations of tuberous sclerosis complex. *Journal of child neurology*. 2004 Sep;19(9):690-8.
 116. Kiechle M. *Gynäkologie und Geburtshilfe*: Elsevier; 2011:75-79,81-83,173-175.
 117. Steller J, Goerke K, Valet A. *Klinikleitfaden Gynäkologie und Geburtshilfe* (8), Elsevier; 2013: *Kinder- und Jugendgynäkologie* 637-638.
 118. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A. *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Thieme; 2007:297-298.
 119. Tucker Blackburn, S., *Maternal, Fetal and Neonatal Physiology. A Clinical Perspective*. 2013, Elsevier: 93.
 120. Strauss, JF and Barbieri RL, *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. Vol. 7. 2014: Elsevier Saunders: 256-257.
 121. Goodman, MH, *Basic Medical Endocrinology*. 2003, Academic Press. 436.

122. Freinkel, N., Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes*, 1980. **29**(12): 1023-35.
123. Rabe T. Empfängnisverhütung. http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/2-4-5-antikonzeption-2010.pdf: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. ; 2006.
124. Gorenai Vitali SM-P, Hagen Anja. Nutzen und Risiken hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen. http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta187_bericht_de.pdf: Deutsche Agentur für HTA des deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information; 2007.
125. Stauber M, Weyerstahl T. *Gynäkologie und Geburtshilfe Duale Reihe* (4), Thieme; 2013: 379-402
126. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception*. 2011 Jan;83(1):16-29.
127. Biswas J MM, Webberley H. Oral contraception. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 2008;18(12):317-23.
128. Reddy DS. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert review of clinical pharmacology*. 2010 Mar 1;3(2):183-92.
129. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *The Journal of clinical investigation*. 2006 Mar;116(3):561-70.
130. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*. 1995 Dec 15;83(6):835-9.
131. Acevedo ML, Kraus WL. Transcriptional activation by nuclear receptors. *Essays in biochemistry*. 2004;40:73-88.
132. McEwan IJ. Sex, drugs and gene expression: signalling by members of the nuclear receptor superfamily. *Essays in biochemistry*. 2004;40:1-10.
133. Green S, Walter P, Kumar V, et al. Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. *Nature*. 1986 Mar 13-19;320(6058):134-9.
134. Greene GL, Gilna P, Waterfield M, Baker A, Hort Y, Shine J. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science (New York, NY)*. 1986 Mar 7;231(4742):1150-4.
135. Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997 Dec;82(12):4258-65.

136. Ponglikitmongkol M, Green S, Chambon P. Genomic organization of the human oestrogen receptor gene. *The EMBO journal*. 1988 Nov;7(11):3385-8.
137. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS letters*. 1996 Aug 19;392(1):49-53.
138. Speirs V, Carder PJ, Lane S, Dodwell D, Lansdown MR, Hanby AM. Oestrogen receptor beta: what it means for patients with breast cancer. *The lancet oncology*. 2004 Mar;5(3):174-81.
139. Pace P, Taylor J, Suntharalingam S, Coombes RC, Ali S. Human estrogen receptor beta binds DNA in a manner similar to and dimerizes with estrogen receptor alpha. *The Journal of biological chemistry*. 1997 Oct 10;272(41):25832-8.
140. Conzen SD EM. Mechanismus of action of selective estrogen receptor modulators. *uptodate.com: uptodate*; 2012.
141. McInerney EM, Weis KE, Sun J, Mosselman S, Katzenellenbogen BS. Transcription activation by the human estrogen receptor subtype beta (ER beta) studied with ER beta and ER alpha receptor chimeras. *Endocrinology*. 1998 Nov;139(11):4513-22.
142. Thomas C, Gustafsson JA. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy. *Nature reviews Cancer*. 2011 Aug;11(8):597-608.
143. Lopez-Calderero I, Carnero A, Astudillo A, et al. Prognostic relevance of estrogen receptor-alpha Ser167 phosphorylation in stage II-III colon cancer patients. *Human pathology*. 2014 Sep 2.
144. Pare G, Krust A, Karas RH, et al. Estrogen receptor-alpha mediates the protective effects of estrogen against vascular injury. *Circulation research*. 2002 May 31;90(10):1087-92.
145. Logginidou H, Ao X, Russo I, Henske EP. Frequent estrogen and progesterone receptor immunoreactivity in renal angiomyolipomas from women with pulmonary lymphangiomyomatosis. *Chest*. 2000 Jan;117(1):25-30.
146. Cho NH, Shim HS, Choi YD, Kim DS. Estrogen receptor is significantly associated with the epithelioid variants of renal angiomyolipoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 67 cases. *Pathology international*. 2004 Jul;54(7):510-5.
147. Boorjian SA, Sheinin Y, Crispen PL, Lohse CM, Kwon ED, Leibovich BC. Hormone receptor expression in renal angiomyolipoma: clinicopathologic correlation. *Urology*. 2008 Oct;72(4):927-32.

148. Fernandez Arjona M, Minguez R, Serrano P, et al. [Rapidly-growing renal angiomyolipoma associated with pregnancy]. *Actas urologicas espanolas*. 1994 Jul-Aug;18(7):755-7.
149. Raft J, Lalot JM, Meistelman C, Longrois D. [Influence of pregnancy on renal angiomyolipoma]. *Gynecologie, obstetrique & fertilite*. 2005 Nov;33(11):898-906.
150. Al-Ateeqi A, Ali RH, Kehinde EO, Mujaibel K, Al-Hunayan A, Al-Harmi J. Increasing severity of haematuria with successive pregnancies in a woman with renal angiomyolipoma. *International urology and nephrology*. 2007;39(2):409-12.
151. Peces R, Cuesta-Lopez E, Peces C, Selgas R. Giant bilateral renal angiomyolipomas and lymphangiomyomatosis presenting after two successive pregnancies successfully treated with surgery and rapamycin. *TheScientificWorldJournal*. 2011;11:2115-23.
152. Matsui K, Takeda K, Yu ZX, et al. Downregulation of estrogen and progesterone receptors in the abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangiomyomatosis following therapy. An immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Mar;161(3 Pt 1):1002-9.
153. Brentani MM, Carvalho CR, Saldiva PH, Pacheco MM, Oshima CT. Steroid receptors in pulmonary lymphangiomyomatosis. *Chest*. 1984 Jan;85(1):96-9.
154. Colley MH, Geppert E, Franklin WA. Immunohistochemical detection of steroid receptors in a case of pulmonary lymphangiomyomatosis. *The American journal of surgical pathology*. 1989 Sep;13(9):803-7.
155. Berger U, Khaghani A, Pomerance A, Yacoub MH, Coombes RC. Pulmonary lymphangiomyomatosis and steroid receptors. An immunocytochemical study. *American journal of clinical pathology*. 1990 May;93(5):609-14.
156. Baldi S, Papotti M, Valente ML, Rapellino M, Scappaticci E, Corrin B. Pulmonary lymphangiomyomatosis in postmenopausal women: report of two cases and review of the literature. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1994 May;7(5):1013-6.
157. Oberstein EM, Fleming LE, Gomez-Marin O, Glassberg MK. Pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM): examining oral contraceptive pills and the onset of disease. *Journal of women's health (2002)*. 2003 Jan-Feb;12(1):81-5.

158. Johnson SR, Tattersfield AE. Clinical experience of lymphangioliomyomatosis in the UK. *Thorax*. 2000 Dec;55(12):1052-7.
159. Cohen MM, Freyer AM, Johnson SR. Pregnancy experiences among women with lymphangioliomyomatosis. *Respiratory medicine*. 2009 May;103(5):766-72.
160. de Cornulier M, David A, Cohen JY. [Precocious puberty revealing Bourneville tuberous sclerosis]. *Archives francaises de pediatrie*. 1993 May;50(5):421-3.
161. Adhvaryu K, Shanbag P, Vaidya M. Tuberous sclerosis with hypothyroidism and precocious puberty. *Indian journal of pediatrics*. 2004 Mar;71(3):273-5.
162. Faizah M, Zuhani A, Rahmah R, et al. Precocious puberty in children: A review of imaging findings. *Biomedical imaging and intervention journal*. 2012 Jan;8(1):e6.
163. Kahl H. SRA, Schlaud M. Sexuelle Reifung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland Bundesgesundheitsbl- Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2007. 2007:677-85.
164. Thaler C, et al., [Oral contraception - doses and way of administration]. *Ther Umsch*, 2009. **66**(2): 93-9.
165. De Leo V, et al., Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. *Hum Reprod Update*, 2016. **22**(5): 634-46.
166. King TL and Bruckner MC, *Pharmacology for women's health*. Vol. 2. 2015: Jones and Bartlett Learning: 366
167. Wiegratz I and Kuhl H, Progestogen therapies: differences in clinical effects? *Trends Endocrinol Metab*, 2004. **15**(6): 277-85.
168. Kuhl H, *Pharmacology of Estrogens and Gestagens*, in *Menopause Andropause*, F.H. Fischl, Editor. 2001, Krause & Pachernegg GmbH.: 33-50.
169. MSD, S.D.G., *Fachinformation Cerazette®*. 2016.
170. Storm DW, Mowad JJ. Conservative management of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2006 Feb;107(2 Pt 2):490-2.
171. Lee JD, Chang HC, Chu SH, Hsueh S, Soong YK. Massive retroperitoneal hemorrhage from spontaneous rupture of a renal angiomyolipoma during pregnancy. A case report. *The Journal of reproductive medicine*. 1994 Jun;39(6):477-80.

172. Abma JC, Chandra A, Mosher WD, Peterson LS, Piccinino LJ. Fertility, family planning, and women's health: new data from the 1995 National Survey of Family Growth. Vital and health statistics Series 23, Data from the National Survey of Family Growth. 1997 May(19):1-114.

9 Anhang

9.1 Hauptfragebogen

Hauptfragebogen

Hauptfragebogen für das Projekt Einfluss von Hormonstatus und Hormonpräparaten auf Veränderungen der Niere und der Lunge bei Tuberöse Sklerose Complex.

Sie oder Ihre Angehörige sind von einer Tuberösen Sklerose betroffen. Bitte nehmen Sie sich die Zeit und füllen den folgenden Fragebogen möglichst vollständig aus. Sie helfen damit, die Auswirkungen von weiblichen Geschlechtshormonen (insbesondere das dafür angeschuldigte Östrogen und seine Abkömmlinge) auf das Wachstum von Angiomyolipomen der Niere oder eine Verschlechterung der Lungenfunktion bei bekannter Lymphangioliomyomatose besser zu verstehen. Darüber hinaus soll dieser Fragebogen Aufschluss über den aktuellen Einsatz von Verhütungsmitteln (die ja oftmals auf weiblichen Geschlechtshormonen basieren) bei von TSC betroffenen Frauen geben. Möglicherweise müssen Sie für das Ausfüllen des Fragebogens in Arztberichten nachsehen. Wenn Sie solche Arztberichte zu Hause haben, möchten wir Sie bitten, dies zu tun. Je exaktere Angaben Sie zu den verschiedenen Fragen machen können, desto besser wird die Aussagekraft.

Die Wahrung Ihrer persönlichen Angaben ist uns ein großes Anliegen. Bitte schreiben Sie auf dem Hauptfragebogen sowie auf die Zusatzfragebögen NICHT Ihren Namen. Wenn Sie erlauben, dass wir Sie kontaktieren, um eventuell unvollständige Angaben zu komplettieren, vermerken Sie dies bitte auf dem extra anbei gefügten Bogen.

Die Antworten von Fragen, die Sie in jedem Fall beantworten sollten, sind **grau hinterlegt**.

Ausfülldatum des Fragebogens: (Monat) _____ / (Jahr) _____

1. Geburtsjahr der Betroffenen: _____

Die nächste Frage ist wichtig, um sicherzustellen, dass nur Informationen von weiblichen Betroffenen in die Untersuchung eingehen:

2. Geschlecht: weiblich männlich

Der nächste Fragenkomplex bezieht sich auf grundlegende Angaben zur persönlichen Ausprägung der Erkrankung.

3. Wann wurde die Erkrankung erstmals festgestellt: (Jahr) _____ oder mit _____ Jahren

4. Wurde eine genetische Untersuchung durchgeführt?

- nein
- ja
- weiß nicht

Wenn Sie die Frage 4 mit ja beantwortet haben, bitte beantworten Sie die folgende Frage, ansonsten weiter bei Frage 5

Hauptfragebogen

4.1 Bei der genetischen Untersuchung wurde festgestellt:

- eine Mutation im TSC1-Gen
- eine Mutation im TSC2-Gen
- eine Mutation sowohl im TSC2 als auch im PKD1-Gen (contiguous gene Syndrom)
- es wurde keine Mutation gefunden
- weiß nicht

Die folgenden Fragen beziehen sich auf mögliche Organbeteiligungen bei Tuberöser Sklerose:

Welche Organe sind bei Ihnen/ bei der Betroffenen für die Sie diesen Fragebogen ausfüllen betroffen (Mehrfachnennungen möglich)?

5. Das Gehirn ist betroffen

- nein
- ja

Wenn Sie die Frage 5 mit ja beantwortet haben, bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, ansonsten weiter bei Frage 6

Wie macht sich der Befall des Gehirns bemerkbar (Mehrfachnennung möglich)?

5.1 Epileptische Anfälle

- früher
- immer noch
- nie

5.2 Geistige Behinderung

- ja
- nein

5.3 Verhaltensauffälligkeiten

- ja
- nein

5.4 Tubera

- ja
- nein

5.5. Riesenzellastrozytom (SEGA)

- ja
- nein

5.6 Anderes: _____

6. Die Haut ist betroffen

- nein
- ja

Wenn Sie die Frage 6 mit ja beantwortet haben, bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, ansonsten weiter bei Frage 7

6.1. Welche Hauterscheinungen der Tuberösen Sklerose liegen vor (Mehrfachnennung möglich)?

- Adenoma sebaceum (faziale Angiofibrome)
- Koenen-Tumoren (periunguale Fibrome)

Hauptfragebogen

- Shagrin-Haut (Pflasterstein-Nävus)
- Stirnplaque
- Anderes: _____

7. Das Herz ist/war betroffen

- nein
- ja

Wenn Sie die Frage 7 mit ja beantwortet haben, bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, ansonsten weiter bei Frage 8

7.1 wie macht sich dies bemerkbar (Mehrfachnennungen möglich)?

- Es waren früher im Ultraschall etc. Veränderungen nachweisbar
- Es sind immer noch im Ultraschall etc Veränderungen nachweisbar
- Es lagen früher Herzrhythmusstörungen vor
- Es liegen immer noch Herzrhythmusstörungen vor
- Ich weiß es nicht

8. Die Nieren sind betroffen

- nein
- ja

Wenn Sie die Frage 8 mit ja beantwortet haben, bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, ansonsten weiter bei Frage 9

8.1 Wann wurde erstmals eine Nierenbeteiligung festgestellt?

(Jahr) _____ oder mit _____ Jahren

8.2 Wodurch wurde erstmals die Nierenbeteiligung festgestellt?

- Ultraschall
- CT
- Kernspintomographie
- anders, nämlich: _____

8.3 Was wurde festgestellt, als das erste Mal eine Nierenbeteiligung gefunden wurde (Mehrfachnennungen möglich)?

- weniger als 5 Angiomyolipome
- mehr als 5 Angiomyolipome
- weniger als 5 Zysten
- mehr als 5 Zysten
- etwas anderes, nämlich: _____

8.4 Gab es jemals eine Angiomyolipomblutung?

- nein
- ja

Wenn Sie die Frage 8.4 mit ja beantwortet haben, bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, ansonsten weiter bei Frage 8.5

8.4.1 Wann war die Angiomyolipomblutung? (Jahr) _____ oder mit _____ Jahren

Hauptfragebogen

8.5 Mußte eine Niere entfernt werden?

- nein
- ja

Wenn Sie die Frage 8.5 mit ja beantwortet haben, bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, ansonsten weiter bei Frage 9

8.5.1 Wie erfolgte die Entfernung der Niere

- vollständig
- teilweise

8.5.2 Wann erfolgte die Entfernung der Niere: (Jahr) _____ oder mit _____ Jahren

8.5.3 Warum musste die Niere (teilweise) entfernt werden?

- wegen einer Blutung
- zur Vorbeugung einer Blutung
- bei Verdacht auf Bösartigkeit
- aus anderem Grund, nämlich: _____

9. Wurde irgendwann nach dem 10. Geburtstag eine Untersuchung der Nieren durchgeführt:

- nein
- ja, zum ersten Mal (nach dem 10. Geburtstag) im Jahre _____ (oder mit _____ Jahren)

Wenn Sie die Frage 9 mit ja beantwortet haben, bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, ansonsten weiter bei Frage 9

9.1 Welche Untersuchung wurde damals (nach dem 10. Geburtstag) durchgeführt

- Ultraschall
- CT
- Kernspintomographie
- andere: _____

9.2 Wurde damals eine Nierenbeteiligung festgestellt?

- nein
- ja

Wenn Sie die Frage 9.2 mit ja beantwortet haben, bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, ansonsten weiter bei Frage 10

9.3 Erinnern Sie sich an die Größe (bitte ankreuzen ob Angabe in cm oder mm)

- des größten Angiomyolipoms: _____ cm mm
- der größten Zyste: _____ cm mm
- Es wurden weder Angiomyolipome noch Zysten festgestellt, sondern _____
- Ich erinnere mich nicht an das Ergebnis

10. Wann wurde zum letzten Mal eine Untersuchung der Nieren durchgeführt?

- Es wurde noch nie eine Untersuchung der Nieren durchgeführt

Hauptfragebogen

Die letzte Untersuchung der Nieren war (Jahr) _____ (oder mit
Jahren)

Wenn Sie bei Frage 10 die zweite Antwort angekreuzt haben, bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, ansonsten weiter bei Frage 11

10.1 Welche Untersuchung der Nieren wurde zuletzt durchgeführt

- Ultraschall
- CT
- Kernspintomographie
- andere: _____

10.2 Wurde eine Nierenbeteiligung festgestellt?

- nein
- ja

Wenn Sie die Frage 10.2 mit ja beantwortet haben, bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, ansonsten weiter bei Frage 11

10.3 Erinnern Sie sich an die Größe (bitte ankreuzen ob Angabe in cm oder mm)

- des größten Angiomyolipoms: _____ cm mm

- der größten Zyste: _____ cm mm

Es wurden weder Angiomyolipome noch Zysten festgestellt, sondern

Ich erinnere mich nicht an das Ergebnis

11. Die Lunge ist betroffen (Lymphangioliomyomatose/LAM)

- nein
- ja

Wenn Sie die Frage 11 mit ja beantwortet haben, bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, ansonsten weiter bei Frage 12

11.1 Wenn ja, wann wurde erstmals eine Lungenbeteiligung festgestellt (Jahr): _____
(oder mit _____ Jahren)

11.2 Wie wurde die Lungenbeteiligung festgestellt:

- CT
- Röntgen
- eingeschränkte Lungenfunktion
- anders: _____

11.3 Müssen Sie/ die Betroffene Sauerstoff benutzen?

- nein
- ja, seit (wenn möglich Monat/Jahr) _____

11.4 Hatten Sie/die Betroffene jemals einen Pneumothorax

- nein
- ja, einmal
- ja, mehrmals

Hauptfragebogen

Wenn Sie die Frage 11.4 mit ja beantwortet haben, bitte beantworten Sie die folgende Frage, ansonsten weiter bei Frage 12.

11.5 Wann war(en) der (die) Pneumothorax (Pneumothoraces) (wenn möglich Monat und Jahr): _____
(oder mit _____ Jahren)

12. Wurde irgendwann nach dem 18. Geburtstag eine Untersuchung der Lunge durchgeführt?
 nein
 ja, zum ersten Mal (nach dem 18. Geburtstag) im Jahre _____ (oder mit _____ Jahren)

Wenn Sie die Frage 12 mit ja beantwortet haben, bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, ansonsten weiter bei Frage 13.

12.1 Welche Untersuchung wurde nach dem 18. Lebensjahr durchgeführt
 CT
 Röntgen
 Lungenfunktionsprüfung
 andere und zwar _____

12.2 Erinnern Sie sich an das Ergebnis: _____

13. Wann wurde zuletzt eine Untersuchung der Lunge durchgeführt
 noch nie
 zuletzt (wenn möglich Monat/Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

Wenn Sie die zweite Antwortmöglichkeit angekreuzt haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 14

13.1 Welche Untersuchung der Lungen wurde zuletzt durchgeführt?
 CT
 Röntgen
 Lungenfunktionsprüfung
 andere und zwar _____

13.2. Im Vergleich zur ersten Untersuchung
 Ist die Lungenfunktion schlechter geworden
 Ist die Lungenfunktion besser geworden
 Ist die Lungenfunktion gleich geblieben
 sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge schlechter geworden
 sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge besser geworden
 sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge gleich geblieben
 ich kann mich nicht erinnern

Hauptfragebogen

Es folgen nun einige Fragen zum Hormonstatus und zu eventuellen Hormontherapien:

14. Wann war die erste Regelblutung: (Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

15. Werden aktuell Verhütungsmittel benutzt?

- nein
- es werden keine Verhütungsmittel benötigt, da nicht sexuell aktiv
- ich möchte hierzu keine Angaben machen
- ja

Wenn Sie die Frage mit ja beantwortet haben, beantworten sie bitte die folgende Frage, ansonsten weiter mit Frage 16.

15.1 Welche Verhütungsmittel werden aktuell benutzt?

- die „Pille“, wenn ja welche _____
- die Dreimonatssprize
- die Hormonspirale
- Vaginalring
- Verhütungspflaster
- Temperaturmessung
- Beurteilung des Zervixschleims
- Technische Methoden zur Eisprungberechnung (z. B. Persona)
- Kondom
- Barrieremethoden für die Frau (Diaphragma, etc.)
- ich/die Betroffene habe mich/hat sich sterilisieren lassen
- der Partner hat sich sterilisieren lassen
- Gels, Zäpfchen, Cremes

16. Waren Sie/die Betroffene jemals schwanger?

- nein
- ja

Wenn Sie die Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgende Frage, ansonsten weiter mit Frage 17

16.1 Wie oft waren Sie/die Betroffene schwanger

- einmal, nämlich (Jahr) _____
- zweimal, nämlich (Jahr) _____ und (Jahr) _____
- dreimal, nämlich (Jahr) _____, (Jahr) _____ und (Jahr) _____
- öfters als dreimal, nämlich _____

Bitte benutzen Sie die beiliegenden, gesonderten Bögen zur Schwangerschaft

17. Haben Sie / die Betroffene jemals Hormonpräparate eingenommen?

- nein
- ja

Hauptfragebogen

Wenn Sie die Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgende Frage, ansonsten weiter mit Frage 18

17.1 Welches Hormonpräparat haben Sie / die Betroffene als Erstes eingenommen?
(Name) _____

17.2 Von wann bis wann haben Sie/die Betroffene dieses Präparat eingenommen?
(falls möglich Monat/Jahr) _____ bis (falls möglich Monat/Jahr) _____

17.3 Grund der Einnahme?

- Empfängnisverhütung
- Regelbeschwerden
- Wechseljahresbeschwerden
- Wegen unerfülltem Kinderwunsch
- Andere: _____

17.4 Warum haben Sie/die Betroffene das Präparat beendet?

- Es wurde nicht beendet, ich nehme es noch ein
- Der oben angegebene Einnahmegrund bestand nicht mehr
- Der Nierenbefund hat sich verschlechtert
- Der Lungenbefund hat sich verschlechtert
- Ich habe es nicht (mehr) vertragen und hatte folgende Beschwerden _____

aus anderem Grund, nämlich _____

Wenn Sie/ die Betroffene mehr als ein Hormonpräparat eingenommen haben, beantworten Sie bitte folgende Fragen, ansonsten weiter bei Frage 18

17.5 Welches Hormonpräparat haben Sie / die Betroffene als Zweites eingenommen
(Name) _____

17.6 Von wann bis wann haben Sie/die Betroffene dieses zweite Präparat eingenommen?
(falls möglich Monat/Jahr) _____ bis (falls möglich Monat/Jahr) _____

17.7 Grund der Einnahme?

- Empfängnisverhütung
- Regelbeschwerden
- Wechseljahresbeschwerden
- Wegen unerfülltem Kinderwunsch
- Andere: _____

17.8 Warum haben Sie/die Betroffene das Präparat beendet?

- Es wurde nicht beendet, ich nehme es noch ein
- Der oben angegebene Einnahmegrund bestand nicht mehr
- Der Nierenbefund hat sich verschlechtert
- Der Lungenbefund hat sich verschlechtert
- Ich habe es nicht (mehr) vertragen und hatte folgende Beschwerden _____

Hauptfragebogen

O aus anderem Grund, nämlich _____

Wenn Sie/ die Betroffene mehr als zwei Hormonpräparate eingenommen haben, beantworten Sie bitte folgende Fragen, ansonsten weiter bei Frage 18

17.9 Welches Hormonpräparat haben Sie / die Betroffene als Drittes eingenommen (Name) _____

17.10 Von wann bis wann haben Sie/die Betroffene dieses dritte Präparat eingenommen? (falls möglich Monat/Jahr) _____ bis (falls möglich Monat/Jahr) _____

17.11 Grund der Einnahme?
 Empfängnisverhütung
 Regelbeschwerden
 Wechseljahresbeschwerden
 Wegen unerfülltem Kinderwunsch
 Andere: _____

17.12 Warum haben Sie/die Betroffene das Präparat beendet?
 Es wurde nicht beendet, ich nehme es noch ein
 Der oben angegebene Einnahmegrund bestand nicht mehr
 Der Nierenbefund hat sich verschlechtert
 Der Lungenbefund hat sich verschlechtert
 Ich habe es nicht (mehr) vertragen und hatte folgende Beschwerden _____

O aus anderem Grund, nämlich _____

17.13 Haben Sie/die Betroffene mehr als drei Hormonpräparate eingenommen?
 nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, skizzieren Sie bitte im folgenden kurz, welche Präparate Sie von wann bis wann eingenommen haben und vermerken, warum diese beendet wurden: _____

Es folgen noch einige Fragen zum Abschluß

Hauptfragebogen

18. Ist Ihnen jemals gesagt worden, dass bestimmte (östrogenhaltige) Hormonpräparate möglicherweise den Verlauf der tuberösen Sklerose beeinflussen können?

- nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen:

18.1 Wann wurde Ihnen erstmals gesagt, dass bestimmte (östrogenhaltige) Hormonpräparate möglicherweise den Verlauf der tuberösen Sklerose beeinflussen können?
(Jahr) _____

18.2 Von wem wurde Ihnen gesagt, dass bestimmte (östrogenhaltige) Hormonpräparate möglicherweise den Verlauf der tuberösen Sklerose beeinflussen können?

- vom Gynäkologen
 vom Allgemeinarzt
 von meinem TSC-Spezialisten
 ich habe davon über die Selbsthilfegruppe erfahren
 ich habe davon im Internet gelesen

Vielen Dank, dass Sie bis zum Schluss durchgehalten haben und gewissenhaft die Fragen beantwortet haben. Sie leisten damit Ihren ganz persönlichen Beitrag zur Forschung über Tuberöse Sklerose. Wenn eine Schwangerschaft und/oder Hormoneinnahme angegeben wurde, bitte beantworten Sie auch die entsprechenden Zusatzfragebögen.

Für den Fall, dass Fragen offen geblieben sind und Sie einverstanden sind, dass wir Sie kontaktieren, vermerken Sie dies bitte auf der Einverständniserklärung.

Wenn Sie Fragen haben, können Sie uns gerne unter der Telefonnummer 089 5160 3325 (Sekretariat Nephrologie der Medizinischen Poliklinik – Innenstadt, Klinikum der Universität München) oder der e-mail-Adresse Matthias.Sauter@med.uni-muenchen.de erreichen.

9.2 Zusatzfragebogen Hormonpräparate

Zusatzfragebogen Hormonpräparate

1.3 Wurde während oder nach der Einnahme dieses Medikamentes eine Untersuchung der Nieren durchgeführt?

- nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 1.4

1.3.1 Welche Untersuchung der Nieren wurde während oder nach der Einnahme dieses Medikamentes durchgeführt?

- Ultraschall
 CT
 Kernspintomographie
 andere: _____

1.3.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Nieren durchgeführt:
(Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

1.3.3 Wurde bei dieser Untersuchung eine Beteiligung der Nieren festgestellt?

- nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 1.4

1.3.4 Erinnern Sie sich an die Größe (bitte ankreuzen ob Angabe in cm oder mm)

- des größten Angiomyolipoms: _____ cm mm
- der größten Zyste: _____ cm mm
 Es wurden weder Angiomyolipome noch Zysten festgestellt, sondern

Ich erinnere mich nicht an das Ergebnis

1.4 Wurde vor der Einnahme dieses Medikamentes eine Untersuchung der Lunge durchgeführt?

- nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 1.5

1.4.1 Welche Untersuchung der Lunge wurde vor Einnahme dieses Präparates durchgeführt?

- CT
 Röntgen
 Lungenfunktionsprüfung
 andere und zwar _____

1.4.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Lunge durchgeführt?
(Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

1.4.3 Erinnern Sie sich an das Ergebnis? _____

Zusatzfragebogen Hormonpräparate

1.5 Wurde während oder nach der Einnahme dieses Präparates eine Untersuchung der Lunge durchgeführt?

- nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 1.6

1.5.1 Welche Untersuchung der Lunge wurde während oder nach der Einnahme dieses Präparates durchgeführt?

- CT
 Röntgen
 Lungenfunktionsprüfung
 andere und zwar _____

1.5.2 Wann wurde die unter 1.5.1 genannte Untersuchung der Lunge durchgeführt?
(Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

1.5.3 Erinnern Sie sich an das Ergebnis? _____

1.5.4 Im Vergleich zur Untersuchung der Lungen vor der Einnahme des Präparates

- Ist die Lungenfunktion schlechter geworden
 Ist die Lungenfunktion besser geworden
 Ist die Lungenfunktion gleich geblieben
 sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge schlechter geworden
 sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge besser geworden
 sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge gleich geblieben
 ich kann mich nicht erinnern
 Es wurde zwar während/nach der Einnahme des Präparates eine Untersuchung der Lunge durchgeführt, nicht jedoch davor

1.6 Ich /die Betroffene war ein halbes Jahr nach Beginn der Einnahme dieses Präparates

- genauso leistungsfähig wie vor der Einnahme
 besser leistungsfähig wie vor der Einnahme
 schlechter leistungsfähig wie vor der Einnahme

1.7 Ich/die Betroffene hatte ein halbes Jahr nach Einnahme dieses Präparates

- keine Atemnot bei mäßiger Anstrengung (z.B. 1 Stockwerk Treppen steigen)
 Atemnot bei mäßiger Anstrengung (z.B. 1 Stockwerk Treppen steigen) wie vor der Einnahme des Präparates auch
 mehr Atemnot bei mäßiger Anstrengung als vor der Einnahme des Präparates

Zusatzfragebogen Hormonpräparate

Wenn Sie/die Betroffene nur ein Hormonpräparat eingenommen haben oder einnehmen, ist die Beantwortung des Zusatzfragebogens „Hormonpräparate“ komplett. Wenn mehrere Hormonpräparate eingenommen wurden, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen.

Für das zweite Präparat beantworten Sie bitte die folgenden Fragen unter Punkt 2

2. Als erstes Hormonpräparat wurde/wird eingenommen _____
(Medikamentenname)

2.1 Von wann bis wann haben Sie/die Betroffene dieses Präparat eingenommen?
(falls möglich Monat/Jahr) _____ bis (falls möglich Monat/Jahr) _____

2.2 Wurde vor der Einnahme dieses Medikamentes eine Untersuchung der Nieren durchgeführt?

- nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 2.3

2.2.1 Welche Untersuchung der Nieren wurde durchgeführt?

- Ultraschall
 CT
 Kernspintomographie
 andere: _____

2.2.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Nieren durchgeführt:
(Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

2.2.3 Wurde bei dieser Untersuchung eine Beteiligung der Nieren festgestellt?

- nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 2.3

2.2.4 Erinnern Sie sich an die Größe (bitte ankreuzen ob Angabe in cm oder mm)

- des größten Angiomyolipoms: _____ cm mm
- der größten Zyste: _____ cm mm
 Es wurden weder Angiomyolipome noch Zysten festgestellt, sondern

 Ich erinnere mich nicht an das Ergebnis

2.3 Wurde während oder nach der Einnahme dieses Medikamentes eine Untersuchung der Nieren durchgeführt?

- nein
 ja

Zusatzfragebogen Hormonpräparate

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 2.4

- 2.3.1 Welche Untersuchung der Nieren wurde während oder nach der Einnahme dieses Medikamentes durchgeführt?
 Ultraschall
 CT
 Kernspintomographie
 andere: _____

- 2.3.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Nieren durchgeführt:
(Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

- 2.3.3 Wurde bei dieser Untersuchung eine Beteiligung der Nieren festgestellt?
 nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 2.4

- 2.3.4 Erinnern Sie sich an die Größe (bitte ankreuzen ob Angabe in cm oder mm)
- des größten Angiomyolipoms: _____ cm mm
- der größten Zyste: _____ cm mm
 Es wurden weder Angiomyolipome noch Zysten festgestellt, sondern

 Ich erinnere mich nicht an das Ergebnis

- 2.4 Wurde vor der Einnahme dieses Medikamentes eine Untersuchung der Lunge durchgeführt?
 nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 2.5

- 2.4.1 Welche Untersuchung der Lunge wurde vor Einnahme dieses Präparates durchgeführt?
 CT
 Röntgen
 Lungenfunktionsprüfung
 andere und zwar _____

- 2.4.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Lunge durchgeführt?
(Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

- 2.4.3 Erinnern Sie sich an das Ergebnis? _____

Zusatzfragebogen Hormonpräparate

2.5 Wurde während oder nach der Einnahme dieses Präparates eine Untersuchung der Lunge durchgeführt?

- nein
- ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 2.6

2.5.1 Welche Untersuchung der Lunge wurde während oder nach der Einnahme dieses Präparates durchgeführt?

- CT
- Röntgen
- Lungenfunktionsprüfung
- andere und zwar _____

2.5.2 Wann wurde die unter 2.5.1 genannte Untersuchung der Lunge durchgeführt?
(Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

2.5.3 Erinnern Sie sich an das Ergebnis? _____

2.5.4 Im Vergleich zur Untersuchung der Lungen vor der Einnahme des Präparates

- Ist die Lungenfunktion schlechter geworden
- Ist die Lungenfunktion besser geworden
- Ist die Lungenfunktion gleich geblieben
- sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge schlechter geworden
- sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge besser geworden
- sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge gleich geblieben
- ich kann mich nicht erinnern
- Es wurde zwar während/nach der Einnahme des Präparates eine Untersuchung der Lunge durchgeführt, nicht jedoch davor

2.6 Ich /die Betroffene war ein halbes Jahr nach Beginn der Einnahme dieses Präparates

- genauso leistungsfähig wie vor der Einnahme
- besser leistungsfähig wie vor der Einnahme
- schlechter Leistungsfähig wie vor der Einnahme

2.7 Ich/die Betroffene hatte ein halbes Jahr nach Einnahme dieses Präparates

- keine Atemnot bei mäßiger Anstrengung (z.B. 1 Stockwerk Treppen steigen)
- Atemnot bei mäßiger Anstrengung (z.B. 1 Stockwerk Treppen steigen) wie vor der Einnahme des Präparates auch
- mehr Atemnot bei mäßiger Anstrengung als vor der Einnahme des Präparates

Zusatzfragebogen Hormonpräparate

Wenn Sie/die Betroffene zwei Hormonpräparate eingenommen haben/einnehmen, ist die Beantwortung des Zusatzfragebogens „Hormonpräparate“ komplett. Wenn mehr als zwei Hormonpräparate eingenommen wurden/werden, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen

Für das dritte Präparat beantworten Sie bitte die folgenden Fragen unter Punkt 3

3. Als erstes Hormonpräparat wurde/wird eingenommen _____
(Medikamentenname)

3.1 Von wann bis wann haben Sie/die Betroffene dieses Präparat eingenommen?
(falls möglich Monat/Jahr) _____ bis (falls möglich Monat/Jahr) _____

3.2 Wurde vor der Einnahme dieses Medikamentes eine Untersuchung der Nieren durchgeführt?

nein

ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 3.3

3.2.1 Welche Untersuchung der Nieren wurde durchgeführt?

Ultraschall

CT

Kernspintomographie

andere: _____

3.2.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Nieren durchgeführt:
(Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

3.2.3 Wurde bei dieser Untersuchung eine Beteiligung der Nieren festgestellt?

nein

ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 3.3

3.2.4 Erinnern Sie sich an die Größe (bitte ankreuzen ob Angabe in cm oder mm)

- des größten Angiomyolipoms: _____ cm mm

- der größten Zyste: _____ cm mm

Es wurden weder Angiomyolipome noch Zysten festgestellt, sondern

_____ Ich erinnere mich nicht an das Ergebnis

3.3 Wurde während oder nach der Einnahme dieses Medikamentes eine Untersuchung der Nieren durchgeführt?

nein

ja

Zusatzfragebogen Hormonpräparate

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 2.4

- 3.3.1 Welche Untersuchung der Nieren wurde während oder nach der Einnahme dieses Medikamentes durchgeführt?
 Ultraschall
 CT
 Kernspintomographie
 andere: _____
- 3.3.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Nieren durchgeführt:
(Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)
- 3.3.3 Wurde bei dieser Untersuchung eine Beteiligung der Nieren festgestellt?
 nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 2.4

- 3.3.4 Erinnern Sie sich an die Größe (bitte ankreuzen ob Angabe in cm oder mm)
- des größten Angiomyolipoms: _____ cm mm
- der größten Zyste: _____ cm mm
 Es wurden weder Angiomyolipome noch Zysten festgestellt, sondern _____
 Ich erinnere mich nicht an das Ergebnis
- 3.4 Wurde vor der Einnahme dieses Medikamentes eine Untersuchung der Lunge durchgeführt?
 nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 3.5

- 3.4.1 Welche Untersuchung der Lunge wurde vor Einnahme dieses Präparates durchgeführt?
 CT
 Röntgen
 Lungenfunktionsprüfung
 andere und zwar _____
- 3.4.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Lunge durchgeführt?
(Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)
- 3.4.3 Erinnern Sie sich an das Ergebnis? _____

3.5 Wurde während oder nach der Einnahme dieses Präparates eine Untersuchung der Lunge durchgeführt?

Zusatzfragebogen Hormonpräparate

nein

ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 3.6

3.5.1 Welche Untersuchung der Lunge wurde während oder nach der Einnahme dieses Präparates durchgeführt?

CT

Röntgen

Lungenfunktionsprüfung

andere und zwar _____

3.5.2 Wann wurde die unter 3.5.1 genannte Untersuchung der Lunge durchgeführt?

(Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

3.5.3 Erinnern Sie sich an das Ergebnis? _____

3.5.4 Im Vergleich zur Untersuchung der Lungen vor der Einnahme des Präparates

Ist die Lungenfunktion schlechter geworden

Ist die Lungenfunktion besser geworden

Ist die Lungenfunktion gleich geblieben

sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge schlechter geworden

sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge besser geworden

sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge gleich geblieben

ich kann mich nicht erinnern

Es wurde zwar während/nach der Einnahme des Präparates eine Untersuchung der Lunge durchgeführt, nicht jedoch davor

3.6 Ich /die Betroffene war ein halbes Jahr nach Beginn der Einnahme dieses Präparates

genauso leistungsfähig wie vor der Einnahme

besser leistungsfähig wie vor der Einnahme

schlechter leistungsfähig wie vor der Einnahme

3.7 Ich/die Betroffene hatte ein halbes Jahr nach Einnahme dieses Präparates

keine Atemnot bei mäßiger Anstrengung (z.B. 1 Stockwerk Treppen steigen)

Atemnot bei mäßiger Anstrengung (z.B. 1 Stockwerk Treppen steigen) wie vor der Einnahme des Präparates auch

mehr Atemnot bei mäßiger Anstrengung als vor der Einnahme des Präparates

9.3 Zusatzfragebogen Schwangerschaften

Zusatzfragebogen Schwangerschaften

**Zusatzfragebogen Schwangerschaften für das Projekt
Einfluss von Hormonstatus und Hormonpräparaten auf Veränderungen der Niere und
der Lunge bei Tuberosöse Sklerose Complex**

Für den Fall, dass Sie auf dem Hauptfragebogen die Option angekreuzt haben, dass eine oder mehrere Schwangerschaften vorlagen, füllen Sie bitte diesen zusätzlichen Fragebogen aus und senden ihn mit dem Hauptfragebogen zurück. Wie auch im Hauptfragebogen sind Felder, die – wenn irgend möglich – angekreuzt werden sollten, grau hinterlegt.

Für die erste Schwangerschaft beantworten Sie bitte die folgenden Fragen unter Punkt 1

1. Die erste Schwangerschaft war (Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

1.1 a Dauer der Schwangerschaft: _____ Wochen

1.1 b Wurde vor der 1. Schwangerschaft eine Untersuchung der Nieren durchgeführt?

nein

ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 1.2

1.1.1 Welche Untersuchung der Nieren wurde vor der 1. Schwangerschaft durchgeführt?

Ultraschall

CT

Kernspintomographie

andere: _____

1.1.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Nieren vor der ersten Schwangerschaft durchgeführt: (Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

1.1.3 Wurde bei dieser Untersuchung eine Beteiligung der Nieren festgestellt?

nein

ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 1.2

1.1.4 Erinnern Sie sich an die Größe (bitte ankreuzen ob Angabe in cm oder mm)

- des größten Angiomyolipoms: _____ cm mm

- der größten Zyste: _____ cm mm

Es wurden weder Angiomyolipome noch Zysten festgestellt, sondern

_____ Ich erinnere mich nicht an das Ergebnis

1.2 Wurde nach der 1. Schwangerschaft eine Untersuchung der Nieren durchgeführt?

nein

ja

Zusatzfragebogen Schwangerschaften

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 1.3

- 1.2.1 Welche Untersuchung der Nieren wurde nach der 1. Schwangerschaft durchgeführt?
 Ultraschall
 CT
 Kernspintomographie
 andere: _____

- 1.2.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Nieren nach der ersten Schwangerschaft durchgeführt: (Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

- 1.2.3 Wurde bei dieser Untersuchung eine Beteiligung der Nieren festgestellt?
 nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 1.3

- 1.2.4 Erinnern Sie sich an die Größe (bitte ankreuzen ob Angabe in cm oder mm)
- des größten Angiomyolipoms: _____ cm mm
- der größten Zyste: _____ cm mm
 Es wurden weder Angiomyolipome noch Zysten festgestellt, sondern _____
 Ich erinnere mich nicht an das Ergebnis

- 1.3 Wurde vor der 1. Schwangerschaft eine Untersuchung der Lunge durchgeführt?
 nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 1.4

- 1.3.1 Welche Untersuchung der Lunge wurde vor der 1. Schwangerschaft durchgeführt?
 CT
 Röntgen
 Lungenfunktionsprüfung
 andere und zwar _____

- 1.3.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Lunge vor der ersten Schwangerschaft durchgeführt? (Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

- 1.3.3 Erinnern Sie sich an das Ergebnis? _____

Zusatzfragebogen Schwangerschaften

1.4 Wurde nach der 1. Schwangerschaft eine Untersuchung der Lunge durchgeführt?

- nein
- ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 1.5

1.4.1 Welche Untersuchung der Lunge wurde nach der 1. Schwangerschaft durchgeführt?

- CT
- Röntgen
- Lungenfunktionsprüfung
- andere und zwar _____

1.4.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Lunge nach der ersten Schwangerschaft durchgeführt? (Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

1.4.3 Erinnern Sie sich an das Ergebnis? _____

1.4.4 Im Vergleich zur Untersuchung der Lungen vor der 1. Schwangerschaft

- Ist die Lungenfunktion schlechter geworden
- Ist die Lungenfunktion besser geworden
- Ist die Lungenfunktion gleich geblieben
- sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge schlechter geworden
- sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge besser geworden
- sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge gleich geblieben
- ich kann mich nicht erinnern
- Es wurde zwar nach der 1. Schwangerschaft eine Untersuchung der Lunge durchgeführt, nicht jedoch davor

1.5 Ich /die Betroffene war ein halbes Jahr nach der 1. Schwangerschaft

- genauso leistungsfähig wie vor der Schwangerschaft
- besser leistungsfähig als vor der Schwangerschaft
- schlechter leistungsfähig als vor der Schwangerschaft

1.6 Ich/die Betroffene hatte ein halbes Jahr nach der 1. Schwangerschaft

- keine Atemnot bei mäßiger Anstrengung (z.B. 1 Stockwerk Treppen steigen)
- Atemnot bei mäßiger Anstrengung (z.B. 1 Stockwerk Treppen steigen) wie vor der Schwangerschaft auch
- mehr Atemnot bei mäßiger Anstrengung als vor der Schwangerschaft

Wenn nur eine Schwangerschaft vorlag, ist die Beantwortung des Zusatzfragebogens „Schwangerschaften“ komplett. Wenn mehrere Schwangerschaften vorlagen, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen.

Zusatzfragebogen Schwangerschaften

Für die zweite Schwangerschaft beantworten Sie bitte die folgenden Fragen unter Punkt 2

2. Die zweite Schwangerschaft war (Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

2.1 a Dauer der Schwangerschaft: _____ Wochen

2.1 b Wurde vor der 2. Schwangerschaft eine Untersuchung der Nieren durchgeführt?

- nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 2.2

2.1.1 Welche Untersuchung der Nieren wurde vor der 2. Schwangerschaft durchgeführt?

- Ultraschall
 CT
 Kernspintomographie
 andere: _____

2.1.2. Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Nieren vor der zweiten Schwangerschaft durchgeführt: (Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

2.1.3 Wurde bei dieser Untersuchung eine Beteiligung der Nieren festgestellt?

- nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 1.2

2.1.4 Erinnern Sie sich an die Größe (bitte ankreuzen ob Angabe in cm oder mm)

- des größten Angiomyolipoms: _____ O cm O mm
- der größten Zyste: _____ O cm O mm
 Es wurden weder Angiomyolipome noch Zysten festgestellt, sondern

 Ich erinnere mich nicht an das Ergebnis

2.2 Wurde nach der 2. Schwangerschaft eine Untersuchung der Nieren durchgeführt?

- nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 2.3

Zusatzfragebogen Schwangerschaften

- 2.2.1 Welche Untersuchung der Nieren wurde nach der 2. Schwangerschaft durchgeführt?
 Ultraschall
 CT
 Kernspintomographie
 andere: _____

- 2.2.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Nieren nach der zweiten Schwangerschaft durchgeführt: (Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

- 2.2.3 Wurde bei dieser Untersuchung eine Beteiligung der Nieren festgestellt?
 nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 2.3

- 2.2.4 Erinnern Sie sich an die Größe (bitte ankreuzen ob Angabe in cm oder mm)
- des größten Angiomyolipoms: _____ cm mm
- der größten Zyste: _____ cm mm
 Es wurden weder Angiomyolipome noch Zysten festgestellt, sondern _____
 Ich erinnere mich nicht an das Ergebnis

- 2.3 Wurde vor der 2. Schwangerschaft eine Untersuchung der Lunge durchgeführt?
 nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 2.4

- 2.3.1 Welche Untersuchung der Lunge wurde vor der 2. Schwangerschaft durchgeführt?
 CT
 Röntgen
 Lungenfunktionsprüfung
 andere und zwar _____

- 2.3.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Lunge vor der zweiten Schwangerschaft durchgeführt? (Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

- 2.3.3 Erinnern Sie sich an das Ergebnis? _____

- 2.4 Wurde nach der 2. Schwangerschaft eine Untersuchung der Lunge durchgeführt?
 nein
 ja

Zusatzfragebogen Schwangerschaften

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 2.5

2.4.1 Welche Untersuchung der Lunge wurde nach der 2. Schwangerschaft durchgeführt?

- CT
- Röntgen
- Lungenfunktionsprüfung
- andere und zwar _____

2.4.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Lunge nach der ersten Schwangerschaft durchgeführt? (Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

2.4.3 Erinnern Sie sich an das Ergebnis? _____

2.4.4 Im Vergleich zur Untersuchung der Lungen vor der 2. Schwangerschaft

- Ist die Lungenfunktion schlechter geworden
- Ist die Lungenfunktion besser geworden
- Ist die Lungenfunktion gleich geblieben
- sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge schlechter geworden
- sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge besser geworden
- sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge gleich geblieben
- ich kann mich nicht erinnern
- Es wurde zwar nach der 2. Schwangerschaft eine Untersuchung der Lunge durchgeführt, nicht jedoch davor

2.5 Ich /die Betroffene war ein halbes Jahr nach der 2. Schwangerschaft

- genauso leistungsfähig wie vor der Schwangerschaft
- besser leistungsfähig als vor der Schwangerschaft
- schlechter leistungsfähig als vor der Schwangerschaft

2.6 Ich/die Betroffene hatte ein halbes Jahr nach der 2. Schwangerschaft

- keine Atemnot bei mäßiger Anstrengung (z.B. 1 Stockwerk Treppen steigen)
- Atemnot bei mäßiger Anstrengung (z.B. 1 Stockwerk Treppen steigen) wie vor der Schwangerschaft auch
- mehr Atemnot bei mäßiger Anstrengung als vor der Schwangerschaft

Wenn zwei Schwangerschaften vorlagen, ist die Beantwortung des Zusatzfragebogens „Schwangerschaften“ komplett. Wenn mehr als 2 Schwangerschaften vorlagen, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen.

Für die dritte Schwangerschaft beantworten Sie bitte die folgenden Fragen unter Punkt 3

3. Die dritte Schwangerschaft war (Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

Zusatzfragebogen Schwangerschaften

3.1 a Dauer der Schwangerschaft: _____ Wochen

3.1 b Wurde vor der 3. Schwangerschaft eine Untersuchung der Nieren durchgeführt?

- nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 3.2

3.1.1 Welche Untersuchung der Nieren wurde vor der 3. Schwangerschaft durchgeführt?

- Ultraschall
 CT
 Kernspintomographie
 andere: _____

3.1.2. Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Nieren vor der dritten Schwangerschaft durchgeführt: (Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

3.1.3 Wurde bei dieser Untersuchung eine Beteiligung der Nieren festgestellt?

- nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 3.2

3.1.4 Erinnern Sie sich an die Größe (bitte ankreuzen ob Angabe in cm oder mm)

- des größten Angiomyolipoms: _____ cm mm
- der größten Zyste: _____ cm mm
 Es wurden weder Angiomyolipome noch Zysten festgestellt, sondern

Ich erinnere mich nicht an das Ergebnis

3.2 Wurde nach der 3. Schwangerschaft eine Untersuchung der Nieren durchgeführt?

- nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 3.3

3.2.1 Welche Untersuchung der Nieren wurde nach der 3. Schwangerschaft durchgeführt?

- Ultraschall
 CT
 Kernspintomographie
 andere: _____

3.2.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Nieren nach der dritten Schwangerschaft durchgeführt: (Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

Zusatzfragebogen Schwangerschaften

- 3.2.3 Wurde bei dieser Untersuchung eine Beteiligung der Nieren festgestellt?
 nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 3.3

- 3.2.4 Erinnern Sie sich an die Größe (bitte ankreuzen ob Angabe in cm oder mm)
- des größten Angiomyolipoms: _____ O cm O mm
- der größten Zyste: _____ O cm O mm
 Es wurden weder Angiomyolipome noch Zysten festgestellt, sondern _____
 Ich erinnere mich nicht an das Ergebnis

- 3.3 Wurde vor der 3. Schwangerschaft eine Untersuchung der Lunge durchgeführt?
 nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 3.4

- 3.3.1 Welche Untersuchung der Lunge wurde vor der 3. Schwangerschaft durchgeführt?
 CT
 Röntgen
 Lungenfunktionsprüfung
 andere und zwar _____

- 3.3.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Lunge vor der dritten Schwangerschaft durchgeführt? (Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

- 3.3.3 Erinnern Sie sich an das Ergebnis? _____

- 3.4 Wurde nach der 3. Schwangerschaft eine Untersuchung der Lunge durchgeführt?
 nein
 ja

Wenn Sie diese Frage mit ja beantwortet haben, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen, ansonsten weiter mit Frage 3.5

- 3.4.1 Welche Untersuchung der Lunge wurde nach der 3. Schwangerschaft durchgeführt?
 CT
 Röntgen
 Lungenfunktionsprüfung
 andere und zwar _____

Zusatzfragebogen Schwangerschaften

3.4.2 Wann wurde die oben genannte Untersuchung der Lunge nach der dritten Schwangerschaft durchgeführt? (Jahr) _____ (oder mit _____ Jahren)

3.4.3 Erinnern Sie sich an das Ergebnis? _____

3.4.4 Im Vergleich zur Untersuchung der Lungen vor der 3. Schwangerschaft

- Ist die Lungenfunktion schlechter geworden
- Ist die Lungenfunktion besser geworden
- Ist die Lungenfunktion gleich geblieben
- sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge schlechter geworden
- sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge besser geworden
- sind die Veränderungen in der Computertomographie/im Röntgen der Lunge gleich geblieben
- ich kann mich nicht erinnern
- Es wurde zwar nach der 3. Schwangerschaft eine Untersuchung der Lunge durchgeführt, nicht jedoch davor

3.5 Ich /die Betroffene war ein halbes Jahr nach der 3. Schwangerschaft

- genauso leistungsfähig wie vor der Schwangerschaft
- besser leistungsfähig als vor der Schwangerschaft
- schlechter leistungsfähig als vor der Schwangerschaft

3.6 Ich/die Betroffene hatte ein halbes Jahr nach der 3. Schwangerschaft

- keine Atemnot bei mäßiger Anstrengung (z.B. 1 Stockwerk Treppen steigen)
- Atemnot bei mäßiger Anstrengung (z.B. 1 Stockwerk Treppen steigen) wie vor der Schwangerschaft auch
- mehr Atemnot bei mäßiger Anstrengung als vor der Schwangerschaft

10 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Michael Fischereider, Bereichsleiter der Nephrologie der medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Universität München für die fachliche Betreuung und das in mich gesetzte Vertrauen bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Matthias Sauter, der mit seiner Expertise und immer freundlichen Hilfe für diese Arbeit unverzichtbar gewesen ist. Ich habe mich zu jeder Zeit sehr gut betreut gefühlt und weiß, dass das nicht selbstverständlich ist. Vielen Dank.

Dr. med. Klaus-Jürgen Schotten, Mitarbeiter am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie der Medizinischen Fakultät der LMU München möchte ich herzlich für seine Unterstützung in Bezug auf statistische Fragen danken.

Großer Dank geht auch an den eingetragenen Verein Tuberoöse Sklerose Deutschland e.V., der sich der Versendung der Fragebögen an seine Mitglieder angenommen hat, was eine große Arbeitserleichterung darstellte.

Zum Schluss möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Familie und meinen engen Freunden bedanken, die mich stets motiviert und unterstützt haben. Im Besonderen bei Verena Namberger und Andreas Weissenbacher für ihre hilfreichen Ideen und Anregungen. Vielen herzlichen Dank!

11 Eidesstattliche Versicherung

Sigl, Jannina Maria

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Einfluss von Hormonstatus und Hormonpräparaten
auf Veränderungen der Niere und der Lunge
bei Tuberöse Sklerose Komplex bei Frauen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin