

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke

**Quantifizierung der Nierenfunktion bei
Tuberöse Sklerose Komplex Patienten
im Längs- und Querschnitt**

Dissertation

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

vorgelegt von

Valerie Lena Marie Hügler

aus

Köln

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Fischereeder

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Martin Hennenberg

Betreuung durch die

promovierten Mitarbeiter: Dr. Hannah Schäfer

Dr. Roman Hornung

Dr. Marco Paolini

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	8
Abbildungsverzeichnis.....	12
1. Einleitung	16
1.1 Tuberöse Sklerose: theoretische Grundlagen	16
1.2 Epidemiologie, Genetik und Pathophysiologie.....	16
1.3 Ausprägung und klinisches Erscheinungsbild	18
1.3.1 Diagnostik und Diagnosekriterien	20
1.3.2 Zerebrale Beteiligung	23
1.3.3 Kutane Beteiligung.....	25
1.3.4 Pulmonale Beteiligung.....	26
1.3.5 Kardiale Beteiligung.....	26
1.3.6 Beteiligungen weiterer Organe.....	27
1.4 Renale Beteiligung	27
1.4.1 Renale Tumore	27
1.4.2 Renale Zysten.....	28
1.4.3 Renale Angiomyolipome	29
1.4.4 Therapien renaler Angiomyolipome.....	31
1.5 Einfluss der renalen Beteiligung/Therapien auf die Nierenfunktion bei TSC	33
1.6 Zielsetzung und Fragestellung.....	36
2. Methodik	37
2.1 Datenerhebung und Aufbereitung.....	37
2.1.1 Datenerfassung	37
2.1.2 Aufbereitung der Daten.....	38
2.2 Datenverarbeitung.....	40

2.2.1 Statistik der Erstvorstellung	40
2.2.2 Statistik der Langzeitdaten	41
3. Ergebnisse	42
3.1. Ergebnisse der Erstvorstellung	42
3.1.1 Nierenfunktionsparameter des Patientenkollektivs.....	42
3.1.2 CKD Stadien nach KDIGO	51
3.1.3 Radiologische Befunde der AML.....	53
3.1.4 Therapeutische Interventionen bei AML	59
3.1.5 Weitere Laborparameter	65
3.1.6 mTOR-Inhibitor Einnahme und Nebenwirkungen	67
3.1.6.1 Proteinurie und Albuminurie	67
3.1.6.2 LDL-Cholesterin.....	68
3.1.6.3 Phosphat	70
3.1.6.4 Antihypertensiva.....	70
3.2 Nierenfunktion im Langzeitverlauf.....	71
3.2.1 Deskriptive Beschreibung der Parameter	71
3.2.1.1 Therapien und Ereignisse	72
3.2.1.2 Proteinurie und Albuminurie	77
3.2.1.3 Angiomyolipome	78
3.2.1.4 Weitere Laborparameter.....	79
3.2.2 Auswirkungen auf eGFR Kreatinin und Proteinurie.....	79
3.2.2.1 eGFR Kreatinin.....	79
3.2.2.2 Proteinurie	85
3.2.3 Intaktes Parathormon	90
3.2.4 Nebenwirkungen der mTORi	92
3.2.4.1 LDL-Cholesterin.....	92
3.2.4.2 Phosphat	94
4. Diskussion.....	96

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	96
4.2 Diskussion der Methodik und Limitationen	97
4.2.1 Datenerhebung.....	97
4.2.2 Weitere Limitationen.....	98
4.3 Diskussion der Ergebnisse.....	98
4.3.1 Effekte auf die Nierenfunktion.....	98
4.3.2 Einfluss der Therapien auf die Nierenfunktion	100
4.3.3 Nebenwirkungen der mTORi.....	104
4.3.3.1 Proteinurie.....	106
4.3.3.2 Arterielle Hypertonie	108
4.3.3.3 LDL-Cholesterin.....	109
4.3.3.4 Phosphat.....	109
4.3.4 Zusammenhang Nierenfunktion und iPTH	110
5. Zusammenfassung.....	112
6. Literaturverzeichnis.....	114
7. Anhang	124
7.1 Übersicht aller nierenfunktionsbestimmenden Parameter.....	124
8. Danksagung.....	125
9. Eidesstaatliche Versicherung.....	126

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin converting Enzym Hemmer
AIC	Akaike`s Information Criterion
AML	Angiomyolipom
AT1-Blocker	Angiotensinrezeptor-Blocker
CDK	Cyclin-dependent kinase
CKD	Chronic kidney disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CT	Computertomographie
CystC	Cystatin C
DNA	Desoxyribonukleinsäure
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
GDP	Guanosindiphosphat
GTP	Guanosintriphosphat
iPTH	Intaktes Parathormon
KDIGO	Kidney disease – Improving Global Outcomes
LAM	Lymphangioliomyomatose
LDL	Low density Lipoprotein
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LZV	Langzeitverlauf
MAX	Maximum
MIN	Minimum
MMPH	Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mammalian target of Rapamycin
mTORi	mTOR-Inhibitor
MW	Mittelwert
OP	Operation

PKD1-Gen	Polycystic Kidney Disease 1-Gen
RCC	Renal Cell Carcinom
Rheb	Ras homolog enriched in brain
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
SAE	Selektive arterielle Embolisation
SD	Standard deviation
SEGA	Subependymal giant cell astrocytoma (Subependymales Riesenzellastrozytom)
SEN	Subependymal nodules (Subependymale Knötchen)
TAND	<u>T</u> SC- <u>a</u> ssociated <u>n</u> europsychiatric <u>d</u> isorder (TSC assoziierte neuropsychiatrische Störung)
TOSCA	TuberOus SClerosis registry to increase disease Awareness
TSC	Tuberous Sklerosis Complex
TSC1-Gen	Tuberous Sclerosis Complex1 Gen
TSC2-Gen	Tuberous Sclerosis Complex2 Gen

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Haupt- und Nebenkriterien der TSC in der klinischen Diagnostik. Es gibt 11 Hauptkriterien und sieben Nebenkriterien. Eine definitive Diagnose kann gesichert werden, wenn zwei Hauptkriterien oder ein Haupt- und \geq zwei Nebenkriterien erfüllt sind. Eine wahrscheinliche Diagnose besteht bei entweder einem Hauptkriterium oder \geq zwei Nebenkriterien²⁷. 22
- Tabelle 2: Demographische und klinische Merkmale der Teilnehmer zu Beginn der Studie. Prozentzahlen wurden teilweise gerundet. * Plus-minus Werte sind Mittelwert \pm Standardabweichung. # Die TSC Diagnose wurde bei allen Patienten anhand der *Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference* gestellt. Bei 40% der Patienten war eine genetische Testung möglich. \$ 86 Pat. wurden mittels radiologischer Bildgebung auf Angiomyolipome (AML) untersucht. ° Prozentzahl von den radiologisch festgestellten AML ≥ 1 cm. § Zu den Therapien/Komplikationen zählen AML-Blutungen, Operationen an der Niere (partielle oder vollständige Nephrektomie), AML-Embolisation oder die Therapie mit einem mTOR-Inhibitor (Everolimus oder Sirolimus). Die Gesamtzahl gibt die Anzahl der Patienten an, die mindestens eine Therapie/eine Komplikation hatten, und stellt daher nicht die Gesamtzahl der Eingriffe dar. Die Prozentsätze werden im Vergleich zur Gesamtpopulation dieser Studie (n=113) und zu den Patienten mit AML ≥ 1 cm (n=76) angegeben. 43
- Tabelle 3: Überblick über die Nierenfunktionsparameter mit Mittelwerten (\pm SD) und Median (Min-Max). Es werden die Anzahl der getesteten Patienten und die Referenzwerte der Nierenfunktionsparameter angezeigt. Die Hämaturie wurde mittels Urin Stix Untersuchung festgestellt, weshalb es hier nur positive oder negative Ergebnisse gab. 45
- Tabelle 4: Deskriptive Beschreibung der eGFR Kreatinin mittels Median (Min-Max) und Mittelwerte \pm SD in den Kohorten Proteinurie ja/nein und Albuminurie ja/nein und die Patientenzahl in den untersuchten Kohorten 51
- Tabelle 5: Anzahl der Patienten in den einzelnen CKD Stadien dargestellt anhand der Risikostratifikation. Grün: normal oder leicht erhöhtes Risiko, gelb: moderat erhöhtes Risiko, orange: moderat bis stark erhöhtes Risiko, rot: stark erhöhtes Risiko. Prognostisches Risiko einer CKD, berechnet durch die eGFR Kreatinin-Stadien und Albuminurie-Stadien. 53
- Tabelle 6: Mittelwert (\pm SD) und Median (Min-Max) der eGFR Kreatinin (ml/min) in den verschiedenen Stadien der AML nach Sonnenberg et al. und Anzahl der Patienten. Es ließ sich feststellen, je geringer die AML Last, desto höher war die mittlere bzw. mediane eGFR Kreatinin. Bei Stadium 6 (Niere ist komplett mit AML durchsetzt bzw. nicht mehr von umliegendem Gewebe

abzugrenzen) ließ sich feststellen, dass die eGFR Kreatinin im Mittel und Median pathologische Werte (<90ml/min/1,73m ²) annahm.	55
Tabelle 7: Mittelwert (±SD) und Median (Min-Max) der Proteinurie (mg/g Kreatinin) in den verschiedenen Stadien der AML nach Sonnenberg et al. und Anzahl der Patienten. Eine pathologische Proteinurie liegt ab Werten >100mg/g Kreatinin vor. Zusätzlich wird die Patientenzahl mit mTORi Einnahme, Proteinurie Testung und AML Stadium Bestimmung dargestellt. * Die Prozentzahl bezieht sich auf die Patientenanzahl im AML Stadium. Die Prozentzahl wurde teilweise gerundet.	57
Tabelle 8: Mittelwert (±SD) und Median (Min-Max) der Albuminurie (mg/g Kreatinin) in den verschiedenen Stadien der AML nach Sonnenberg et al. und Anzahl der Patienten. Eine pathologische Albuminurie liegt ab Werten >30mg/g Kreatinin vor. Zusätzlich wird die Patientenzahl mit mTORi Einnahme, Albuminurie Testung und AML Stadium Bestimmung dargestellt. * Die Prozentzahl bezieht sich auf die Patientenanzahl im AML Stadium. Die Prozentzahl wurde teilweise gerundet.	59
Tabelle 9: Überblick über die Anzahl der Therapien bestehend aus mTORi-Einnahme, Operation, Embolisation und active surveillance.	60
Tabelle 10: Überblick über die deskriptiven Parameter bezüglich der Veränderungen der eGFR Kreatinin durch die verschiedenen Therapien und p-Werte (Berechnet durch Mann-Whitney U Test).	62
Tabelle 11: Kombination von Blutung und Intervention (Operation und/oder Embolisation).	64
Tabelle 12: Überblick über weitere erhobene Laborparameter und deren Referenzbereich. n= Anzahl der Patienten, dabei bezeichnet dies die Anzahl der Patienten bei denen die Werte erhoben wurden. Die Prozentangabe bezieht sich auf die gesamte Patientenkohorte mit 113 Patienten. .	66
Tabelle 13: Vergleich des Medians (Min-Max) von Albuminurie und Proteinurie der Gruppen mit und ohne mTORi Einnahme. Die Unterschiede sind signifikant (p=0,010 und p=0,003).	68
Tabelle 14: Anzahl der Patienten die auf LDL-Cholesterin untersucht wurden und Verteilung dieser über die Gruppen mTORi Einnahme ja/nein bezüglich Mittelwert (MW) ±SD und Median (Min-Max).	69
Tabelle 15: Anzahl der Interventionen und Blutungen in den Gruppen mTORi Einnahme ja/nein. Der zeitliche Verlauf wird nicht berücksichtigt.	75
Tabelle 16: Zeitliche Einordnung und Anzahl der Ereignisse und Interventionen der Patienten im Langzeitverlauf.	75

Tabelle 17: Deskriptive Beschreibung eGFR Kreatinin, abhängig von Interventionen und Ereignisse im Langzeitverlauf mittels Mittelwert und Median. n=Anzahl der Patienten in den einzelnen Kohorten.....	77
Tabelle 18: Überblick über weitere Laborparameter zur Quantifizierung der Nierenfunktion und Erfassung eventueller Nebenwirkungen der Therapie mit mTORi. Die Parameter wurden regelmäßig untersucht.	79
Tabelle 19: Mixed Effects Model: Kovariable Tage, OP und mTORi, Zielvariable eGFR Kreatinin..	80
Tabelle 20: Mixed Effects Model Abschlussmodell mit Kovarianzen und Kovariablen, Zielvariable eGFR Kreatinin. Es wird ersichtlich, dass Operation und Untersuchungszeitraum (=Tage) einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable eGFR Kreatinin haben. Weitere hinzugefügte Variablen (mTORi, Geschlecht, Embolisation, Blutung) haben keinen Effekt.....	81
Tabelle 21: Vergleich der Deltas aus eGFR Kreatinin/Zeit (=Tage) zwischen den gebildeten Gruppen mTORi Einnahme ja/nein, Operation ja/nein und Embolisation ja/nein. n ist die Anzahl der Patienten pro Kohorte. Es lassen sich insbesondere beim Median keine relevanten Unterschiede feststellen.....	82
Tabelle 22: Mixed Effect Model Test: Proteinurie als abhängige Variable und eventuelle Einflussfaktoren (eGFR Kreatinin, OP, mTORi, Geschlecht, Embolisation und Blutung). Nur die eGFR Kreatinin hat einen signifikanten Einfluss.....	86
Tabelle 23: Mixed Effect Model Test: Proteinurie als abhängige Variable und eventuelle Einflussfaktoren (eGFR Kreatinin und AML Stadien). Nur die eGFR Kreatinin hat einen signifikanten Einfluss auf die Proteinurie.....	87
Tabelle 24: Deskriptive Darstellung der Deltas Proteinurie/Zeit in den Gruppen mTORi ja/nein.	88
Tabelle 25: Mixed Effect Model Test: iPTH als abhängige Variable und eventuelle Einflussfaktoren (eGFR und Operation). Es wird ersichtlich, dass die Veränderung der eGFR Kreatinin einen Einfluss auf die Zielvariable (iPTH) hatte.....	90
Tabelle 26: Mixed Effect Model Test: iPTH als abhängige Variable und eventuelle Einflussfaktoren (eGFR und weitere Kovariablen: AML Stadien, Geschlecht, Embolisation, Blutung und Ereigniskombination). Nur die Veränderung der eGFR Kreatinin hatte einen signifikanten Einfluss auf das iPTH.....	91
Tabelle 27: Mixed Effect Model Test: LDL-Cholesterin als abhängige Variable und eventuelle Einflussfaktoren: Zeit und mTORi-Einnahme ja/nein. Die Einnahme eines mTOR Inhibitors führte zu einem signifikantem Anstieg des LDL-Cholesterins.	94

Tabelle 28: Mixed Effect Model Test: Phosphat als abhängige Variable und eventuelle Einflussfaktoren: Zeit und mTORi-Einnahme ja/nein. In dieser Kohorte ließ sich keine Hypophosphatämie unter mTOR Inhibitor Einnahme feststellen..... 95

Tabelle 29: Überblick über die Nierenfunktionsparameter mit Referenzwerte und Anzahl der getesteten Patienten. Mit * gekennzeichnete Parameter sind nach dem Shapiro Wilk Test nicht normal verteilt..... 124

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: TSC Signalweg ¹⁴ . Die Abbildung zeigt die Signalwege, die an der Regulierung des TSC-Komplexes beteiligt sind und die Aktivität von mammalian target of rapamycin (mTOR) kontrollieren. Der TS Komplex besteht aus den Tumorsuppressorgenen TSC1, welches das Protein Hamartin kodiert und TSC2, das das Protein Tuberin enkodiert.....	18
Abbildung 2: Klinische Manifestationen der Tuberösen Sklerose ²⁰ . Dargestellt sind die am häufigsten betroffenen Strukturen und ihre Läsionen. Die Prozentsätze stellen die ungefähre Inzidenz bei Patienten mit tuberöser Sklerose (TSC) dar. Lymphangioliomyomatosis (LAM); Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH,); Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA); Subependymal nodule (SEN); Tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorder (TAND).....	19
Abbildung 3: Annähernder Verlauf der altersabhängigen klinischen Manifestation der TSC ²⁰ . Kardiale Rhabdomyome bilden sich nach der Geburt meist zurück. In Ausnahmefällen können diese in der Pubertät erneut auffällig werden. Renale Angiomyolipome treten meist ab der Pubertät auf. *Die Ausprägung und der Verlauf der LAM betreffen die Frauen der Population, da diese hauptsächlich bei Frauen auftritt	20
Abbildung 4: Bild A: (MRT T2 Aufnahme) Tubera und radiale Migrationslinien (weiße und schwarze Pfeile); Bild B: (MRT T1 mit Kontrastmittel) Subependymale Knötchen (weiße Pfeile) und Subependymales Riesenzellastrozytom (schwarzer Pfeil) ⁹	24
Abbildung 5: Konfetti Läsion (links) und Hypomelanotische Flecken (rechts) ³⁶	25
Abbildung 6: Faziale Angiofibrome ³⁶ Abbildung 7: Faziale Angiofibrome und intraorale Fibrome (schwarzer Pfeil). ³⁶	25
Abbildung 8: Unguale Fibrome ³⁶	26
Abbildung 9: Shagreen Patch (links); dentale Pits und intraorale Fibrome (Pfeil) (rechts) ³⁶	26
Abbildung 10: Multiple AML in einer CT Diagnostik (Transversalschnitt): Multiple bilaterale renale Läsionen mit Fett Abschwächung ⁶⁹	29
Abbildung 11: Graphische Darstellung der unterschiedlich berechneten eGFRs des Patientenkollektivs (jeweils mit Kreatinin, CystC und Kreatinin + CystC, immer in ml/min) (Anzahl Patienten: 68, 60% der Patienten, eingeschlossen wurden nur die Patienten, bei denen die eGFR mit Kreatinin und CystC berechnet wurde). Median eGFR Kreatinin von 60% der Patienten (Eingeschlossen sind nur Patienten, bei denen zum Kreatinin auch CystC bestimmt wurde): 101,98 (Min-Max: 14,34 – 142,25). Median eGFR CystC: 98,28 (Min-Max: 16,05-155,57). Median eGFR CystC + Kreatinin: 97,81 (Min-Max: 14,85-152).....	45

Abbildung 12 A: Veränderung der eGFR Kreatinin in der Patientenkohorte mit dem Alter. Die rote Linie zeigt den Verlauf der eGFR mit dem Alter bei Männern, die blaue Linie bei Frauen. Es zeigt sich ein Abfall der eGFR mit dem Alter, welcher bei Männern mit steigendem Alter etwas mehr zunimmt	47
Abbildung 13 A: Verteilung der Proteinurie in der Patientenkohorte (n=87). Median 93mg/g Kreatinin (Min-Max: 40-2983), Mittelwert: 214mg/g Kreatinin \pm SD 435.	49
Abbildung 14: A: Vergleich der Verteilung der eGFR Kreatinin in den Gruppen mit (>100mg/g Kreatinin, Patientenzahl: 40) und ohne Proteinurie: <100mg/g Kreatinin, n=47). Es lässt sich eine, im Median erniedrigte eGFR Kreatinin bei vorhandener Proteinurie nachweisen. Statistische Tests können dies nicht bestätigen: Mann-Whitney-U Test: p=0,272.....	50
Abbildung 15: Verteilung der Patientenkohorte in CKD Stadien nach eGFR Kreatinin (Stadium 1: \geq 90ml/min, Stadium 2: 60-89ml/min, Stadium 3a: 45-59ml/min, Stadium 3b: 30-44ml/min, Stadium 4: 15-29ml/min, Stadium 5: <15ml/min).....	52
Abbildung 16: Verteilung der eGFR Kreatinin über die Stadieneinteilung (nach Sonnenberg et al.) der AML. Ein Kruskall Wallis Test bestätigt signifikant den Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,048). Mit Zunahme der Angiomyolipomlast kam es in diesem Patientenkollektiv zu einer Abnahme der eGFR Kreatinin. Bei Stadium 6 (Niere ist komplett mit AML durchsetzt bzw. nicht mehr von umliegendem Gewebe abzugrenzen) ließ sich feststellen, dass die eGFR Kreatinin im Median pathologische Werte (<90ml/min/1,73m ²) annahm.....	54
Abbildung 17: Darstellung der Verteilung der Proteinurie über die AML Stadien nach Sonnenberg et al. (0= none detected) und Anzahl der Patienten. Ein Kruskall Wallis Test bestätigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p<0,001).	56
Abbildung 18: Darstellung der Verteilung der Albuminurie über die AML Stadien nach Sonnenberg et al. und Anzahl der Patienten. Ein Kruskall Wallis Test bestätigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,002).	58
Abbildung 19: eGFR Kreatinin und Anzahl der Therapiemöglichkeiten: Bei Zunahme der Anzahl der Therapien nimmt die eGFR ab. 0=keine Therapie, 1= Eine Therapie (Operation, mTORi oder Embolisation), 2= Zwei Therapien, 3=Drei Therapien; n= Anzahl der Patienten. Ein Kruskall-Wallis Test zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,048).	61
Abbildung 20: A: Vergleich der Kohorten Embolisation ja/nein in Bezug auf eGFR Kreatinin. Es zeigte sich eine signifikant schlechtere eGFR Kreatinin in der Kohorte mit erfolgter Embolisation, p=0,031.	63
Abbildung 21: Anzahl der Ereigniskombinationen in Bezug auf eGFR Kreatinin. Ereignisse sind entweder Blutung, Operation oder Embolisation. Diese treten alleine oder in Kombination auf.	

Die Verteilung der eGFR Kreatinin über die Gruppen ist signifikant unterschiedlich (Kruskall-Wallis Test: $p=0,008$), das heißt, bei Zunahme der Ereignisse nimmt die eGFR Kreatinin ab. 0=kein Ereignis, 1=ein Ereignis, 2=zwei Ereignisse, 3=drei Ereignisse; n=Anzahl der Patienten. 65

Abbildung 22: Veränderung des iPTHs mit Veränderung der eGFR Kreatinin. Lineare Regression $F=9,078$, $p=0,005$, Anzahl der Patienten=40. Es wird ersichtlich, dass das Parathormon signifikant mit Abnahme der eGFR Kreatinin steigt. 66

Abbildung 23: Veränderung des Phosphats mit Veränderung der eGFR Kreatinin, $p=0,584$. Es lässt sich kein linearer Zusammenhang darstellen. 67

Abbildung 24: Verteilung des LDL-Cholesterins über die Kohorten mTORi-Einnahme ja/nein. Das LDL-Cholesterin ist ab einem Wert von $>160\text{mg/dl}$ außerhalb des vorgegebenen Referenzwerts. 69

Abbildung 25: Verteilung des Phosphats über die Kohorten mTORi Einnahme ja/nein. Es lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen ($p=0,453$). 70

Abbildung 26: Verlauf der eGFR Kreatinin (ml/min) über die Vorstellungszeit der 68 Patienten. Die Vorstellungen variierten von mehrmals im Monat bis jährlich, da die Anzahl und Frequenz der Vorstellungen an die klinische Situation angepasst und abhängig von der Compliance der Patienten war. Jede farbige Linie stellt den Verlauf eines Patienten dar. 72

Abbildung 27: Verteilung der eGFR Kreatinin im Langzeitverlauf über die Gruppen mTORi Einnahme nein/ja. Es ließ sich ein signifikanter Unterschied der eGFR Kreatinin zwischen den Gruppen ermitteln ($p=0,008$). n= Anzahl der Patienten..... 73

Abbildung 28: Verteilung der eGFR Kreatinin über die Gruppen Blutung: „keine Blutung“, „von Beginn an= bei Erstvorstellung in TSC Ambulanz“ und „im Verlauf“ und Anzahl der Patienten in den Gruppen. Bei 14 Patienten trat eine Blutung auf. 12 von diesen traten schon vor oder bei Erstvorstellung auf (siehe Tabelle 17). Auch hier besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung der eGFR Kreatinin über die drei Gruppen ($p<0,001$). n= Anzahl der Patienten. 74

Abbildung 29: Verteilung der eGFR Kreatinin über die Gruppen Operation ja/nein und Anzahl (n) der Patienten in den Gruppen. Es ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der eGFR feststellen ($p<0,001$). 76

Abbildung 30: Verteilung der eGFR Kreatinin über die Gruppen Embolisation ja/nein und Anzahl der Patienten (n) in den Gruppen. Es ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der eGFR ($p<0,001$) feststellen. 76

Abbildung 31: Graphische Darstellung des Vergleichs zwischen den Deltas eGFR/Zeit (=Tage) (in ml/min/Tage) in den Kohorten mTOR Inhibitor Einnahme ja/nein. Mittels Man-Whitney U Test wurde ein nicht signifikantes Ergebnis ermittelt (p=0,990).....	83
Abbildung 32: Graphische Darstellung des Vergleichs zwischen den Deltas eGFR/Zeit (=Tage) (in ml/min/Tage) in den Kohorten Operation ja/nein. Mittels Man-Whitney U Test wurde ein nicht signifikantes Ergebnis ermittelt (p=0,488).	83
Abbildung 33: Graphische Darstellung des Vergleichs zwischen den Deltas eGFR/Zeit (=Tage) (in ml/Min/Tage) in den Kohorten Embolisation ja/nein. Mittels Man-Whitney U Test wurde ein nicht signifikantes Ergebnis ermittelt (p=0,938).....	84
Abbildung 34: Graphische Darstellung der berechneten Deltas der Proteinurie/Zeit, separiert in die Gruppen mTORi ja/nein. Es wird ersichtlich, dass die Deltas in der Gruppe mit mTORi Einnahme höher sind, als die ohne mTORi Einnahme.	89
Abbildung 35: Graphischer Vergleich der Deltas Proteinurie/Zeit zwischen den Kohorten mTORi Einnahme ja/nein. Mittels Man-Whitney U Test wurde festgestellt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten besteht (p=0,064).	89
Abbildung 36: Zeitlicher Verlauf des LDL-Cholesterins aufgeteilt in Gruppen mTOR Inhibitor Einnahme ja/nein. Insgesamt wurden 61 Patienten auf LDL- Cholesterin im Langzeitverlauf untersucht, davon nahmen 33 Patienten einen mTORi ein. Es ließen sich in der Kohorte mit mTORi Einnahme, vor allem bei Beginn der Medikamenteneinnahme, höhere LDL Werte feststellen.....	93

1. Einleitung

1.1 Tuberöse Sklerose: theoretische Grundlagen

Die Tuberöse Sklerose (tuberous sclerosis complex (TSC)) ist eine autosomal-dominante Erbkrankheit¹, die zum Formenkreis der Phakomatosen² gehört und unterschiedlichste klinische Erscheinungsformen hat. Dabei entstehen meist gutartige Tumore, die in allen Organsystemen auftreten können, doch in Haut, Augen, Nieren, Herz, Gehirn und Lunge am häufigsten vorkommen³⁻⁵. Selten treten sie auch im Knochen, den endokrinen Organen, im Pankreas, den Gonaden und im Magen-Darm Trakt auf³. Schon 1862 beschrieb Friedrich von Recklinghausen kardiale Rhabdomyome, und Désiré-Magloire Bourneville 1880 die zerebralen Tubera⁶. John James Pringle beschrieb 1890 erstmals kutane Auffälligkeiten der Tuberösen Sklerose, die er Adenoma sebaceum nannte^{7, 8}. Nach den beiden Erstbeschreibern ist die Erkrankung auch unter dem Namen Morbus Bourneville-Pringle bekannt.

1.2 Epidemiologie, Genetik und Pathophysiologie

Die Tuberöse Sklerose gehört mit einer Geburtsinzidenz von 1:5800-1:10.000 und einer Prävalenz von 1: 20.000 zu den seltenen Erkrankungen^{9, 10}. Sie ist eine autosomal dominant vererbte Krankheit. In 2/3 aller Fälle entsteht die Erkrankung jedoch durch Neumutationen bzw. sporadische Mutationen^{11, 12}. Die TSC kommt in allen Ethnien vor und ist geschlechtsunabhängig³. Die Erkrankung hat eine hohe Penetranz, mit variabler Ausprägung der einzelnen Manifestationen^{13, 14}. Hierfür wird eine hohe Rate an genetischem Mosaik als Ursache angesehen^{15, 16}.

Die Krankheit ist bedingt durch den Ausfall des TS Komplexes, der in allen Körperzellen relevant für die Regulation der Zellproliferation ist. Die Funktion des Komplexes kann durch Mutationen in den Tumorsuppressorgenen Tuberous Sclerosis Complex1 Gen (TSC1-Gen) oder Tuberous Sclerosis Complex2 Gen (TSC2-Gen) beeinträchtigt werden¹¹. Mutationen, die den Ausfall des TS Komplexes bedingen, befinden sich entweder auf Chromosom 9q34 für TSC1 oder auf Chromosom 16p13 für TSC2^{17, 18}. Die Mutation im TSC2-Gen ist bei sporadischen TSC Patienten fünf Mal häufiger

als die im TSC1-Gen. Bei familiär gehäuften Mutationen ist das Verhältnis dagegen 1:1¹⁴. TSC2 Mutationen sind mit einem stärkeren und früheren Ausbruch der Krankheit und einem höheren Risiko für schwerwiegende neurologische Symptome assoziiert^{14, 19, 20}.

Der TS Komplex besteht aus den Tumorsuppressorgenen TSC1, welches das Protein Hamartin kodiert und TSC2, welches das Protein Tuberin enkodiert²¹ (Abbildung 1). Die fertigen Proteinprodukte interagieren und bilden ein Heterodimer, welches als GTPase-aktivierendes Protein fungiert und eine Rolle in der Regulation des Zellwachstums spielt, indem es dieses verhindert¹⁴ (Abbildung 1). Das TSC2-Gen wird über mindestens sechs verschiedene Kinasen reguliert (Akt, ERK, RSK1, AMPK, MK2 und GSK3). Die Kinasen sind in verschiedene Signalwege involviert (PI3K-Akt Weg, ERK1/2-RSK 1 Weg und LKB1-AMPK Weg)^{5, 22}. Das TSC1-Gen wird von mindestens zwei anderen Kinasen angeregt⁵. Im aktivierten Zustand hemmt das entstandene Heterodimer das G-Protein Rheb über Hydrolyse von GTP zu GDP, wodurch Rheb in den inaktivierten Zustand verfällt^{5, 23}. Das kleine G-Protein Rheb gehört zur Familie der Ras Proteine und ist im angeregten Zustand ein Aktivator von mammalian target of rapamycin (mTOR)^{4, 23}. Das mTOR Protein ist ein Regulator der Zellproliferation, indem es die Transkription und Proteintranslation stimuliert. Zusätzlich fördert es die Angiogenese, reguliert die Apoptose und das Aktinzytoskelett der Zellen^{24, 25}. Es wird aus mTOR1 und mTOR2 gebildet und übt seine Funktion als Serin/Threonin Kinase aus²⁴. Somit hemmt der Komplex aus TSC1 und TSC2 indirekt über Rheb das mTOR Protein und das Zellwachstum. Dies ist von äußeren Faktoren abhängig, wie Stressfaktoren, Energiestatus, Wachstumsfaktoren und Nährstoffen²⁵.

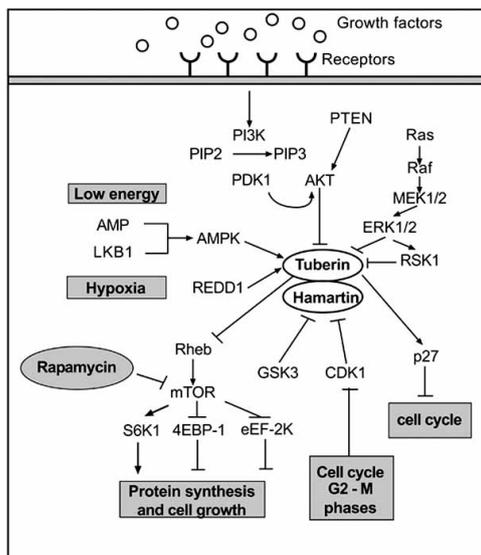


Abbildung 1: TSC Signalweg (aus Napolioni V, Curatolo P. Genetics and Molecular Biology of Tuberous Sclerosis Complex. Current Genomics. 2008;9(7):475-487)¹⁴. Die Abbildung zeigt die Signalwege, die an der Regulierung des TSC-Komplexes beteiligt sind und die Aktivität von mammalian target of rapamycin (mTOR) kontrollieren. Der TS Komplex besteht aus den Tumorsuppressorgenen TSC1, welches das Protein Hamartin kodiert und TSC2, das das Protein Tuberin kodiert. PI3K=Phosphatidylinositol-3-Kinase. PIP2=Phosphatidyl-Inositol-(4,5)-Biphosphat. PIP3= Phosphatidyl-Inositol-(3,4,5)-Triphosphat. PDK1= Phosphoinositid-abhängige Proteinkinase 1. PTEN= Phosphatase und Tensin Homolog. AKT=Proteinkinase B. REDD-1=DNA-damage inducible transcript 4 protein. RSK-1=ribosomale Protein-S6-Kinase alpha-1. LKB1=Serin/Threonin-Proteinkinase 11. ERK=extrazelluläre signalverwandte Kinase. Rheb=Ras-Homologes, angereichert im Gehirn. S6K1=riboseomale Protein-S6-Kinase beta-1. 4E-BP1=eukaryotischer Translations-Initiationsfaktor 4E-bindendes Protein 1. eEF-2K=Elongationsfaktor-2-Kinase. CDK1= Cyclin-abhängige Kinase 1.b

Durch den Ausfall des TS Komplexes auf Grund einer Mutation in einem der Tumorsuppressorgene TSC1 oder TSC2 kommt es zur Enthemmung und damit Überaktivierung von mTOR. Dadurch findet eine unregulierte Proteinsynthese und somit Zellproliferation, Angiogenese und fehlende Apoptose der Zellen statt^{24,25}. Dies führt zur Zellproliferation in theoretisch allen Organen²⁴.

1.3 Ausprägung und klinisches Erscheinungsbild

Die Tuberöse Sklerose ist eine Multisystemerkrankung mit sehr variablem Phänotyp. Es können prinzipiell alle Organe betroffen sein (Abbildung 2). Die Ausprägung der klinischen Symptome treten oft altersabhängig auf²⁶ (Abbildung 3). Das Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA-Register) stellt ein internationales multizentrisches Patientenregister dar, in dem die klinischen Daten der

Krankheit (Manifestationshäufigkeiten, altersabhängige Manifestationen) systematisch aufgelistet und gesammelt werden¹⁰. Dabei sind bestimmte Organe, wie das Gehirn, die Haut und die Nieren häufig betroffen, andere wie z.B. das Pankreas seltener¹⁰,²⁰. Andere Organe, wie z.B. die Knochen, sind häufig betroffen, es konnte jedoch bisher noch kein Krankheitswert festgestellt werden²⁰.

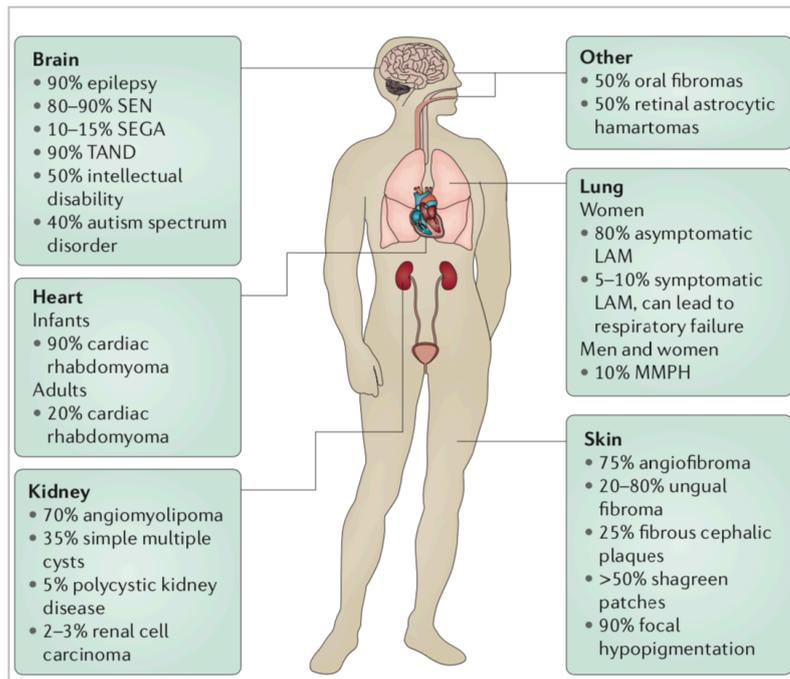


Abbildung 2: Klinische Manifestationen der Tuberösen Sklerose (aus Henske EP, Jozwiak S, Kingswood JC, et al. Tuberous sclerosis complex. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16035)²⁰. Dargestellt sind die am häufigsten betroffenen Strukturen und ihre Läsionen. Die Prozentsätze stellen die ungefähre Inzidenz bei Patienten mit tuberöser Sklerose (TSC) dar. Lymphangioliomyomatosis (LAM); Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia (MMPH); Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA); Subependymal nodule (SEN); Tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorder (TAND).

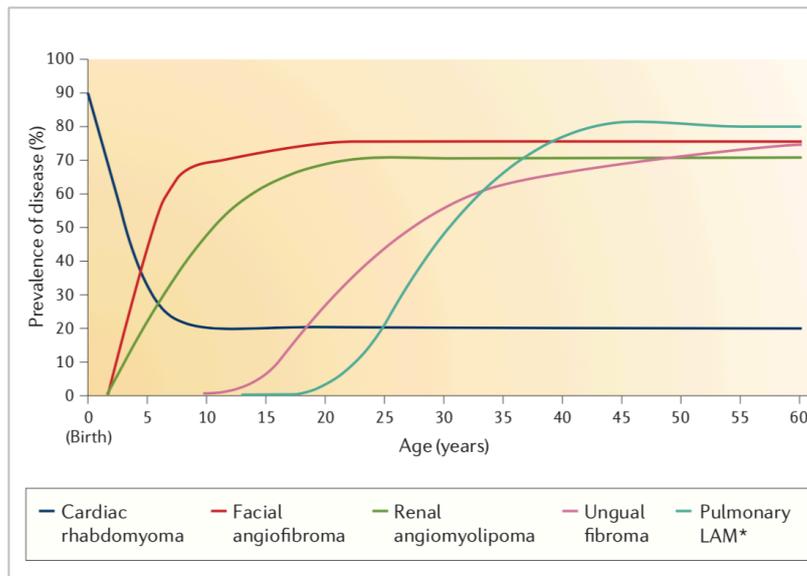


Abbildung 3: Annähernder Verlauf der altersabhängigen klinischen Manifestation der TSC (aus Henske EP, Jozwiak S, Kingswood JC, et al. Tuberous sclerosis complex. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16035)²⁰. Kardiale Rhabdomyome bilden sich nach der Geburt meist zurück. In Ausnahmefällen können diese in der Pubertät erneut auffällig werden. Renale Angiomyolipome treten meist ab der Pubertät auf. *Die Ausprägung und der Verlauf der LAM betreffen die Frauen der Population, da diese hauptsächlich bei Frauen auftritt

1.3.1 Diagnostik und Diagnosekriterien

Die TSC wird entweder genetisch oder klinisch diagnostiziert und gesichert. Die Diagnosekriterien wurden 1998 festgelegt und 2012 sowie 2021 durch die Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations aktualisiert^{9, 27}.

Die Identifikation einer pathogenen Mutation im TSC1- oder TSC2-Gen von normalem bzw. nicht betroffenem Gewebe ist alleine ausreichend um die Diagnose einer TSC zu sichern, jedoch kann ein negatives Testergebnis diese nicht ausschließen²⁸. Definiert wird die pathogene Mutation entweder durch die Inaktivierung der Funktion des TSC1 oder TSC2 Proteins (z.B. out-of frame Insertion, Deletion, oder nonsense Mutation), durch die Hinderung der Proteinsynthese (z.B. große genomische Deletionen) oder durch eine Missense Mutation, bei der es zu einer Veränderung der Proteinstruktur kommt und somit auch zu Funktionsverlust^{28, 29}. Bei der genetischen Testung werden pathogene Mutationen zu 70-90% bei Patienten mit klinischen Symptomen entdeckt¹⁶. Diese werden mittels Routine Diagnostiktechniken detektiert^{10, 11}. Dazu

zählen unter anderem Polymerase chain reaction- single strand conformation polymorphism (PCR-SSCP) und die DNA Sequenzanalyse^{29,30}. Bei den übrigen 10-15% Patienten mit klinisch gesicherter TSC konnte man teilweise durch next generation sequencing Mosaik- und Intronmutationen im TSC1 oder TSC2 Gen feststellen¹⁶.

Zur Diagnosesicherung mittels klinischer Kriterien gibt es 11 Hauptkriterien und sieben Nebenkriterien. Eine definitive Diagnose kann gesichert werden, wenn zwei Hauptkriterien oder ein Haupt- und \geq zwei Nebenkriterien erfüllt sind. Eine wahrscheinliche Diagnose wird bei entweder einem Hauptkriterium oder \geq zwei Nebenkriterien gestellt^{3,9,27}.

Tabelle 1 gibt einen Überblick:

Hauptkriterien	Nebenkriterien
Hypomelanotische Flecken (≥ 3 , mindestens 5mm Durchmesser)	„Konfetti“ Läsionen
Angiofibrome (≥ 3) oder Forehead Plaque	Dentale Pits (≥ 3)
Unguale Fibrome = Koenen Tumor (≥ 2)	Intraorale Fibrome (≥ 2)
Shagreen Patch	Multiple renale Zysten
Multiple retinale Hamartome	Retinale achrome Flecken
Multiple kortikale Tuber und/oder radiale Migrationslinien der weißen Hirnsubstanz	Nichtrenale Hamartome
Subependymale Knötchen (SEN) (≥ 2)	Sklerotische Knochenläsionen
Subependymales Riesenzellastrozytom (SEGA)	
Kardiale Rhabdomyome	
Lymphangiomyoleiomatose (LAM)	
Renale Angiomyolipome (AML) (≥ 2)	

Tabelle 1: Haupt- und Nebenkriterien der TSC in der klinischen Diagnostik. Es gibt 11 Hauptkriterien und sieben Nebenkriterien. Eine definitive Diagnose kann gesichert werden, wenn zwei Hauptkriterien oder ein Haupt- und \geq zwei Nebenkriterien erfüllt sind. Eine wahrscheinliche Diagnose besteht bei entweder einem Hauptkriterium oder \geq zwei Nebenkriterien²⁷.

Die Kombination aus AML und LAM ohne andere Kriterien sichert die Diagnose nicht, da beim Auftreten dieser beiden Manifestationen auch eine sporadische Lymphangiomyomatose die Ursache sein kann³⁰.

1.3.2 Zerebrale Beteiligung

95% der Patienten entwickeln supratentorielle Läsionen im Gehirn³¹. Die häufigsten sind kortikale Tubera, subependymale Knötchen (SEN) und subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA) (Abbildung 4). Kortikale Tubera sind dysplastische Hamartome, welche aus undifferenziertem Gewebe und Zellen im abnormalem Reifungsstadium bestehen³². Sie befinden sich häufig an der Grenze von grauer und weißer Substanz und kommen bei 90% der TSC Patienten vor³³. Tubera sind von Geburt an vorhanden und verändern sich in der Größe nicht wesentlich³⁴. Sie können Epilepsie auslösen, oder symptomlos bleiben³². Subependymale Knötchen sind benigne Tumore, die im seitlichen und dritten Ventrikel wachsen. Die Inzidenz liegt bei 80%^{9,33}. SEGAs können aus wachsenden SENs entstehen, da sie mit diesen histologisch vergleichbar sind³⁵. Eine übereinstimmende exakte Größendefinition eines SEGAs ist bis dato noch nicht definiert, doch ist der allgemeine Konsens in der Literatur $>1\text{cm}$ ^{10, 20, 36}. Eine Prädilektionsstelle dafür ist das Foramen Monro¹¹. SEGAs sind seltener als SENs (5-15%) und können durch weiteres Wachstum zu gefährlichen Komplikationen wie Hydrocephalus führen. Beide treten meist in der Kindheit auf und können zum Teil schon intrauterin festgestellt werden⁹. Im Erwachsenenalter kommt es nur sehr selten zum weiteren Wachstum von SEGAs³⁶.

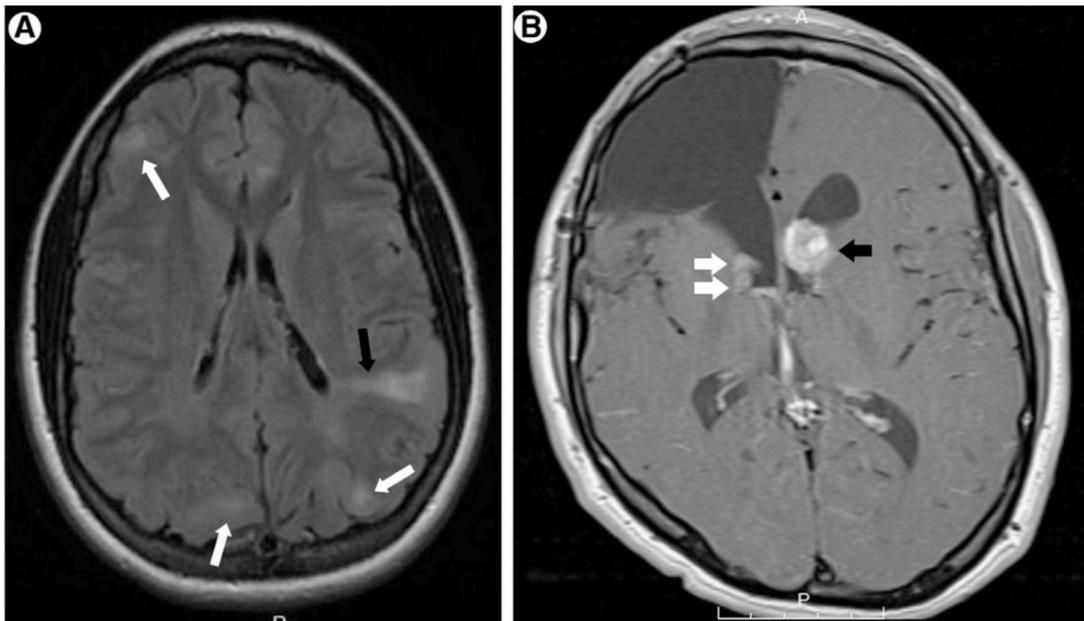


Abbildung 4: Bild A: (MRT T2 Aufnahme) Tubera und radiale Migrationslinien (weiße und schwarze Pfeile); Bild B: (MRT T1 mit Kontrastmittel) Subependymale Knötchen (weiße Pfeile) und Subependymales Riesenzellastrozytom (schwarzer Pfeil); (aus Northrup H, Krueger DA, on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric neurology*. 2013;49(4):243-254)⁹

Etwa 85% der Patienten mit TSC leiden an Epilepsie, die sich mit unterschiedlicher Ausprägung und Frequenz äußert. Die Krampfanfälle treten meist in der frühen Kindheit in Erscheinung^{11,33,37}. Viele Patienten haben zusätzlich neuropsychiatrische Auffälligkeiten, die ihr Sozialleben stark belasten können. Unter dem Begriff TSC-assoziierte neuropsychiatrische Disorder (TAND) lassen sich die verschiedenen Krankheitsbilder und Syndrome zusammenfassen. Diese werden wiederum in Kategorien eingeteilt, um sie besser klassifizieren und erkennen zu können. Folgende Kategorien gibt es: Verhalten, Psyche, Intellekt, Schule, Neuropsychologie, Psychosoziales und Biologie³⁸. In den verschiedenen Kategorien werden unter anderem Krankheitsbilder wie Depression, Angst, Aggressivität, Autismus spectrum disorder, Intelligenzminderung, Schlafprobleme, Gedächtnisprobleme und psychosozialer Stress erwähnt. Diese neuropsychiatrischen Auffälligkeiten treten bei bis zu 90% der Patienten auf, zum Teil mehrere zusammen^{33,38,39}. Der genaue Zusammenhang ist noch nicht vollends geklärt, allerdings weisen Patienten mit Epilepsie häufiger diese Auffälligkeiten auf²⁰.

1.3.3 Kutane Beteiligung

90-100% der TSC Patienten weisen Läsionen in der Haut auf. Diese Hauterscheinungen können einzeln jedoch auch bei Gesunden oder anderen Krankheiten auftreten⁴⁰, deshalb sind sie alleine nicht Diagnose sichernd. Es treten auf: Hypomelanotische Hautflecke (white spots), Angiofibrome, Shagreen Patches, Koenen Tumore, dentale Pits, intraorale Fibrome und „Konfetti“ Läsionen⁹ (Abbildung 5-9). Hypomelanotische Flecken sind die einzigen Hautveränderungen, die typischerweise schon im Säuglingsalter auftreten. Dies kann ein Hinweis auf eine Tuberöse Sklerose sein¹¹.



Abbildung 5: Konfetti Läsion (links) und Hypomelanotische Flecken (rechts); (aus Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, et al. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2017;24(9):681-691)³⁶



Abbildung 6: Faziale Angiofibrome³⁶ Abbildung 7: Faziale Angiofibrome und intraorale Fibrome (schwarzer Pfeil); (aus Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, et al. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2017;24(9):681-691)³⁶



Abbildung 8: Unguale Fibrome (aus Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, et al. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2017;24(9):681-691)³⁶



Abbildung 9: Shagreen Patch (links); dentale Pits und intraorale Fibrome (Pfeil) (rechts); (aus Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, et al. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2017;24(9):681-691)³⁶

1.3.4 Pulmonale Beteiligung

In der Lunge findet sich bei meist adulten weiblichen TSC Patienten bis zu 30-40% eine Lymphangioliomyomatose, eine das Parenchym zerstörende Durchsetzung der Lunge mit proliferierenden Muskelzellen und Zysten. Bei Männern wird eine LAM seltener diagnostiziert (10-12%), und wenn, ist diese meist nicht symptomatisch⁹. Sie äußert sich durch Dyspnoe und im fortgeschrittenem Stadium durch eine erhöhte Pneumothoraxgefahr⁴¹. Auch diese Krankheit kann unabhängig von der TSC auftreten, unter anderem als sporadische Lymphangioliomyomatose.

1.3.5 Kardiale Beteiligung

Kardiale Auffälligkeiten treten in Form von Rhabdomyomen auf. Diese sind häufig asymptomatisch, können allerdings auch Vorhof oder Ventrikellarrhythmien, Sinusknotenarrhythmien, Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen und

Ausflussobstruktionen verursachen und im schlimmsten Fall zum Tode führen. Rhabdomyome sind die häufigsten kardialen Tumore im Kindesalter (45%), wobei kardiale Tumore bei Kindern insgesamt sehr selten sind (0,027-0,17%)^{42,43}. Sie sind bei TSC Patienten meist schon pränatal durch Ultraschall identifizierbar. Ein pränatales Auftreten ist mit einem 75-80% Risiko der Entwicklung einer TSC verbunden⁹. Die meisten der Rhabdomyome entwickeln sich spontan noch im Kindesalter zurück, jedoch treten sie teilweise in der Pubertät wieder auf und können erneut Probleme verursachen⁴⁴.

1.3.6 Beteiligungen weiterer Organe

Neben den in Kapitel 1.3.2 bis 1.3.5 genannten Organbeteiligungen kann es noch zu weiteren Manifestationen kommen. Beispiele dafür sind retinale Hamartome, die bei etwa 50% der TSC Patienten auftreten. Sie verursachen nur selten Sehstörungen^{36,45}. Eine weitere mögliche Organbeteiligung ist der Knochen. Knochenläsionen des axialen Skeletts sind häufig bei TSC Patienten zu beobachten, jedoch nicht spezifisch für die Erkrankung⁴⁶. Weitere seltene beobachtete Erkrankungen bei TSC Patienten sind parathyreoidale Adenome⁴⁷.

1.4 Renale Beteiligung

1.4.1 Renale Tumore

Bei 80% Prozent der TSC-Patienten lassen sich renale Angiomyolipome (AML) nachweisen. Dies sind benigne Tumore, die meist aus Fett-, Muskel- und Gefäßgewebe bestehen, jedoch selten auch als Epithelioid AML auftreten^{48,49}. Letztere haben ein höheres Potenzial an Malignität und bestehen aus eosinophilen Epithelioidzellen⁵⁰. In Kapitel 1.4.3 Renale Angiomyolipome werden die AML ausführlicher beschrieben. Es können auch maligne Nierenzellkarzinome (RCC) auftreten, jedoch ist dies mit 2-4% selten^{48,51,52}. Nichtsdestotrotz ist dies eine höhere Inzidenz als in der Normalbevölkerung⁵². Histologisch lassen sich die Nierenzellkarzinome unterschiedlich einteilen. Am häufigsten sind klare Nierenzellkarzinome, doch gibt es auch papilläre, chromophobe, unklassifizierte und benigne Oncocytome⁵². RCC werden mittels radiologischer Bildgebung diagnostiziert. Da sie sich meist fettarm darstellen, sind sie nicht

eindeutig von fettarmen AML differenzierbar^{53, 54}. Bei unklaren Befunden kann eine Biopsie durchgeführt werden, doch besteht die Möglichkeit der Streuung von Karzinomzellen oder Provokation einer AML Blutung^{54, 55}. Die Therapie des Karzinoms besteht, abhängig vom Staging, aus der partiellen oder radikalen Nephrektomie⁵⁵. Erkrankungen an der Niere sind der häufigste Todesgrund bei Erwachsenen mit TSC⁵⁶⁻⁵⁸.

1.4.2 Renale Zysten

Renale Zysten müssen von Tumoren abgegrenzt werden. Zysten treten bei 50% der Patienten auf und können von einzeln bis multipel, einseitig oder beidseitig und variabel in der Größe auftreten^{51, 59}. Sie nehmen im Laufe des Lebens an Größe und Anzahl zu^{59, 60}. Mikrozysten sind in der Bildgebung schwer darstellbar. Eine polyzystische Durchsetzung der Niere kann schwerwiegend sein, vor allem in Kombination mit renalen AML. Das Risiko einer höhergradigen Niereninsuffizienz steigt^{51, 53}. Zwei Prozent der TSC Patienten haben eine besonders schwere Ausprägung der renalen Zysten. Diese steht in Zusammenhang mit einem Contiguous Gene Syndrom, bei dem es zu einer Deletions Mutation im TSC2-Gen und PKD1-Gen kommt. Diese Gene liegen direkt nebeneinander auf dem Chromosom 16p13^{51, 53, 61}. Beim Contiguous Gene Syndrom kommt es zu einem frühen Beginn der Polyzystischen Nierenerkrankung, bei der die Patienten schon im Teenageralter eine schwere Niereninsuffizienz mit daraus resultierender arterieller Hypertonie entwickeln^{53, 62 63}. Bei Patienten mit TSC wird teilweise auch die Glomerulocystic kidney disease festgestellt. Hier kommt es schon im frühen Kindesalter zur Durchsetzung der Niere mit glomerulären Zysten, woraus wiederum ein Nierenversagen resultieren kann⁶³. Glomeruläre Zysten sind definiert durch eine zwei- bis dreifache Erweiterung der Bowman Kapsel. Ab einer 5% Durchsetzung der Glomeruli mit Zysten spricht man von glomerulären Zystennieren⁶⁴. Diese Nierenerkrankung steht unter anderem auch mit erblichen Syndromen in Zusammenhang, wie die Tuberöse Sklerose⁶³.

Zysten entstehen durch eine Fehlfunktion des primären Ziliums und eine Zunahme der Zellteilung. Die Zystogenese des Primärziliums hängt mit dem mTOR1 Signalweg zusammen^{48, 63}. Die Therapie mit mTOR-Inhibitoren bewirkt möglicherweise

Verbesserungen bezüglich der Zystenanzahl und des Volumens, wenn die Therapie im Frühstadium begonnen wird⁶⁰.

1.4.3 Renale Angiomyolipome

Angiomyolipome (AML) sind benigne Tumore, die aus Gefäß- (angio), Muskel- (myo) und Fettgewebe (lipom) bestehen. Der Anteil der einzelnen Bestandteile ist dabei variabel^{48,49}. Die meisten sind fettreich, es gibt jedoch auch seltene fettarme Varianten⁹. Sie können sporadisch bei gesunden Personen oder gehäuft bei Patienten mit TSC auftreten. Die renalen Angiomyolipome bei TSC Patienten treten meist multifokal und beidseitig auf. Sie werden im Durchschnitt auch größer und wachsen schneller als sporadische AMLs bei Patienten ohne TSC^{49,65-67}.

Die Diagnostik der AML erfolgt mittels Sonographie und MRT oder CT. In der Sonographie sind nur fettreiche AML gut darstellbar. Hier sind fettarme AML nicht eindeutig vom Nierenparenchym abgrenzbar. Auf Grund dessen wird in den allgemeinen Richtlinien die Diagnostik mittels MRT oder CT empfohlen (Abbildung 10)⁶⁸. Im MRT ist sowohl die fettarme als auch die fettreiche Variante erkenn- und differenzierbar.

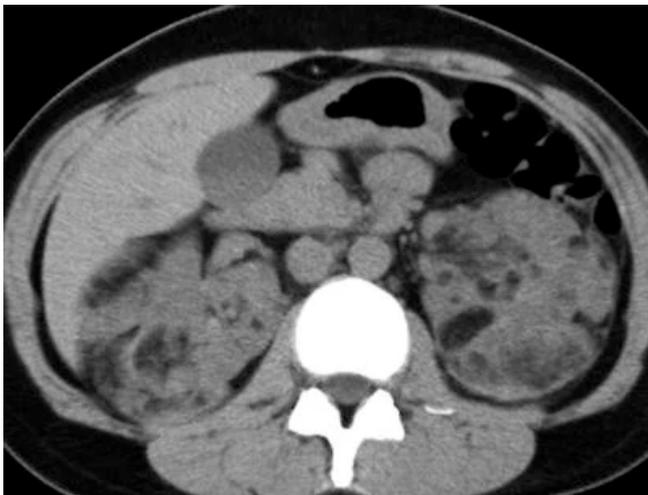


Abbildung 10: Multiple AML in einer CT Diagnostik (Transversalschnitt): Multiple bilaterale renale Läsionen mit Fett Abschwächung; (aus Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, et al. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging*. 2014;39(3):588-60)⁶⁹

Die Durchsetzung der Niere mit AML erhöht die Morbidität und Mortalität der Patienten, abhängig von Anzahl und Größe der Tumore. Einerseits ist dies durch retroperitoneale Blutungen bedingt, andererseits durch die Verdrängung von gesundem Nierenparenchym^{48, 70, 71}. Auf Grund dessen kann es verfrüht (im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung) zu einer Erniedrigung der Glomerulären Filtrationsrate (eGFR) kommen^{48, 58, 72}. Die eGFR nimmt in der gesunden Allgemeinbevölkerung ab dem 30. Lebensjahr innerhalb von 10 Jahren um 10ml/min ab⁷³. Die Folgeschäden der dadurch resultierenden verfrühten chronischen Niereninsuffizienz (CKD) können eine arterielle Hypertonie, eine renale Anämie oder eine terminale Niereninsuffizienz mit Notwendigkeit der Einleitung von Nierenersatzverfahren sein^{53, 74}. Es kann ebenfalls zu kardiovaskulären Erkrankungen, sowie zu Flankenschmerzen und Hämaturie kommen^{10, 48, 75}. Durch eine akute Blutung eines AMLs oder terminalem Nierenversagen kann es auch zum Tod kommen^{76 71}. Das Risiko einer retroperitonealen Blutung eines AMLs hängt von der Größe des Tumors, der Formation eines intratumoralen Aneurysmas, Schwangerschaft, Trauma, Gerinnungsstörungen, Hormonstatus und Mutationsstatus ab⁷⁷⁻⁷⁹. Ab einer Größe eines AMLs von >3- 4cm steigt die Blutungswahrscheinlichkeit^{77, 80, 81}. Es gibt zwei Arten von intratumoralen Aneurysmen, das echte und das Pseudoaneurysma. Eine Aneurysmagröße von >5mm geht mit einer erhöhten Blutungsgefahr einher^{77, 79}. Akute Blutungen äußern sich durch Flankenschmerzen und/oder Schocksymptomatik⁷¹.

Bei TSC Patienten sind regelmäßige bildgebende Verlaufskontrollen der Niere essenziell, um frühzeitig intervenieren zu können. Laut den Empfehlungen der Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations 2021^{9, 27} sollten die Nieren regelmäßig mittels MRT alle 1-3 Jahre kontrolliert werden, um ein eventuelles AML Wachstum festzustellen und beobachten zu können. Wenn die Untersuchung mit MRT nicht möglich ist, sollte man auf das CT oder die Sonographie zurückgreifen. Mindestens jährlich sollten die Nierenretentionsparameter abgenommen und eine Urinprobe auf Proteinurie getestet werden. Die eGFR CKD EPI sollte mit Kreatinin oder Cystatin C berechnet werden. Außerdem sollte der Blutdruck des Patienten untersucht und gegebenenfalls mit einem Inhibitor des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems eingestellt werden⁶⁸. Anhand der errechneten eGFR CKD EPI

kann man die Nierenfunktionseinschränkungen und das prognostische Risiko einer chronischen Niereninsuffizienz ablesen. Diese wird in sechs Stadien nach den Guidelines der „Kidney disease – Improving Global Outcomes“ (KDIGO) eingeteilt⁸². Ab Stadium 3a wird eine Nierenfunktionseinschränkung durch Berechnung der eGFR CKD EPI sichtbar (GFR <60ml/min). In den Stadien >60ml/min ist die Berechnung aufgrund des kreatininblinden Bereichs nicht eindeutig. Die Kriterien für eine CKD sind Anomalitäten der Nierenstruktur und/oder der Funktion, die länger als 3 Monate persistieren und Auswirkungen auf die Gesundheit haben⁸².

1.4.4 Therapien renaler Angiomyolipome

Die renalen AML können auf verschiedene Arten behandelt werden. Die Therapie ist abhängig von der Größe der AML, ob es sich um eine Notfalltherapie handelt und ob der Patient an TSC leidet oder nicht. Möglich sind das aktive Abwarten (active surveillance), die selektive arterielle Embolisation, die Radiofrequenzablation, die partielle oder komplette Nephrektomie oder die Einnahme eines mTOR-Inhibitors⁶⁵. AMLs sollten generell ab einer Größe von 3-4 cm, beim Nachweis von Aneurysmen, bei Symptomatik und bei deutlichem Wachstum im Verlauf behandelt werden, da sich durch diese Faktoren das Blutungsrisiko erhöht und sich die Nierenfunktion verschlechtern kann^{68, 79, 83}.

Active surveillance ist bei allen Patienten mit AML angedacht, solange diese klein (<3cm) und asymptomatisch sind, um das Nierenparenchym zu schonen, da zunächst noch keine Operation bzw. andere Intervention nötig ist^{65, 84}. Jedoch ist sich die Literatur nicht einig bis zu welcher Größe der AML die active surveillance den Patienten empfohlen werden kann. Teilweise wird auch mit asymptomatischen AML >4cm so verfahren, wenn sich im Verlauf kein weiteres Wachstum zeigt^{85, 86}.

Die Operation (partielle Nephrektomie, wenn möglich als minimalinvasive, nephronsparende Operation) wird bei Patienten mit sporadischen AML und bei TSC Patienten angewandt⁷⁷. Bei sporadischen AML >4cm kommt dies in Frage, da diese meist unilateral und einzeln auftreten. Bei TSC Patienten ist die Operation nicht Therapie der ersten Wahl, da die AML meist größer sind und beidseits auftreten^{65, 72, 80}. Das Wachstum weiterer AMLs in der zweiten Niere kann dadurch nicht verhindert werden⁸⁰.

Bei akuter Blutung eines AMLs besteht Lebensgefahr für den Patienten. Es sollte zügig eine selektive arterielle Embolisation (SAE) durchgeführt werden^{65, 78}. Eine partielle oder radikale Nephrektomie ist in der Notfallsituation ebenfalls möglich, wenn keine Embolisation zur Verfügung steht, oder diese frustan verlief^{72, 77}. Eine SAE kann, wenn möglich auch elektiv eingesetzt werden, um high-risk AML (Größe >4cm, abnormale Vaskularisation, Symptome) zu therapieren^{84, 86, 87}. Mittlerweile wird dies teilweise bevorzugt, da dieses Verfahren einige Vorteile gegenüber der Operation bietet: geringeres Trauma, geringere Komplikationsrate, Erhalt der renalen Funktion, kürzere Hospitalisationsrate und ein zufriedenstellendes 5-Jahres Outcome^{77, 84}. Bei TSC-Patienten ist die elektive SAE für asymptomatische AML jedoch nur Therapie der zweiten Wahl⁶⁸. Bei einer SAE kann ein Post-Embolisationssyndrom auftreten, was sich durch Fieber, Flankenschmerzen und einer Leukozytose äußert und mit einer prophylaktischen Steroidstoßtherapie behandelt werden sollte⁶⁸. Obwohl die Embolisation selektiv durchgeführt wird, besteht immer das Risiko von Schädigung und somit Verlust von Nierengewebe^{65, 87}. Weitere Nachteile der SAE sind, dass fettreiche und gleichzeitig verhältnismäßig wenig vaskularisierte AML ein schlechteres Ergebnis aufweisen. Das Gleiche gilt für große und multiple AML, wie sie bei TSC Patienten vorkommen⁷⁷.

Die Radiofrequenzablation wird nur bei kleinen, asymptomatischen Tumoren eingesetzt. Dabei kommen laparoskopische und perkutane Verfahren zum Einsatz, wodurch das Nierenparenchym geschont wird⁶⁵.

Für TSC Patienten gibt es eine weitere Therapieform der AML. Es besteht die Möglichkeit der Gabe von mTOR-Inhibitoren (mTORi), wodurch das Angiomyolipomwachstum gehemmt werden kann. mTORi sind oral verabreichte Medikamente, die den mTOR Signalweg, und damit die ungehemmte Zellproliferation unterbrechen. Dadurch kann die Größenzunahme der AML gestoppt werden, bzw. sich das Volumen sogar verringern^{83, 88, 89}. Da bei TSC Patienten die AML meist recht groß sind, sie beidseitig, multifokal und ineinander übergehend auftreten, ist dies eine gute systemische und Nierenparenchym schonende Therapiemöglichkeit^{80, 89}. Unter der Gabe eines mTORi verringert sich die mittlere eGFR nicht wesentlich⁹⁰. Es wird empfohlen, sie

ab einem Durchmesser der AML von $>3\text{cm}$ einzusetzen^{60, 68, 91}. Somit wird das Risiko für Ereignisse wie eine Blutung verringert. mTORi sind Rapamycin und Rapamycin-Derivate, die nicht nur bei TSC Patienten, sondern auch in der Transplantationsmedizin und Onkologie eingesetzt werden. TSC Patienten werden mit Rapamycin/Sirolimus und dem Derivat Everolimus behandelt. Faziale Angiofibrome werden topisch mit Sirolimus behandelt, da dieses hydrophober ist⁹². Aufgrund der Zulassung und der umfangreicheren Datenlage von Everolimus zur Behandlung der AML und zerebralen SEGA wird dieses bevorzugt verwendet⁹². Die Nebenwirkungen von Everolimus sind unter anderem: Mukositis, Stomatitis, Hautausschlag, Pneumonitis, arterielle Hypertonie, Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Hypophosphatämie und Knochenmarkssuppression⁹³⁻⁹⁶. Jedoch treten diese bei TSC Patienten nur in geringem Maße auf, da das Medikament mit minimal effektiver Dosis gegeben wird, im Gegensatz zu onkologischen Patienten, die eine hoch-effektive Dosis bekommen. Somit werden mTORi von TSC Patienten im Vergleich zu onkologischen Patienten meist besser vertragen⁹². Bei weiblichen Patienten kann es zu einer sekundären Amenorrhoe oder Menstruationsunregelmäßigkeiten kommen^{89, 97}. Eine weitere mögliche unerwünschte Wirkung der mTORi ist die Entwicklung einer Proteinurie auf Grund einer glomerulären und tubulären Schädigung^{60, 91, 94, 98, 99}.

1.5 Einfluss der renalen Beteiligung/Therapien auf die Nierenfunktion bei TSC

Renale Manifestationen bei TSC-Patienten sind häufig und können schwerwiegend sein. Die Morbidität und Mortalität werden durch diese erhöht⁴⁸.

Es wurde festgestellt, dass TSC-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung früher eine niedrigere eGFR aufweisen, und damit früher eine Niereninsuffizienz (CKD >3) entwickeln können^{48, 81, 100}. Ursachen dafür sind akute Nierenschäden die durch Blutungen, Operationen oder Embolisationen entstehen und chronische Nierenschäden, die durch Durchsetzung des Parenchyms mit AML und Zysten und arterielle Hypertonie auftreten^{48, 81, 101}. Bei Patienten mit einer größeren Anzahl an renalen AML wurde

ein höheres CKD Stadium, also eine höhergradige Niereninsuffizienz festgestellt^{100, 102}.

Die Nierenfunktion nimmt schneller ab, wenn Proteinurie, arterielle Hypertonie und/oder Hyperfiltration zu beobachten sind^{100, 103}. Eine Proteinurie lässt sich bei einigen TSC-Patienten nachweisen, ohne dass diese mTORi einnehmen. Es konnte in der Literatur bis jetzt kein Nachweis eines Zusammenhangs der Proteinurie mit dem AML Wachstum gefunden werden¹⁰⁰. Bei einer Durchsetzung der Niere mit (Mikro-) Zysten bei TSC-Patienten kann es zu einer tubulären Proteinurie kommen. Diese Patienten entwickeln häufiger eine CKD mit arterieller Hypertonie⁴⁸.

Bei TSC-Patienten mit renaler Beteiligung sind grundsätzlich regelmäßige nephrologische Verlaufskontrollen mit ggf. medikamentöser Einstellung einer arteriellen Hypertonie indiziert, um renale Folgeschäden wie eine Niereninsuffizienz und kardiale Folgeschäden durch renal bedingte arterielle Hypertonie zu vermeiden⁴⁸.

Die Gabe eines mTORi wird in der Literatur als First-line Therapie bei AML >3cm mit Blutungsgefahr empfohlen, solange keine Kontraindikationen vorliegen und diese gut vertragen werden^{68, 72, 83, 104, 105}. Dabei spielt es keine Rolle, ob diese symptomatisch sind oder nicht. Ziel ist es, das AML Volumen zu verkleinern, um somit das Risiko einer Blutung zu verringern. In Studien wird von einer stabilen eGFR während der Einnahme eines mTORi berichtet^{81, 90}. Eine Unterbrechung der mTORi Einnahme führt zu einem erneuten Wachstum der AML^{106, 107}. Ungeklärt ist bisher, ob die Therapie lebenslang eingenommen werden sollte. Die Einnahme des Medikaments führt bei einigen Patienten zu unterschiedlichen, unerwünschten Nebenwirkungen, wodurch es teilweise zum Abbruch oder Unterbrechung der Therapie kommt¹⁰⁸. Um die Nebenwirkungen zu verringern, wird eine sequentielle Gabe oder low-dose Gabe als Erhaltungstherapie der mTORi in Erwägung gezogen und aktuell in Studien untersucht^{104, 109, 110}.

Die SAE wird für die elektive Behandlung von asymptomatischen großen (>3cm) AML bei TSC Patienten als second-line Therapie empfohlen^{68, 81}. Einzelne, große Tumore können sich durch die Behandlung verkleinern. Insgesamt ist jedoch meist eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu beobachten¹¹¹. In anderen Studien wird die

SAE als ein sicheres und etabliertes Verfahren zur Therapie von großen (>4cm) und/oder symptomatischen AML beschrieben^{84, 112}. Diese Behandlung wird sowohl für Patienten mit und ohne TSC Erkrankung vorgeschlagen. Jedoch wird darauf verwiesen, dass TSC Patienten ein multidisziplinäres Vorgehen benötigen^{84, 113}. Außerdem kommt sie bei akuten hämorrhagischen Ereignissen als Notfalltherapie bei allen Patienten zum Einsatz⁸³.

Das operative Vorgehen sollte nach Möglichkeit vermieden werden, bzw. wird bei TSC-Patienten als second-line Therapieform beschrieben. Bei Verdacht auf Malignität ist die Operation die Therapie der Wahl. Durch die Operation kommt es zu Schädigung des Nierenparenchyms, während das AML Wachstum in der Restniere oder zweiten Niere nicht verhindert werden kann. Folgen sind ein höheres CKD Stadium bis hin zur Nierenersatztherapie^{72, 80, 114}.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es für TSC Patienten klare Empfehlungen zur first- und second-line Therapie der renalen AML gibt⁶⁸, diese jedoch untereinander nicht in Bezug auf die Nierenfunktion verglichen wurden⁵⁸.

1.6 Zielsetzung und Fragestellung

Retrospektive und prospektive Studien sowie Fallberichte zeigen, dass die Nierenfunktion bei Patienten mit Tuberöser Sklerose oft eingeschränkt ist. Die Genese der Nierenfunktionsverschlechterung ist dabei noch nicht eindeutig geklärt. Es werden unter anderem AML, Zysten, Hypertonie und Interventionen an der Niere diskutiert. Zudem ist es unklar, inwiefern sich die Therapien zur Reduktion des AML-Blutungsrisikos bei TSC Patienten auf die Nierenfunktion auswirken. Vor diesem Hintergrund war das Ziel der vorliegenden Arbeit, retrospektiv die Nierenfunktion der Patienten der nephrologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität im Quer- und Längsschnitt zu quantifizieren. Dabei liegt der Fokus auf der Quantifizierung der Nierenfunktion im Längsschnitt. Im Einzelnen wurden dazu folgende Fragestellungen bearbeitet:

- Von welchen Faktoren ist die Abnahme der Nierenfunktion (Veränderung der eGFR Kreatinin) abhängig?
- Ist die Nierenfunktion in dieser Kohorte im Vergleich zur Normalbevölkerung eingeschränkt?
- Mit welcher Therapieform der AML bleibt die Nierenfunktion am stabilsten? Welchen Einfluss haben die Interventionen auf die Nierenfunktion?
- Wie äußern sich die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie in der Kohorte?
- Gibt es weitere Laborparameter, die frühzeitig auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion hinweisen?

2. Methodik

2.1 Datenerhebung und Aufbereitung

Die Daten stammen aus dem TSC Zentrum der Nephrologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München. Dort wurden die Daten aus Arztbriefen der LMU, Arztbriefen aus anderen Krankenhäusern, Laborbefunden und radiologischen Befunden entnommen. Die Daten wurden zuerst pseudonymisiert und nach Abschluss der Datenerhebung anonymisiert. Zugang zur passwortgeschützten Datei hatten die Doktorandin, die ärztliche Betreuerin und der Doktorvater. Für die Statistik wurden die anonymisierten Daten mit Microsoft® Excel und IBM® SPSS® (Version 25.0.0 und 26.0.0) ausgewertet. Die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität wurde vor Beginn der Datenerhebung eingeholt.

2.1.1 Datenerfassung

Die zugrundeliegende Studie wurde als monozentrische retrospektive Studie durchgeführt. Das Patientenkollektiv besteht aus den TSC-Patienten, die an das TSC Zentrum der nephrologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik der LMU München angebunden sind. Somit ist die Patientenzahl limitiert und liegt bei 113. Die Einschlusskriterien waren: genetisch und/oder klinisch gesicherte Tuberöse Sklerose und Erreichen des 18. Lebensjahres. Der Erfassungszeitraum der Daten begann mit der Erstvorstellung des Patienten in der nephrologischen Ambulanz, wenn diese volljährig waren, und endete mit der letzten Vorstellung des Patienten oder mit dem Enddatum der Studie. Dieses war der 18. Oktober 2017. Die Datenerhebung beginnt mit der frühesten Digitalisierung der Laborbefunde 2003. Retrospektiv wurden folgende Parameter anhand der Laborwerte, Bildquellen und der Krankenakte erhoben: Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Genetikbefund, Kreatinin, Cystatin C, eGFR Kreatinin CKD EPI, eGFR Cystatin C CKD EPI, eGFR Kreatinin und Cystatin C CKD EPI, Proteinurie, Albuminurie, Hämaturie, intaktes Parathormon (iPTH), LDL-Cholesterin, Phosphat, Bikarbonat und Anzahl und Größe der AMLs pro Patient in der Schnittbildgebung

(MRT oder CT). Die radiologischen Befunde wurden durch zwei unabhängige Radiologen ausgewertet. Die chirurgischen (partielle oder radikale Nephrektomie) oder interventionellen Therapien (selektive arterielle Embolisation), sowie die Einnahme eines mTOR-Inhibitors und eines antihypertensiv wirkenden Medikaments wurden ebenfalls erfasst. Der mTOR-Inhibitor wurde zur Toxizitätskontrolle blutspiegeladaptiert aufdosiert. Die operativen Therapien und die Embolisation wurden als Interventionen bezeichnet. Zusätzlich wurden Angiomyolipomblutungen erfasst, diese wurden als Blutung und/oder Ereignis bezeichnet. Es wurden weitere Manifestationen in anderen Organen der TSC festgehalten. Jeder Vorstellungstermin und alle Laborwerte der Patienten wurden berücksichtigt. Einige Laborparameter wurden nicht bei jedem Vorstellungstermin untersucht, weshalb es hier zu unvollständigen Daten/Missings kommt. Dazu zählen: Cystatin C, eGFR Cystatin C CKD EPI, Proteinurie, Albuminurie, Hämaturie, iPTH, LDL- Cholesterin, Phosphat und Bikarbonat. Der Genetikbefund ist ebenfalls nicht bei allen Patienten bekannt.

2.1.2 Aufbereitung der Daten

Es wurden nur bereits erhobene Parameter verwendet und diese nicht verändert, gelöscht oder etwas hinzugefügt. Es stellte sich heraus, dass zunächst nur eine Statuserhebung des ersten Vorstellungsjahres möglich war. Daraus wurde eine Querschnittsanalyse erstellt, wofür jeweils der Mittelwert der einzelnen Parameter verwendet wurde. Davon ausgenommen waren die radiologischen Befunde der Niere, da diese zur Routinekontrolle nur alle zwei Jahre, doch bei speziellen Fragestellungen (Ansprechen der Therapie, Blutung) häufiger angefertigt werden. Deshalb wurden hier die Befunde bis zwei Jahre vor oder nach dem Erstvorstellungstermin berücksichtigt. Im Weiteren wurden die vorhandenen Daten für eine Längsschnittstudie der Kohorte erhoben.

Die Nierenfunktion kann laborparametrisch mittels Albuminurie, Urinsediment, Elektrolyte und geschätzter Glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bestimmt und durch Parameter des sekundären Hyperparathyroidismus ergänzt werden. Weitere Kriterien sind histologische Veränderungen, Auffälligkeiten in der radiologische Bildgebung der Niere und Zustand nach Nieren(teil-)resektion⁸². In dieser Studie wurde die

Nierenfunktion laborparametrisch mittels eGFR Kreatinin und Cystatin C (ml/min), Proteinurie (quantitativ in mg/g Kreatinin), Albuminurie (quantitativ in mg/g Kreatinin) und Hämaturie (Urinstix) bestimmt. Auffälligkeiten bzw. Veränderungen in der radiologischen Bildgebung wurden analog zur Klassifikation nach Sonnenberg et al. berücksichtigt⁷⁴. Die Kriterien für die Stadieneinteilung sind: Anzahl der AML (in beiden Nieren), Größe der AML und Erhaltung der Nierenanatomie. Es gibt 7 Stadien: None detected und Stadium 1-6. Das Stadium „None detected“ bedeutet, es wurden keine AML oder AML <1cm im Durchmesser und eine normale Nierenanatomie gefunden⁷⁴. In den Berechnungen und Graphiken dieser Studie wurde das Stadium „None detected“ zur Vereinfachung als Stadium „0“ bezeichnet.

Zur Berechnung der eGFR wurde immer die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Kreatinin Gleichung (CKD-EPI 2009) und wenn vorhanden, die CKD-EPI Kreatinin+Cystatin C Gleichung (CKD-EPI 2012) verwendet¹¹⁵. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte nahezu nur mit der eGFR Kreatinin, da Kreatinin regelhaft bestimmt wurde. Im Patientenkollektiv befanden sich ausschließlich Kaukasier, sodass die Formel ohne Anpassung angewandt werden konnte. Eine normale GFR liegt bei Werten $>90\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ vor.

Der Richtwert einer pathologischen Proteinurie orientiert sich in dieser Arbeit nach dem bei Datenerhebung gültigen Richtwert des Labors der nephrologischen Ambulanz der LMU. Dieser lag bei $>100\text{mg/g}$ Kreatinin. Eine pathologische Albuminurie lag bei Werten $>30\text{mg/g}$ Kreatinin vor. Die Albuminurie wird in drei Stadien eingeteilt, um zusammen mit der eGFR das CKD Risiko nach KDIGO 2012 zu berechnen. Die drei Stadien sind: $<30\text{mg/g}$ Kreatinin, $30\text{-}300\text{mg/g}$ Kreatinin und $>300\text{mg/g}$ Kreatinin⁸².

Die CKD Stadien wurden aus eGFR Kreatinin und Albuminurie berechnet. Da nicht bei allen Patienten auf Albuminurie getestet wurde, wurde bei diesen das Risiko für die Entwicklung einer CKD nur anhand der eGFR Kreatinin bestimmt.

Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich - sofern nicht anders kenntlich gemacht - auf alle Geschlechter. Zur besseren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit das generische Maskulin verwendet.

2.2 Datenverarbeitung

2.2.1 Statistik der Erstvorstellung

Die Daten des ersten Jahres wurden in das Statistikprogramm IBM® SPSS® (Version 25.0.0 und 26.0.0) importiert. Zunächst erfolgte die Prüfung der Parameter auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk und Kolmogorov-Test. Das Ergebnis des Shapiro-Wilk Tests wurde vorgezogen, da dieser eine bessere Power aufweist¹¹⁶. Die Ergebnisse der Normalverteilungsprüfung wurden bei weiteren statistischen Tests berücksichtigt. Daraufhin wurde die deskriptive Statistik univariat und multivariat graphisch und numerisch mittels absoluter und relativer Häufigkeiten, sowie Mittelwert und Median erstellt.

Die Inferenzstatistik des Datensatzes der Stuserhebung des ersten Jahres umfasst die Analyse mittels Nichtparametrischer Tests (Mann-Whitney-U Test, Wilcoxon Test und Kruskal-Wallis Test). Auch hier wurde vorher auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk Test geprüft. Da hier viele Variablen nicht normalverteilt sind, konnten meist nur nichtparametrische Tests durchgeführt werden. Damit wurde bei zwei oder mehr unabhängigen Stichproben der p-Wert berechnet. Das Signifikanzniveau wurde vor der statistischen Analyse auf $p < 0,05$ festgelegt.

Mit der einfachen und multiplen linearen Regression wurden potenzielle Zusammenhänge zwischen den Nierenfunktionsparametern und Therapien, Ereignissen, AML Größe und weiteren Laborparametern ermittelt. Dabei wurde auch eine hierarchische Regression berechnet. Die Ergebnisse der multiplen linearen Regression können teilweise jedoch nur unter Vorbehalt interpretiert werden, da einige Annahmen nicht erfüllt werden konnten¹¹⁷. Die Residuen weisen teilweise eine leichte Abweichung der Normalverteilung auf und die Annahme der Homoskedastizität muss teilweise verworfen werden. Zudem liegt eine Autokorrelation vor, was durch die Berechnung einer Durbin-Watson Statistik dargestellt wird. Weitere mögliche Zusammenhänge wurden mittels der Rangkorrelation nach Spearman berechnet. Hier konnten alle Voraussetzungen erfüllt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die meisten Ergebnisse der bivariaten Untersuchung mittels nichtparametrischer Tests und die Korrelationen verlässlicher zu interpretieren sind, weshalb in den meisten Fällen nur auf diese in der Diskussion eingegangen werden soll.

2.2.2 Statistik der Langzeitdaten

Die Daten des Langzeitverlaufs wurden ebenfalls in das Statistikprogramm IBM® SPSS® (Version 25.0.0 und 26.0.0) importiert. Auch hier erfolgte eine deskriptive Beschreibung der Parameter mittels absoluter und relativer Häufigkeiten, sowie Mittelwert und Median.

Die Berechnung der Inferenzstatistik erfolgte mittels Mixed Effects Modellen. Dabei hat man sich schrittweise dem finalen Modell genähert¹¹⁸. Auch hier wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt. Bei der Auswertung der Modelle wurde auch das Akaike's Information Criterion (AIC) berücksichtigt, welches ein Gütemaß für statistische Modelle darstellt. Für die Berechnung mittels Mixed Effects Modelle wurden alle Voraussetzungen erfüllt.

Des Weiteren wurden Deltas einiger Variablen (Proteinurie, eGFR Kreatinin) berechnet, um die Veränderung dieser durch Ereignisse und Medikamenteneinnahme darzustellen. Dabei wurde das Delta zwischen der Variable und dem Untersuchungszeitraum (=Tage) mittels best-fit Graphik berechnet. Danach wurden jeweils zwei zu vergleichende Kohorten gebildet und diese deskriptiv durch Aufsummieren der Deltas und mittels Mittelwert und Median, sowie statistisch mittels Nicht-parametrischen Tests (Man-Whitney U Test) verglichen. Wenn nur ein Wert vorhanden war, und somit ein Delta nicht berechnet werden konnte, wurde dieser ignoriert.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Erstvorstellung

3.1.1 Nierenfunktionsparameter des Patientenkollektivs

Die Nierenfunktion wurde mittels eGFR CKD Epi (Kreatinin und Cystatin C), Proteinurie, Albuminurie und Hämaturie ermittelt.

Das Patientenkollektiv umfasst 113 Patienten im Alter von 18 bis 58 Jahre, Median 31 (Min-Max: 18-58), Mittelwert 33 (SD \pm 11), von denen 66 (58,4%) weiblich sind. Der Mutationsstatus konnte bei 45 Patienten ermittelt werden, wovon 33 Patienten (73% bezogen auf 45 Patienten) eine TSC2-Gen Mutation und 12 Patienten (27%) eine TSC1-Gen Mutation aufweisen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die demographischen und klinischen Merkmale der Teilnehmer zu Beginn der Studie.

Demographische und klinische Merkmale der Teilnehmer zu Beginn der Studie

Patientenkollektiv – no. (%)	n=113 (100)
Alter in Jahren* (Mittelwert \pm Standardabweichung)	33 \pm 11
Weibliches Geschlecht - no. (%)	66 (58)
TSC Diagnose - no. (%) #:	
TSC1	12 (11)
TSC2	33 (29)
no genetics done	68 (60)
eGFR - no. (%)	113 (100)
Art. Hypertension - no. (%)	22 (19)

AML scored - no. (%) §	86 (76)
AML ≥ 1 cm - no. (%) °	76 (88)
AML - Therapien/Komplikation §:	
Blutung - no. (%)	14 (12, 18)
Operation - no. (%)	21 (19, 28)
Embolisation - no. (%)	8 (7, 11)
mTOR-Inhibitor Therapie - no. (%)	27 (24, 36)
Total – no. (%) Patienten mit AML und Therapien/Komplikationen	70 (62, 91)

Tabelle 2: Demographische und klinische Merkmale der Teilnehmer zu Beginn der Studie. Prozentzahlen wurden teilweise gerundet. * Plus-minus Werte sind Mittelwert \pm Standardabweichung. # Die TSC Diagnose wurde bei allen Patienten anhand der *Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference* gestellt. Bei 40% der Patienten war eine genetische Testung möglich. § 86 Pat. wurden mittels radiologischer Bildgebung auf Angiomyolipome (AML) untersucht. ° Prozentzahl von den radiologisch festgestellten AML ≥ 1 cm. § Zu den Therapien/Komplikationen zählen AML-Blutungen, Operationen an der Niere (partielle oder vollständige Nephrektomie), AML-Embolisation oder die Therapie mit einem mTOR-Inhibitor (Everolimus oder Sirolimus). Die Gesamtzahl gibt die Anzahl der Patienten an, die mindestens eine Therapie/eine Komplikation hatten, und stellt daher nicht die Gesamtzahl der Eingriffe dar. Die Prozentsätze werden im Vergleich zur Gesamtpopulation dieser Studie (n=113) und zu den Patienten mit AML ≥ 1 cm (n=76) angegeben.

Bei Erstvorstellung in der nephrologischen Ambulanz wurde bei allen Patienten das Kreatinin bestimmt, sodass die eGFR mittels Kreatinin errechnet werden konnte. Bei 68 (60,2%) Patienten wurde zusätzlich Cystatin C gemessen, sodass die eGFR mittels Cystatin C und Kreatinin bestimmt werden konnte. Die eGFR errechnet aus Kreatinin und Cystatin C ist die aktuell genaueste Berechnung für die eGFR CKD EPI¹¹⁵. In Abbildung 11 wird erkennbar, dass die Mediane bei allen drei berechneten eGFRs nicht stark voneinander abweichen. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die erhobenen Nierenfunktionsparameter mit Median und Mittelwerten. Statistisch lässt sich ein

signifikanter Unterschied der errechneten eGFR feststellen, abhängig davon ob die eGFR mit Kreatinin oder Cystatin C ($p=0,011$) oder Kreatinin und Cystatin C ($p=0,010$) berechnet wurde. Die eGFR Kreatinin weist in beiden Fällen signifikant höhere Werte auf. Im Folgenden werden weitere Beschreibungen bzw. Berechnungen der eGFR nur mit den Werten der eGFR Kreatinin durchgeführt, da diese Variable bei allen Patienten bestimmt wurde.

Laborparameter	Mittelwert \pm SD; Median (Min. – Max.)	Anzahl Patienten no. (%)	Referenzwerte
Kreatinin (mg/dl)	0,996 \pm 0,623; 0,87 (0,45 – 4,42)	113 (100%)	0,5 – 1,2 mg/dl
Cystatin C (mg/l)	1,05 \pm 0,53; 0,9 (0,42 – 3,38)	68 (60,2%)	0,5 – 1,1 mg/l
eGFR Kreatinin (ml/min)	97,37 \pm 30,53; 101,39 (14,34 – 150,35)	113 (100%)	≥ 90
eGFR Cystatin C (ml/min)	91,45 \pm 30,82; 98,28 (16,05 – 155,57)	68 (60,2%)	≥ 90
eGFR Kreatinin und Cysta- tin C (ml/min)	93,95 \pm 29,73; 97,81 (14,85 – 152,02)	68 (60,2%)	≥ 90
Proteinurie (mg/g Kreatinin)	214,83 \pm 435,72; 92,7 (39,6 – 2982,8)	87 (77%)	<100mg/g Kre- atinin

Albuminurie (mg/g Kreatinin)	125,80 ± 377,22; 17,43 (2,8 – 2395,6)	72 (63,7%)	<30mg/g Kreatinin
Hämaturie	95 (84,1%)		

Tabelle 3: Überblick über die Nierenfunktionsparameter mit Mittelwerten (\pm SD) und Median (Min-Max). Es werden die Anzahl der getesteten Patienten und die Referenzwerte der Nierenfunktionsparameter angezeigt. Die Hämaturie wurde mittels Urin Stix Untersuchung festgestellt, weshalb es hier nur positive oder negative Ergebnisse gab.

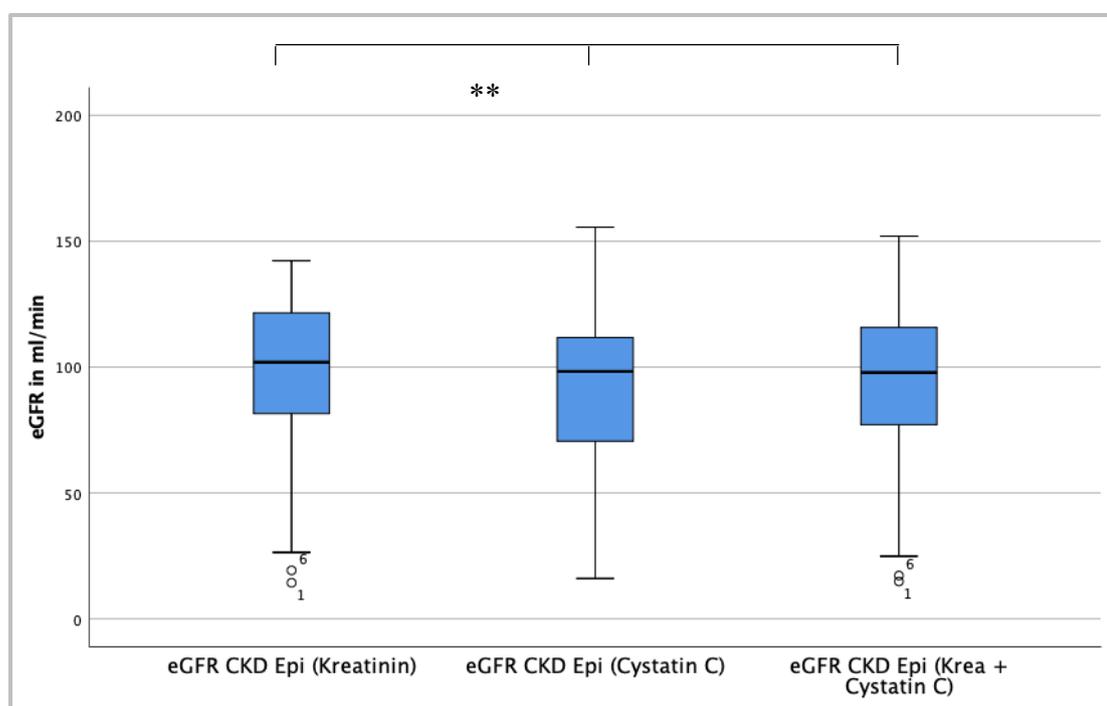


Abbildung 11: Graphische Darstellung der unterschiedlich berechneten eGFRs des Patientenkollektivs (jeweils mit Kreatinin, CystC und Kreatinin + CystC, immer in ml/min) (Anzahl Patienten: 68, 60% der Patienten, eingeschlossen wurden nur die Patienten, bei denen die eGFR mit Kreatinin und CystC berechnet wurde). Median eGFR Kreatinin von 60% der Patienten (Eingeschlossen sind nur Patienten, bei denen zum Kreatinin auch CystC bestimmt wurde): 101,98 (Min-Max: 14,34 – 142,25). Median eGFR CystC: 98,28 (Min-Max: 16,05-155,57). Median eGFR CystC + Kreatinin: 97,81 (Min-Max: 14,85-152).

In dieser Patientenkohorte veränderte sich die eGFR Kreatinin signifikant mit dem Alter. In einer linearen Regression ließ sich feststellen, dass die eGFR pro Jahr Alterszunahme um 1,8ml/min absinkt ($p < 0,001$). Das sind auf 10 Jahre gerechnet 18ml/min, also 8ml/min mehr als in der Normalbevölkerung (10ml/min in 10 Jahren)⁷³. Abbildung 12A stellt die Verteilung der eGFR Kreatinin in der Patientenkohorte in Bezug

auf das Alter dar. In Abbildung 12B wird die physiologische Abnahme der eGFR Kreatinin mit dem Alter von erwachsenen, gesunden Männern in den USA dargestellt. Im Vergleich mit Abbildung 12A wird erkennbar, dass die eGFR der Patientenkohorte im Vergleich zur gesunden Bevölkerung früher sinkt.

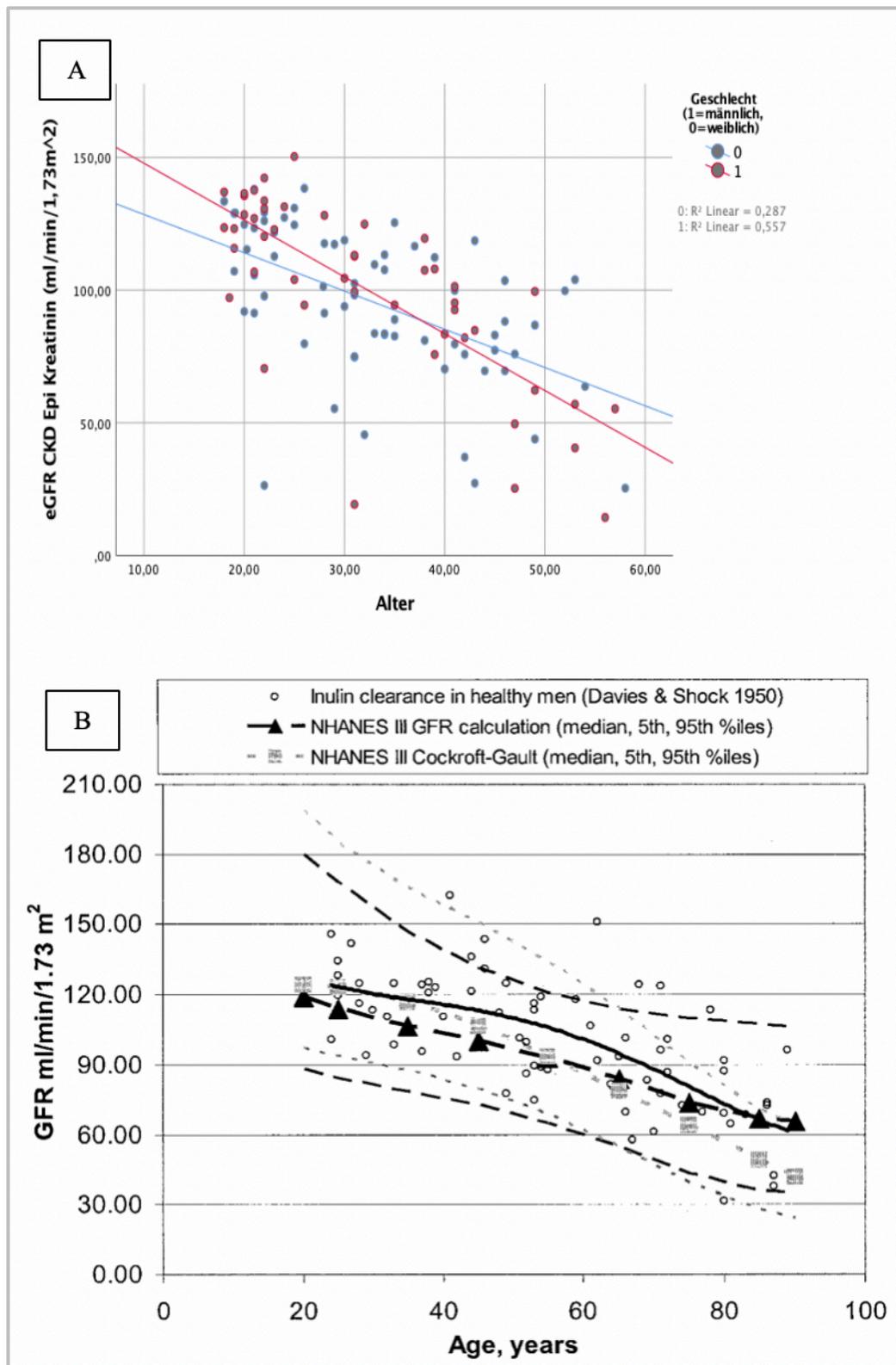


Abbildung 12 A: Veränderung der eGFR Kreatinin in der Patientenkohorte mit dem Alter. Die rote Linie zeigt den Verlauf der eGFR mit dem Alter bei Männern, die blaue Linie bei Frauen. Es zeigt sich ein Abfall der eGFR mit dem Alter, welcher bei Männern mit steigendem Alter etwas mehr zunimmt.

B: Darstellung der Veränderung der eGFR von gesunden, erwachsenen (>20 Jahre) Männern in den USA (NHANES III 1988-1994) mit dem Alter. Die eGFR wurde mittels MDRD Formel und Cockcroft-Gault Formel berechnet. Zusätzlich wird zum Vergleich die berechnete Inulin Clearance von gesunden, erwachsenen Männern von Davies&Shock dargestellt ^{119, 120}.

Unterschiede in der eGFR Kreatinin zwischen dem jeweiligen Mutationsstatus bestehen in diesem Patientenkollektiv nicht. Die Kohorte mit TSC1 Genmutation weist im Median eine eGFR Kreatinin von 114 ml/min (Min-Max: 19-142) auf und im Mittelwert 106 ml/min (\pm SD 32). Die eGFR Kreatinin der Patienten mit TSC2 Genmutation ist im Median: 104 ml/min (Min-Max: 55-150) und im Mittelwert 105 ml/min (\pm SD 24).

Im Patientenkollektiv wurden 87 (77%) der Patienten bei Erstvorstellung auf Proteinurie und 72 (63,7%) auf Albuminurie getestet. Eine Proteinurie liegt bei Werten >100 mg/g Kreatinin vor. Dies ist bei 40 (46% der 87 Patienten, 35% von 113 Patienten) der Patienten der Fall. Der Richtwert einer Albuminurie liegt bei >30mg/g Kreatinin, dies lässt sich bei 26 (36,6%) feststellen.

An Abbildung 13A und B ist zu erkennen, dass die Werte der Proteinurie und Albuminurie stark gestreut sind. Der Median der Proteinurie beträgt 93 mg/g Kreatinin (Min-Max: 40-2983), der Mittelwert 214 mg/g Kreatinin (\pm SD 435). Der Median der Albuminurie 17 mg/g Kreatinin (Min-Max: 3-2396) und der Mittelwert 126 mg/g Kreatinin (\pm SD 377).

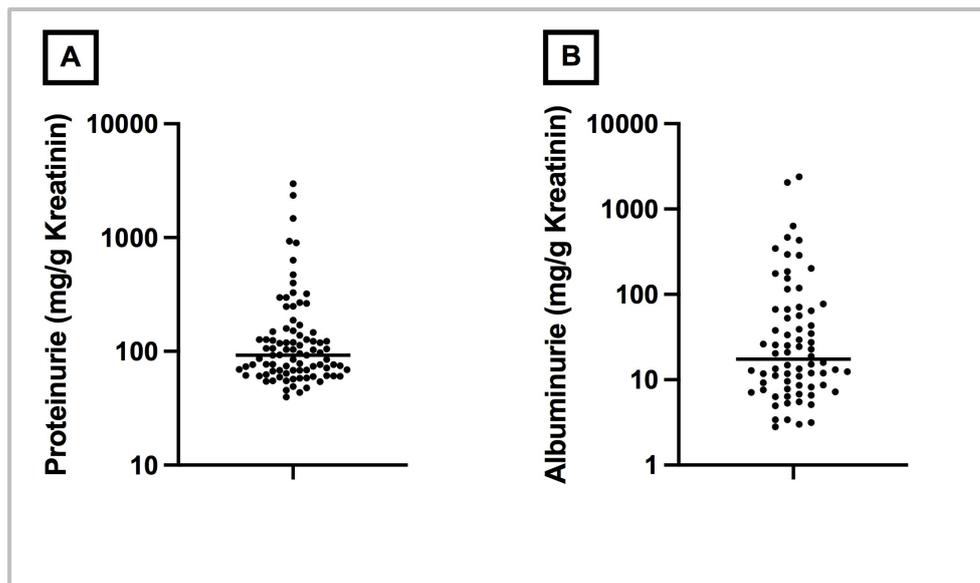


Abbildung 13 A: Verteilung der Proteinurie in der Patientenkohorte (n=87). Median 93mg/g Kreatinin (Min-Max: 40-2983), Mittelwert: 214mg/g Kreatinin \pm SD 435.
 B: Verteilung der Albuminurie in der Patientenkohorte (n=72). Median 17mg/g Kreatinin (Min-Max: 3-2396), Mittelwert: 126mg/g Kreatinin \pm SD 377. N=Patientenanzahl.

Es zeigt sich bei den Patienten mit einer vorhandenen Proteinurie eine im Vergleich zur Gruppe ohne Proteinurie leicht reduzierte eGFR Kreatinin. Der Mittelwert der eGFR Kreatinin der Kohorte mit einer pathologischen Proteinurie liegt bei 87ml/min \pm SD 40, der von der Kohorte ohne Proteinurie bei 99ml/min \pm SD 24 (siehe Abbildung 14A). Eine statistische Signifikanz, berechnet nach dem Mann-Whitney-U Test, zeigt sich nicht ($p=0,272$). Zudem ließ sich keine Korrelation zwischen eGFR Kreatinin und Proteinurie anhand des Tests nach Spearman nachweisen (Korrelationskoeffizient: 0,175, $p=0,105$).

Diese Tendenz lässt sich auch bei der Untersuchung auf Albuminurie feststellen. Die Patienten mit einer tatsächlichen Albuminurie zeigen eine leicht reduzierte eGFR Kreatinin. Der Mittelwert der eGFR Kreatinin der Kohorte mit einer Albuminurie liegt bei 82ml/min (\pm SD 43), der Mittelwert der negativ auf Albuminurie untersuchten Patienten liegt bei 98ml/min (\pm SD 27), siehe Abbildung 14B. Auch hier zeigt sich keine statistische Bestätigung ($p=0,143$) und keine Korrelation zwischen Albuminurie und eGFR Kreatinin (Korrelation nach Spearman: Korrelationskoeffizient: 0,177, $p=0,137$).

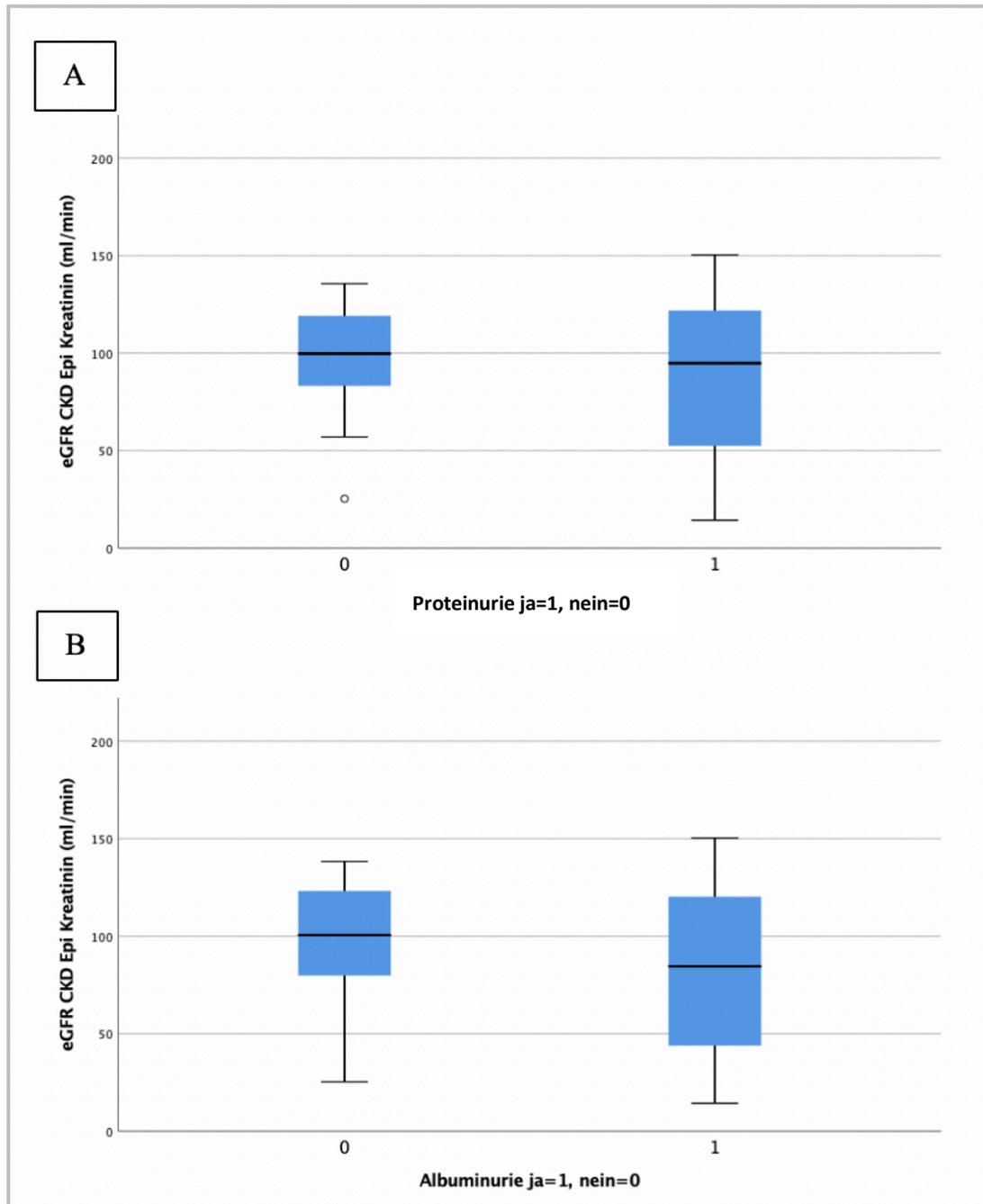


Abbildung 14: A: Vergleich der Verteilung der eGFR Kreatinin in den Gruppen mit (>100mg/g Kreatinin, Patientenanzahl: 40) und ohne Proteinurie: <100mg/g Kreatinin, n=47). Es lässt sich eine, im Median erniedrigte eGFR Kreatinin bei vorhandener Proteinurie nachweisen. Statistische Tests können dies nicht bestätigen: Mann-Whitney-U Test: $p=0,272$.

B: Vergleich der Verteilung der eGFR Kreatinin in den Gruppen mit (>30mg/g Kreatinin, Patientenanzahl: 26) und ohne Albuminurie: <30mg/g Kreatinin, n=46). Es lässt sich eine, im Median erniedrigte eGFR Kreatinin bei vorhandener Albuminurie (>30mg/g Kreatinin) nachweisen. Statistische Tests können dies nicht bestätigen: Mann-Whitney-U Test: $p=0,143$

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse deskriptiv zusammengefasst.

Untersuchung	eGFR Kreatinin (ml/min/)		Patienten Anzahl
	Mittelwert \pm SD	Median (Min - Max)	
Proteinurie ja	87 \pm 40	95 (14–150)	40
Proteinurie nein	99 \pm 24	100 (25-136)	47
Albuminurie ja	82 \pm 43	85 (14 – 150)	26
Albuminurie nein	98 \pm 27	101 (25 - 138)	46

Tabelle 4: Deskriptive Beschreibung der eGFR Kreatinin mittels Median (Min-Max) und Mittelwerte \pm SD in den Kohorten Proteinurie ja/nein und Albuminurie ja/nein und die Patientenzahl in den untersuchten Kohorten

Bei Erstvorstellung wurden 95 (84,1%) der Patienten auf Hämaturie mittels Urinstix getestet. Davon wurden 29 (30,5%) positiv getestet. Es konnte retrospektiv nicht festgestellt werden, ob die Hämaturie durch andere Ursache wie Menstruation bei Frauen verursacht wurde.

Im Anhang findet sich unter Tabelle 29 im Kapitel 9.1 eine Übersicht aller nierenfunktionsbestimmenden Laborparameter mit Referenzwerte und Anzahl der getesteten Patienten.

3.1.2 CKD Stadien nach KDIGO

Die chronische Niereninsuffizienz wird wie oben beschrieben nach Stadien von KDIGO eingeteilt⁸². In dieser Patientenkohorte zeigt sich, dass 87% der Patienten eine eGFR über 60ml/min (Stadium 1 und 2) haben. Nur ein geringer Anteil der Patienten dieser Kohorte hat eine deutlich reduzierte eGFR Kreatinin. Dies ist in Abbildung 15 dargestellt.

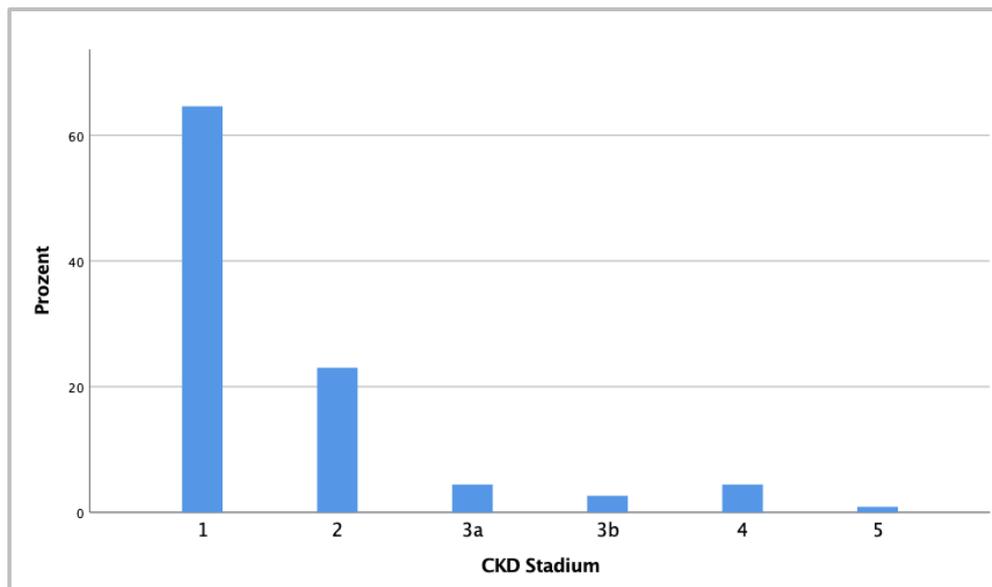


Abbildung 15: Verteilung der Patientenkohorte in CKD Stadien nach eGFR Kreatinin (Stadium 1: ≥ 90 ml/min, Stadium 2: 60-89ml/min, Stadium 3a: 45-59ml/min, Stadium 3b: 30-44ml/min, Stadium 4: 15-29ml/min, Stadium 5: < 15 ml/min)

Tabelle 5 zeigt das prognostische Risiko einer CKD anhand der GFR und der Albuminurie analog zu den KDIGO-Stadien. Hier wird ebenfalls ersichtlich, dass der größte Teil dieser Patientenkohorte sich in einem Stadium mit einem geringen Risiko für eine CKD befindet. In Tabelle 5 werden jedoch nur 72 Patienten berücksichtigt, da nur bei diesen das Albumin bestimmt wurde.

		Albuminuriestadium (mg/g Kreatinin)			Gesamt
		1 <30	2 30-300	3 >300	
GFR Kategorie (ml/min/1,73m ²)					
G1	≥90	28	13	0	41
G2	60-89	15	2	0	17
G3a	45-59	1	2	2	5
G3b	30-44	0	2	1	3
G4	15-29	2	1	2	5
G5	<15	0	0	1	1
Gesamt		46	20	6	72

Tabelle 5: Anzahl der Patienten in den einzelnen CKD Stadien dargestellt anhand der Risikostratifikation. Grün: normal oder leicht erhöhtes Risiko, gelb: moderat erhöhtes Risiko, orange: moderat bis stark erhöhtes Risiko, rot: stark erhöhtes Risiko. Prognostisches Risiko einer CKD, berechnet durch die eGFR Kreatinin-Stadien und Albuminurie-Stadien.

In der Kohorte befinden sich nur drei Patienten ohne chronische Niereninsuffizienz. Diese haben weder nachweisbare AML (bzw. <1cm im Durchmesser) in der radiologischen Bildgebung, noch eine eGFR Kreatinin <90ml/min oder eine pathologische Proteinurie (>100mg/g Kreatinin). Alle anderen Patienten haben entweder strukturelle oder funktionelle Veränderungen der Niere, sodass diese der KDIGO Definition der chronischen Niereninsuffizienz entsprechen.

3.1.3 Radiologische Befunde der AML

Bei 86 Patienten konnten radiologische Befunde der Niere ausgewertet und klassifiziert werden. Davon wiesen 76 Patienten Angiomyolipome ≥1cm auf. Die Angiomyolipome wurden analog zu Zonnenberg et al. eingeteilt⁷⁴. Ein theoretisch blutungsgefährdetes Stadium der Angiomyolipome lag bei 56 Patienten (74% von 76 Patienten) vor (ab Stadium 3).

Es ließ sich beobachten, dass in höheren Stadien, also bei einer stärkeren Durchsetzung der Niere mit AML, die mittlere eGFR Kreatinin niedriger war. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied der eGFR Kreatinin zwischen den AML-Stadien ($p=0,048$), sowie eine signifikante Abnahme der eGFR Kreatinin mit Erhöhung des AML-Stadiums ($p=0,002$) festgestellt. In Abbildung 16 ist der Unterschied zwischen den Stadien graphisch dargestellt und Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Anzahl der Patienten und die eGFR Kreatinin der AML Stadien. Mit Zunahme der Angiomyolipomlast kam es in diesem Patientenkollektiv zu einer Abnahme der eGFR Kreatinin. Erst im Stadium 6 (Niere ist komplett mit AML durchsetzt bzw. nicht mehr von umliegendem Gewebe abzugrenzen) ließ sich feststellen, dass die eGFR Kreatinin im Mittel und Median pathologische Werte ($<90\text{ml/min/1,73m}^2$) annahm. In allen anderen Stadien war die eGFR Kreatinin nicht pathologisch.

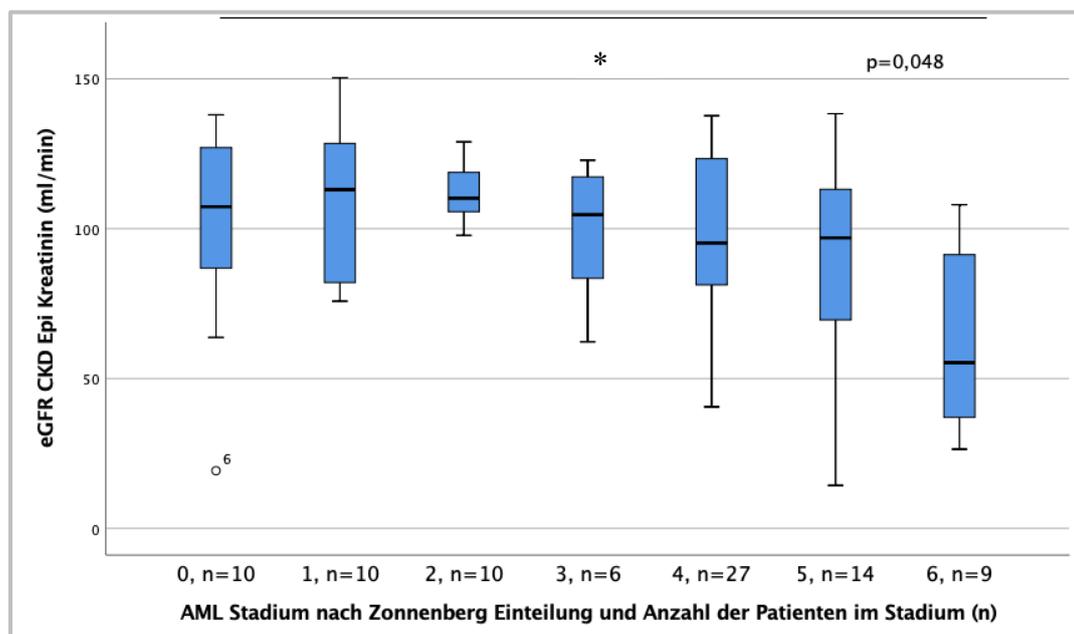


Abbildung 16: Verteilung der eGFR Kreatinin über die Stadieneinteilung (nach Zonnenberg et al.) der AML. Ein Kruskal Wallis Test bestätigt signifikant den Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,048$). Mit Zunahme der Angiomyolipomlast kam es in diesem Patientenkollektiv zu einer Abnahme der eGFR Kreatinin. Bei Stadium 6 (Niere ist komplett mit AML durchsetzt bzw. nicht mehr von umliegendem Gewebe abzugrenzen) ließ sich feststellen, dass die eGFR Kreatinin im Median pathologische Werte ($<90\text{ml/min/1,73m}^2$) annahm.

eGFR Kreatinin (ml/min)			
Stadium nach Zonnenberg et al.	Mittelwert ± SD	Median (Min - Max)	Patienten An- zahl
0 = None detected	99±37	107 (19-138)	10
1	107±26	113 (76-150)	10
2	112±7	110 (98-128)	10
3	99±23	105 (62-123)	6
4	96±27	95 (41-138)	27
5	86±38	97 (14-138)	14
6	63±31	55 (26-108)	9

Tabelle 6: Mittelwert (\pm SD) und Median (Min-Max) der eGFR Kreatinin (ml/min) in den verschiedenen Stadien der AML nach Zonnenberg et al. und Anzahl der Patienten. Es ließ sich feststellen, je geringer die AML Last, desto höher war die mittlere bzw. mediane eGFR Kreatinin. Bei Stadium 6 (Niere ist komplett mit AML durchsetzt bzw. nicht mehr von umliegendem Gewebe abzugrenzen) ließ sich feststellen, dass die eGFR Kreatinin im Mittel und Median pathologische Werte ($<90\text{ml/min/1,73m}^2$) annahm.

Die Verteilung der Proteinurie (quantitativ gemessen) über die AML Stadien nach Zonnenberg et al. wurde ebenfalls untersucht. Dafür konnten 68 Patienten eingeschlossen werden. Eine pathologische Proteinurie liegt ab Werten $>100\text{mg/g}$ Kreatinin vor. Die Patienten mit einer stärkeren Durchsetzung der Niere mit AML (also einem höherem AML Stadium) wiesen eine höhere Proteinurie auf, siehe Abbildung 17. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Stadien ($p<0,001$). Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Anzahl der Patienten in den Stadien und deren Proteinurie. Ab Stadium 4 zeigt sich sowohl beim Mittelwert, als auch beim Median eine pathologische Proteinurie. Es wurde zusätzlich die Anzahl der Patienten mit mTORi Einnahme untersucht. Insgesamt nahmen 22 Patienten, bei denen eine Proteinurie und das AML Stadium bestimmt wurde, einen mTORi ein. Dabei wurde festgestellt, dass die Patienten mit einem höheren AML Score öfter einen mTORi

einnahmen. Im Stadium fünf (67%) und sechs (63%) haben jeweils über 60 Prozent der Patienten einen mTOR-Inhibitor bekommen.

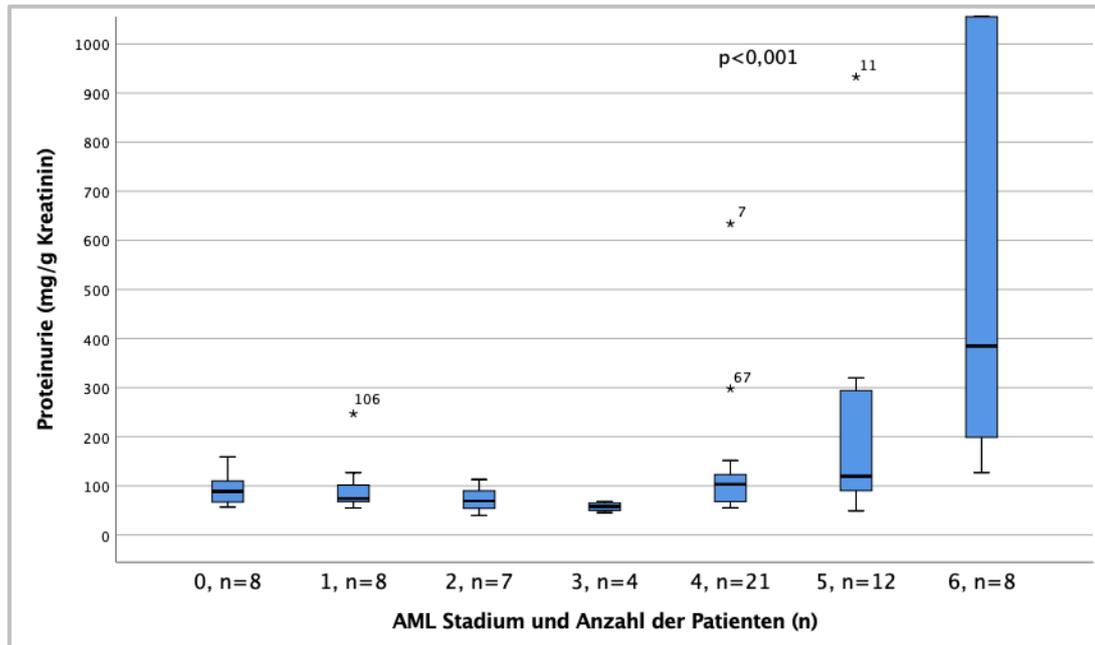


Abbildung 17: Darstellung der Verteilung der Proteinurie über die AML Stadien nach Zonnenberg et al. (0= none detected) und Anzahl der Patienten. Ein Kruskal Wallis Test bestätigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,001$).

Proteinurie (mg/g Kreatinin)

Stadium nach Zonnenberg et al.	Mittelwert \pm SD	Median (Min - Max)	Patienten Anzahl	mTORi Einnahme* no. (%)
0 = None detected	93 \pm 35	89 (57-159)	8	0
1	99 \pm 64	74 (55-247)	8	0
2	73 \pm 27	69 (40-113)	7	0

3	57±7	57 (46-68)	4	1 (25)
4	127±128	103 (55-634)	21	8 (38)
5	444±835	120 (49-2983)	12	8 (67)
6	752±792	385 (127-2352)	8	5 (63)

Tabelle 7: Mittelwert (\pm SD) und Median (Min-Max) der Proteinurie (mg/g Kreatinin) in den verschiedenen Stadien der AML nach Sonnenberg et al. und Anzahl der Patienten. Eine pathologische Proteinurie liegt ab Werten >100 mg/g Kreatinin vor. Zusätzlich wird die Patientenzahl mit mTORi Einnahme, Proteinurie Testung und AML Stadium Bestimmung dargestellt. * Die Prozentzahl bezieht sich auf die Patientenanzahl im AML Stadium. Die Prozentzahl wurde teilweise gerundet.

Die gleichen Untersuchungen wurden mit der quantitativ ermittelten Albuminurie durchgeführt. Dafür konnten 57 Patienten eingeschlossen werden. Eine Albuminurie liegt ab Werten >30 mg/g Kreatinin vor. Auch hier zeigten sich die Werte der Albuminurie im Mittelwert und Median im pathologisch erhöhten Bereich von >30 mg/g Kreatinin bei Patienten mit einem höheren AML Stadium (ab Stadium 4), siehe Tabelle 8 und Abbildung 18. Es konnte ein signifikanter Unterschied der Albuminurie zwischen den Stadien festgestellt werden ($p=0,002$). Im Stadium 6 sind die Werte der Albuminurie jedoch stark gestreut (Median: 260mg/g Kreatinin mit Min-Max: 13-2052). Das bedeutet, dass auch bei einer stark mit AML durchsetzten Niere noch normale Albuminuriewerte auftreten können. Bei der Proteinurie ließ sich dies nicht nachweisen. Es nahmen 20 Patienten, die auf Albuminurie und AML getestet wurden, einen mTOR-Inhibitor ein. Auch hier zeigt sich, dass Patienten mit höherem AML Stadium und höheren, teils pathologischen Albuminurie Werten öfter einen mTORi bekommen haben.

Eine Proteinurie und Albuminurie kann auch als Nebenwirkung unter Therapie mit mTOR-Inhibitoren auftreten (siehe Einleitung). Bei Betrachtung der Daten im Langzeitverlauf wird darauf noch eingegangen (siehe unten, Kapitel 3.2.2.2).

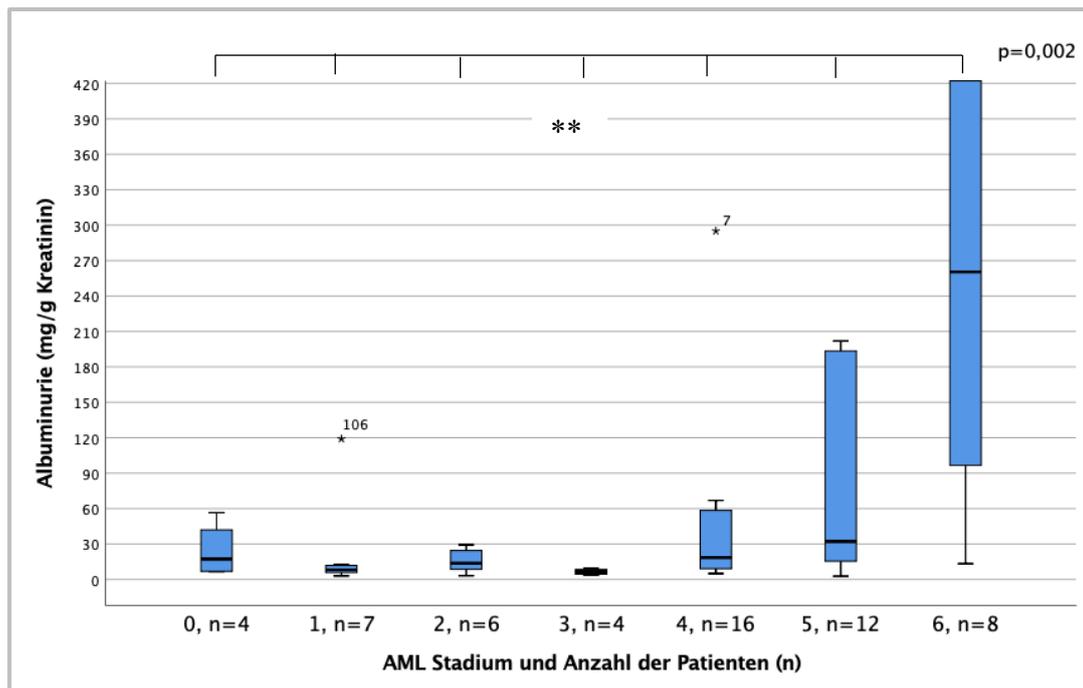


Abbildung 18: Darstellung der Verteilung der Albuminurie über die AML Stadien nach Zonnenberg et al. und Anzahl der Patienten. Ein Kruskal Wallis Test bestätigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,002$).

Albuminurie (mg/g Kreatinin)				
Stadium nach Zonnenberg et al.	Mittelwert ± SD	Median (Min - Max)	Patienten An- zahl	mTORi Ein- nahme* no. (%)
0 = None detected	24±24	17 (6-57)	4	0
1	24±42	8 (3-119)	7	0
2	16±10	14 (3-29)	6	0
3	6±3	7 (3-9)	4	1 (25)
4	45±71	18 (5-295)	16	6 (38)
5	301±683	32 (3-2395)	12	8 (67)
6	459±665	260 (13-2052)	8	5 (63)

Tabelle 8: Mittelwert (±SD) und Median (Min-Max) der Albuminurie (mg/g Kreatinin) in den verschiedenen Stadien der AML nach Zonnenberg et al. und Anzahl der Patienten. Eine pathologische Albuminurie liegt ab Werten >30mg/g Kreatinin vor. Zusätzlich wird die Patientenzahl mit mTORi Einnahme, Albuminurie Testung und AML Stadium Bestimmung dargestellt. * Die Prozentzahl bezieht sich auf die Patientenanzahl im AML Stadium. Die Prozentzahl wurde teilweise gerundet.

3.1.4 Therapeutische Interventionen bei AML

Bei den Therapiemöglichkeiten der AML werden in diesem Patientenkollektiv drei Verfahren unterschieden. Möglich sind Operation, Embolisation und die Einnahme eines mTOR-Inhibitors. Zudem gibt es active surveillance. Teilweise kamen mehrere Therapien gemeinsam zum Einsatz. Bei 67 Patienten erfolgte active surveillance. 46 Patienten haben im Jahr der Erstvorstellung oder bereits in der Vorgeschichte eine oder mehr Therapien erhalten. Davon wurde 27 Mal ein mTOR- Inhibitor neu begonnen, 21 Mal eine Operation und 8 Mal eine Embolisation durchgeführt. Teilweise haben

Patienten zwei oder mehr Therapieformen erhalten. Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Anzahl der Therapien der Kohorte:

Therapie	Anzahl ja (%)	Anzahl nein (%)	Insgesamt (%)
mTOR - Inhibitor	27 (24)	86 (76)	113 (100)
Operation	21 (19)	92 (81)	113 (100)
Embolisation	8 (7)	105 (93)	113 (100)
active surveillance	67 (60)	46 (40)	113 (100)

Tabelle 9: Überblick über die Anzahl der Therapien bestehend aus mTORi-Einnahme, Operation, Embolisation und active surveillance.

Von den 46 Patienten, die nicht nur mit active surveillance behandelt wurden, brauchten 37 nur eine der Therapien, welche 19 Mal der mTOR-Inhibitor war, 15 Mal die Operation und 3 Mal die Embolisation. Acht Patienten erhielten zwei Therapiearten und ein Patient erhielt alle drei Therapien. Wenn zwei Varianten parallel genutzt wurden, war die Kombination aus mTOR-Inhibitor mit Operation häufiger als die anderen beiden Varianten.

Es zeigt sich, dass mit zunehmender Anzahl von Therapien eine statistisch signifikante Abnahme der eGFR Kreatinin eintritt. Dies ist in Abbildung 19 dargestellt. Allerdings ist die Patientenzahl und insbesondere in der Gruppe mit 3 Interventionen sehr gering.

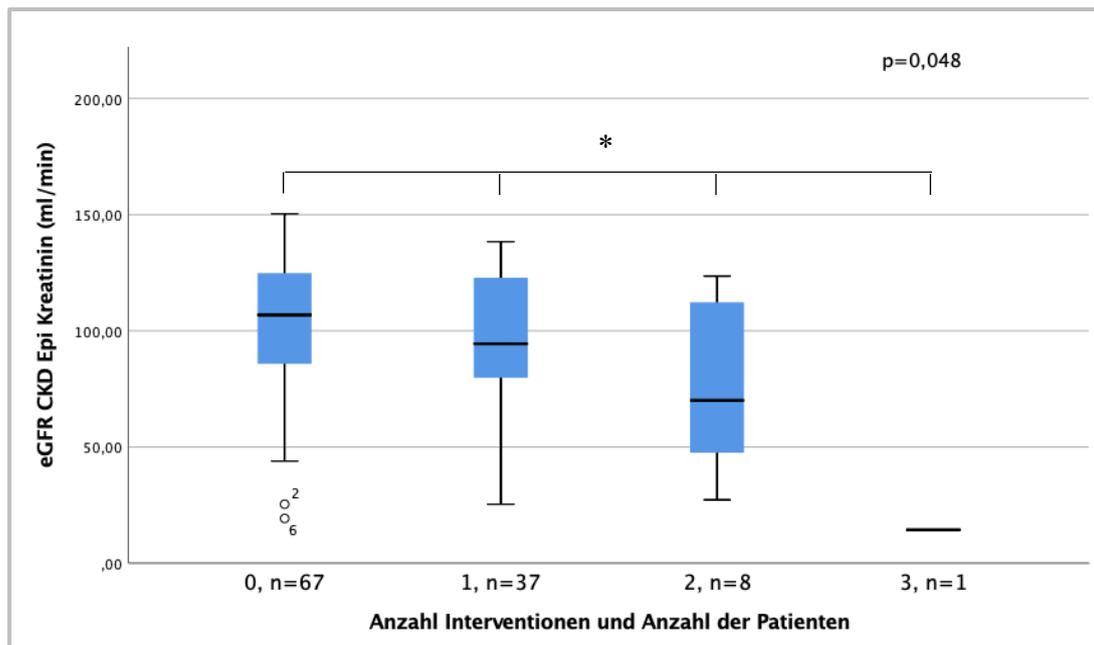


Abbildung 19: eGFR Kreatinin und Anzahl der Therapiemöglichkeiten: Bei Zunahme der Anzahl der Therapien nimmt die eGFR ab. 0=keine Therapie, 1= Eine Therapie (Operation, mTORi oder Embolisation), 2= Zwei Therapien, 3=Drei Therapien; n= Anzahl der Patienten. Ein Kruskal- Wallis Test zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,048).

Vergleicht man die Patienten mit Operation, Embolisation und mTORi Therapie jeweils mit Patienten ohne aktive Therapie, zeigt sich für die Gruppe der Patienten, die eine Embolisation erhalten haben eine signifikant schlechtere eGFR Kreatinin und für die Operation eine tendenziell schlechtere eGFR Kreatinin (siehe Abbildung 20A und B). In der Gruppe der Patienten, die mittels mTOR-Inhibitor behandelt wurden, zeigte sich nur eine minimal reduzierte eGFR Kreatinin im Vergleich zur unbehandelten Gruppe (bzw. active surveillance Gruppe). Der Median der Kohorte ohne Einnahme eines mTOR-Inhibitors ist 104ml/min, der Median der Gruppe mit Einnahme eines mTOR-Inhibitors liegt ebenfalls im Normbereich mit 95 ml/min. In Abbildung 20C wird dies graphisch deutlich. Der Unterschied zwischen der eGFR Kreatinin der Gruppen ist nicht signifikant. In Tabelle 10 findet sich die Zusammenfassung der deskriptiven Parameter.

Von den 46 Patienten, die eine aktive Therapie (Operation, Embolisation, mTORi-Einnahme) bekamen, wurde bei 40 das AML Stadium radiologisch bestimmt. Von diesen befanden sich 37 in einem AML- Stadium ≥ 3 .

Ein weiteres Ereignis, das die Nierenfunktion beeinflussen kann ist eine akute Blutung eines Angiomyolipoms. In der Patientenkohorte trat bei 14 Patienten eine Blutung auf. Die Patienten mit einer Blutung wiesen, bis auf einen, alle ein AML-Stadium >3 auf. Die Gruppe der Patienten mit Blutung wies im Vergleich zu der Gruppe ohne Blutung eine signifikant schlechtere Nierenfunktion auf ($p=0,008$). Abbildung 20D stellt dies dar.

Therapie	eGFR Kreatinin (ml/min)		p-Wert
	Kohorte „nein“	Kohorte „ja“	
	Anzahl Median (Min-Max)	Anzahl Median (Min-Max)	
mTORi	86 104 (19 – 150)	27 95 (14 – 138)	0,233
Operation	92 104 (19 – 150)	21 83(14 – 133)	0,071
Embolisation	105 104 (19 – 150)	8 70 (14 – 138)	0,031

Tabelle 10: Überblick über die deskriptiven Parameter bezüglich der Veränderungen der eGFR Kreatinin durch die verschiedenen Therapien und p-Werte (Berechnet durch Mann-Whitney U Test).

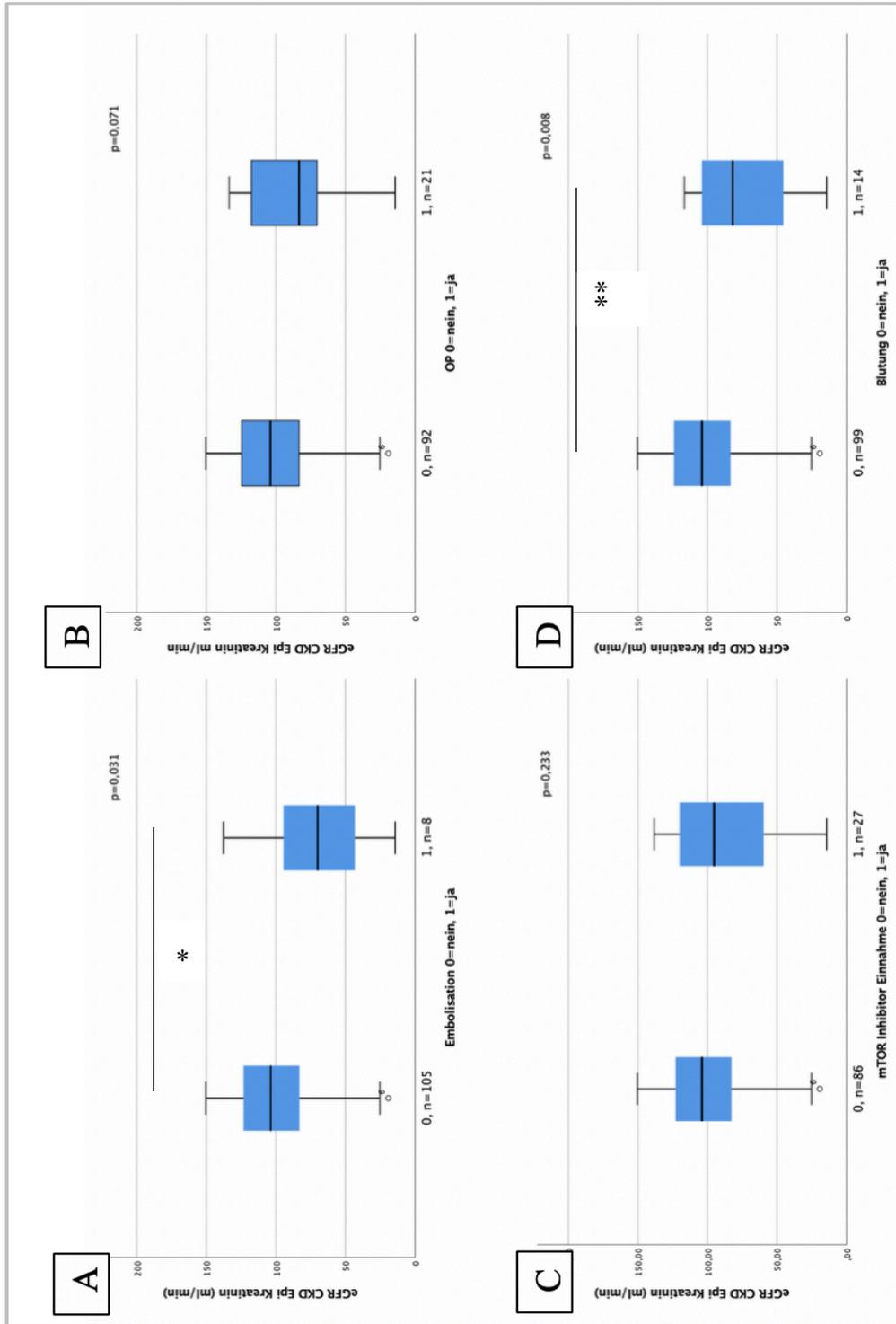


Abbildung 20: A: Vergleich der Kohorten Embolisation ja/nein in Bezug auf eGFR Kreatinin. Es zeigte sich eine signifikant schlechtere eGFR Kreatinin in der Kohorte mit erfolgter Embolisation, $p=0,031$.

B: Vergleich Kohorten Operation ja/nein in Bezug auf eGFR Kreatinin. Hier zeigt sich nur ein schwach signifikanter Unterschied: $p=0,071$.

C: Vergleich Kohorte mit und ohne mTORi Einnahme in Bezug auf eGFR Kreatinin. Die Verteilung der eGFR Kreatinin über die beiden Kohorten unterscheidet sich nicht signifikant, $p=0,233$.

D: Vergleich Kohorte mit und ohne Blutung bezüglich eGFR Kreatinin. Die Verteilung der eGFR Kreatinin über die Kohorten unterscheidet sich signifikant, $p=0,008$.

n= Anzahl der Patienten in der jeweiligen Kohorte

Im Anschluss an die Blutung folgte meist eine Therapie in Form von Operation oder Embolisation. In Tabelle 11 sind die Ereigniskombinationen zusammengefasst, die bei den Patienten bei Erstvorstellung vorlagen. Der zeitliche Zusammenhang war retrospektiv jedoch nicht eindeutig feststellbar. Von den 14 Patienten mit Blutung folgte bei 11 eine Therapie.

Ereigniskombination:	Anzahl (%)
Blutung und Operation	4 (3,5%)
Blutung und Embolisation	5 (4,4%)
Operation und Embolisation	1 (0,9%)
Blutung + Embolisation + Operation	1 (0,9%)

Tabelle 11: Kombination von Blutung und Intervention (Operation und/oder Embolisation).

Die Kombination aus Blutung und einer bzw. zwei Therapien (Operation, Embolisation) wies in dieser Patientenkohorte ebenfalls eine signifikant schlechtere Nierenfunktion auf ($p=0,008$). Dies wird in Abbildung 21 deutlich. Je mehr Ereignisse eintraten, desto niedriger war die eGFR Kreatinin.

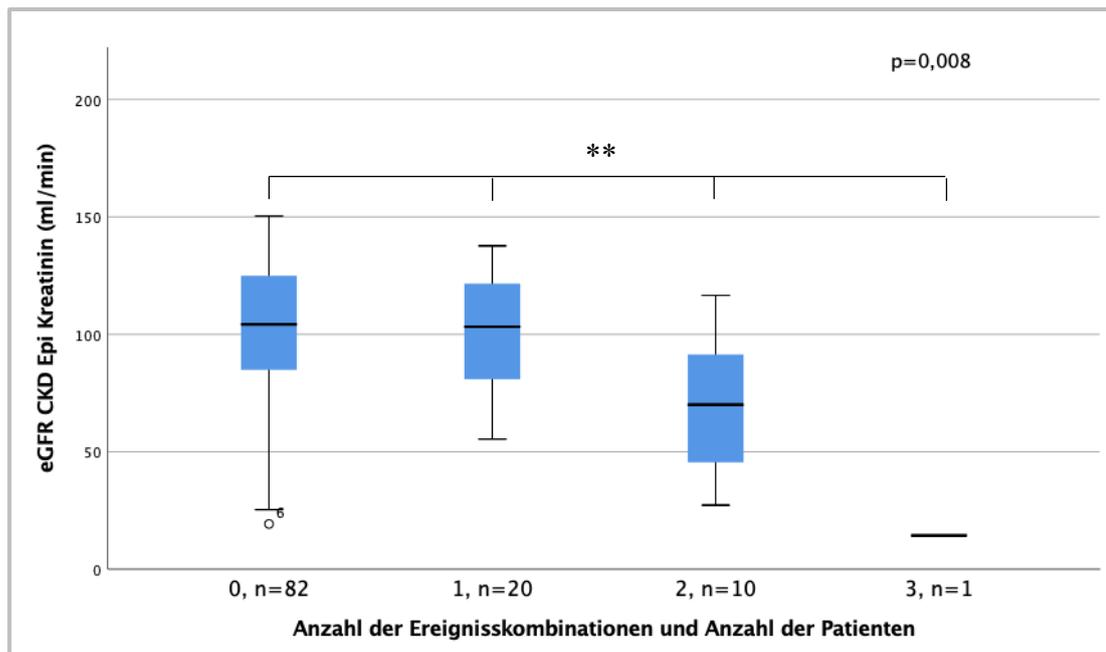


Abbildung 21: Anzahl der Ereigniskombinationen in Bezug auf eGFR Kreatinin. Ereignisse sind entweder Blutung, Operation oder Embolisation. Diese treten alleine oder in Kombination auf. Die Verteilung der eGFR Kreatinin über die Gruppen ist signifikant unterschiedlich (Kruskal-Wallis Test: $p=0,008$), das heißt, bei Zunahme der Ereignisse nimmt die eGFR Kreatinin ab. 0=kein Ereignis, 1=ein Ereignis, 2=zwei Ereignisse, 3=drei Ereignisse; n=Anzahl der Patienten.

3.1.5 Weitere Laborparameter

Es wurden weitere Laborparameter zur Beurteilung der renalen Sekundärkomplikationen sowie der Nebenwirkungen unter mTOR-Inhibitor bestimmt. Dazu zählen das intakte Parathormon und das Phosphat. Die Untersuchungen des LDL-Cholesterins und des Phosphats hatten zum Ziel herauszufinden, ob sich diese mit Einnahme eines mTOR-Inhibitors veränderten. Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Parameter.

	Mittelwert \pm SD; Median (Min – Max)	Anzahl n (%)	Referenzbereich
iPTH (pg/ml)	82,15 \pm 107,615; 51,25 (0 – 666,0)	40 (35,4%)	15-65pg/ml

Phosphat (mg/dl)	3,322 ± 0,622; 3,2 (1,8-5,2)	67 (59,3%)	2,5- 4,8mg/dl
LDL (mg/dl)	103,71 ± 28,063; 100 (65 – 168)	21 (18,6%)	<160mg/dl

Tabelle 12: Überblick über weitere erhobene Laborparameter und deren Referenzbereich. n= Anzahl der Patienten, dabei bezeichnet dies die Anzahl der Patienten bei denen die Werte erhoben wurden. Die Prozentangabe bezieht sich auf die gesamte Patientenkohorte mit 113 Patienten.

Von den 40 Patienten, bei denen das iPTH untersucht wurde, hatten 16 (40%) einen erhöhten Wert über 65pg/ml. Das Diagramm (Abbildung 22) zeigt, dass sich mit Verschlechterung der eGFR Kreatinin, also mit Verschlechterung der Nierenfunktion, das intakte Parathormon anstieg, auch bis über den Referenzbereich von 15-65pg/ml. Die Veränderung des iPTHs mit der eGFR Kreatinin ist signifikant ($p=0,005$). Eine Korrelation nach Spearman ist ebenfalls signifikant auf dem 0,01 Niveau, Korrelationskoeffizient 0,506**.

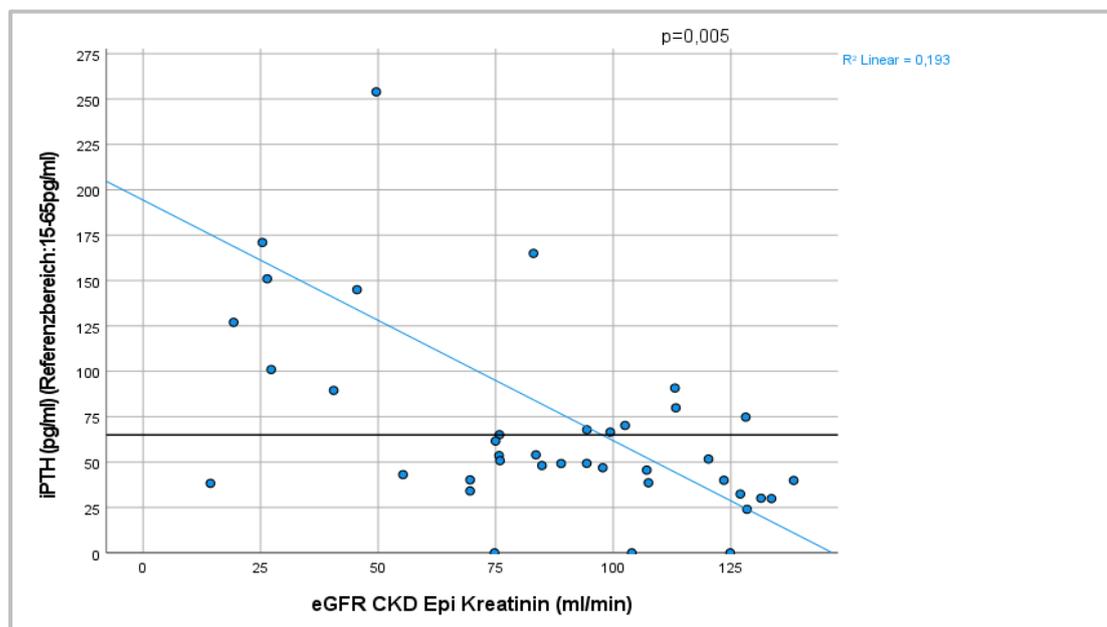


Abbildung 22: Veränderung des iPTHs mit Veränderung der eGFR Kreatinin. Lineare Regression $F=9,078$, $p=0,005$, Anzahl der Patienten=40. Es wird ersichtlich, dass das Parathormon signifikant mit Abnahme der eGFR Kreatinin steigt.

Bei 67 Patienten wurde das Phosphat untersucht, davon hatten 62 (92,5%) einen normalen, vier (6%) einen erniedrigten und einer (1,5%) einen erhöhten Wert. Auf Abbildung 23 ist zu erkennen, dass das Phosphat in keinem linearen Zusammenhang mit der eGFR Kreatinin stand.

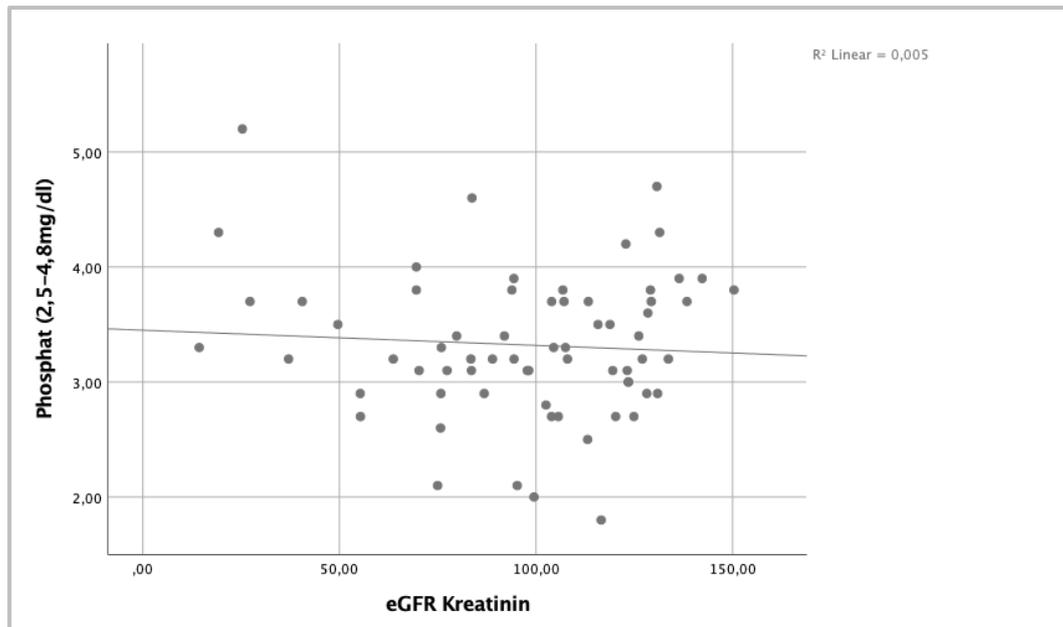


Abbildung 23: Veränderung des Phosphats mit Veränderung der eGFR Kreatinin, $p=0,584$. Es lässt sich kein linearer Zusammenhang darstellen.

Das LDL-Cholesterin wurde nur bei 21 Patienten untersucht. Davon weist ein (4,8% der getesteten Kohorte von 21 Patienten) Patient einen pathologischen Wert über 160mg/dl auf.

3.1.6 mTOR-Inhibitor Einnahme und Nebenwirkungen

Die Einnahme eines mTOR-Inhibitors verursacht Nebenwirkungen, unter anderem kann es zu einer Proteinurie, zu einer Erhöhung des Gesamt-Cholesterins und zu einer Hypophosphatämie kommen^{88, 121}. Außerdem kann es zu einer arteriellen Hypertonie kommen⁹⁶.

3.1.6.1 Proteinurie und Albuminurie

Bei Erstvorstellung wurden insgesamt 87 Patienten auf Proteinurie und 72 Patienten auf eine Albuminurie mittels quantitativer Bestimmung untersucht. Gleichzeitig sind

in der Patientenkohorte 27 Patienten, die einen mTORi bekommen. Von diesen wurden 22 auf Proteinurie und 20 auf Albuminurie getestet. Eine Proteinurie liegt ab Werten $>100\text{mg/g}$ Kreatinin und eine Albuminurie ab Werten $>30\text{mg/g}$ Kreatinin vor.

	mTORi ja	mTORi nein	
	Anzahl (=n)	Anzahl (=n)	
Untersuchung	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	p-Wert
Proteinurie	n=22	n=65	0,010
(mg/g Kreatinin)	123 (54 – 2983)	77 (40 – 1471)	
Albuminurie	n=20	n=52	0,003
(mg/g Kreatinin)	54 (6 – 2396)	13 (3 – 465)	

Tabelle 13: Vergleich des Medians (Min-Max) von Albuminurie und Proteinurie der Gruppen mit und ohne mTORi Einnahme. Die Unterschiede sind signifikant ($p=0,010$ und $p=0,003$).

Tabelle 13 zeigt, dass in dieser Patientenkohorte die Nebenwirkung einer Proteinurie erkennbar wird. Der Median der Proteinurie der Gruppe mit Medikamenteneinnahme liegt bei 123mg/g Kreatinin. Der Median der Gruppe ohne mTORi Einnahme liegt bei 77mg/g Kreatinin. Der Unterschied ist signifikant ($p=0,010$). Von den 22 Patienten, die auf Proteinurie untersucht wurden und einen mTORi bekommen, haben 16 Patienten eine Proteinurie ($>100\text{mg/g}$ Kreatinin). Auch bei der Untersuchung auf Albuminurie fällt der Unterschied zwischen den Kategorien mTORi Einnahme ja/nein auf und ist ebenfalls signifikant ($p=0,003$). Hier haben 12 Patienten eine erhöhte Albuminausscheidung im Urin ($>30\text{mg/g}$ Kreatinin). Im Kapitel 3.2.2 Auswirkungen auf eGFR Kreatinin und Proteinurie wird die weitere Entwicklung der Proteinurie unter mTORi Einnahme im Langzeitverlauf beschrieben.

3.1.6.2 LDL-Cholesterin

Bei der Untersuchung des LDL-Cholesterins in Bezug auf die Einnahme eines mTOR-Inhibitors fällt auf, dass die Medikamentenkohorte erhöhte LDL Werte aufwies.

Tabelle 14 und Abbildung 24 geben einen Überblick. Jedoch hat nur ein Patient ein pathologisch erhöhtes LDL-Cholesterin ($>160\text{mg/dl}$).

	mTORi ja	mTORi nein
	Anzahl (=n)	Anzahl (=n)
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD
Laborparameter	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)
LDL-Cholesterin (mg/dl)	n= 8 112 \pm 22 111 (85 – 139)	n=13 98 \pm 31 84 (65 – 168)

Tabelle 14: Anzahl der Patienten die auf LDL-Cholesterin untersucht wurden und Verteilung dieser über die Gruppen mTORi Einnahme ja/nein bezüglich Mittelwert (MW) \pm SD und Median (Min-Max)

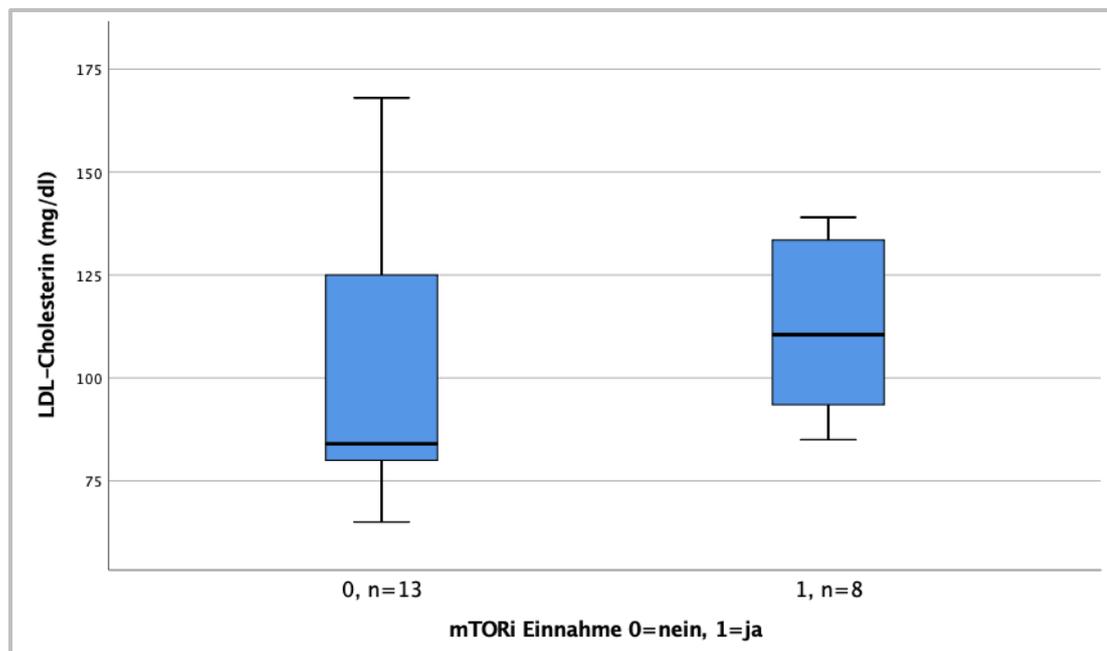


Abbildung 24: Verteilung des LDL-Cholesterins über die Kohorten mTORi-Einnahme ja/nein. Das LDL-Cholesterin ist ab einem Wert von $>160\text{mg/dl}$ außerhalb des vorgegebenen Referenzwerts.

Es muss berücksichtigt werden, dass die Anzahl von 21 getesteten Patienten in Bezug auf die Größe der Kohorte sehr gering war und somit nicht aussagekräftig. Die

Veränderung des LDL-Cholesterins unter mTORi Einnahme wurde ebenfalls im Langzeitverlauf betrachtet und wird in Kapitel 3.2.4 Nebenwirkungen der mTORi beschrieben.

3.1.6.3 Phosphat

Das Phosphat wurde in der Patientenkohorte mit dem Ziel untersucht, festzustellen ob es durch mTORi Einnahme zu einer Hypophosphatämie kommt. Dies lässt sich bei Erstvorstellung nicht feststellen ($p=0,453$). Abbildung 25 verdeutlicht dies. Die Veränderungen im Langzeitverlauf sind in Kapitel 3.2.4 Nebenwirkungen der mTORi beschrieben.

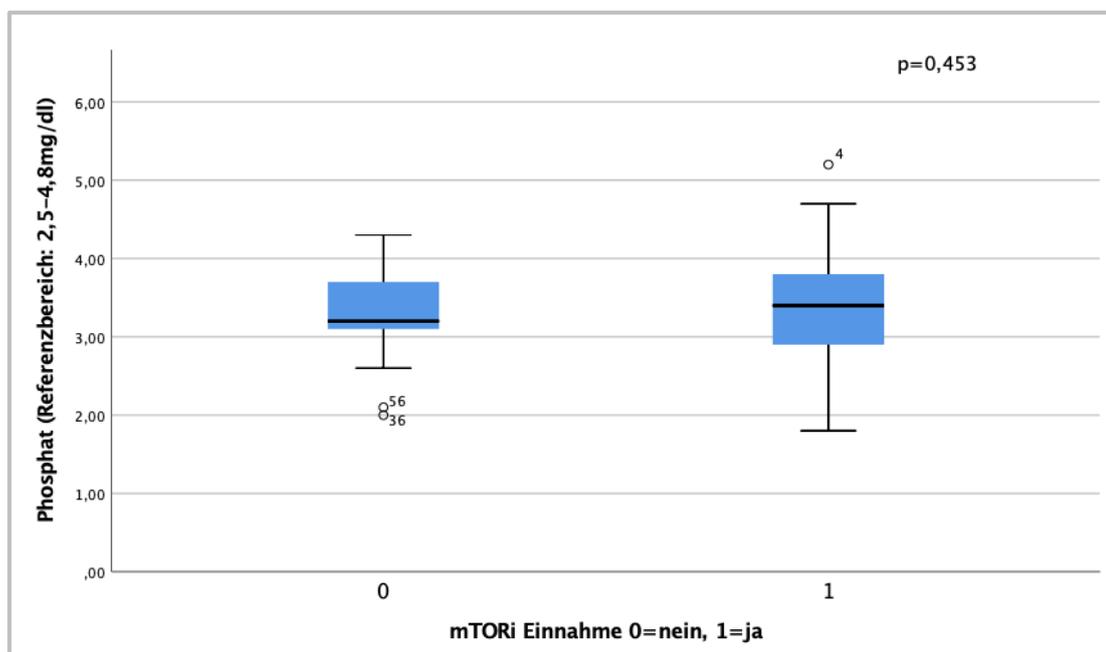


Abbildung 25: Verteilung des Phosphats über die Kohorten mTORi Einnahme ja/nein. Es lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen ($p=0,453$).

3.1.6.4 Antihypertensiva

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit arterieller Hypertonie wurde retrospektiv erhoben, wie viele Patienten Antihypertensiva erhielten. Insgesamt nahmen 22 Patienten (20%) der Kohorte eine antihypertensive Medikation ein, die entweder aus einem β -Blocker, Diuretikum oder ACE-Hemmer/AT1 Blocker oder einer Kombination dieser Medikamente bestand. Von den 22 Patienten nahmen 7 einen β -Blocker oder

Diuretikum, 6 Patienten einen ACE-Hemmer/AT1 Blocker und neun Patienten eine Kombination aus den beiden ein. Somit nahmen insgesamt 15 von 22 Patienten (68%) einen ACE-Hemmer/AT1 Blocker ein. Acht von den 22 Patienten (36%) mit antihypertensiver Medikation nahmen einen mTORi ein. Die mittlere eGFR Kreatinin der 22 Patienten mit Antihypertensiva Einnahme lag bei 73,81ml/min (SD±36,24), Median: 76,6 (Min-Max: 14,34-142,25). Die mittlere eGFR der 91 Patienten ohne Antihypertensiva Einnahme lag bei 103,06ml/min (SD±25,8), Median: 106,83 (Min-Max: 25,32-150,35).

3.2 Nierenfunktion im Langzeitverlauf

Im Langzeitverlauf konnten 68 Patienten beobachtet werden, die sich über das erste Jahr hinaus wiederholt vorgestellt haben. Der Verlauf erstreckt sich über Beobachtungszeiträume von einem Jahr bis zu mehreren Jahren, abhängig davon wie häufig die Patienten vorstellig waren. Im Mittel konnten die Patienten 2,89 Jahre (SD: 2,47) nachverfolgt werden, Median: 2,07 Jahre (Min-Max: 0,09-10,72 Jahre). Die ersten Daten wurden 2003 erhoben, die letzten 2017. Die Vorstellungen der Patienten in der TSC Sprechstunde erfolgten nach klinischer Notwendigkeit sowie Compliance. Daher sind die erhobenen Daten sehr heterogen. Es erfolgte die Analyse der Nierenfunktionsparameter im Langzeitverlauf aus den retrospektiv erhobenen Daten.

3.2.1 Deskriptive Beschreibung der Parameter

Insgesamt wurden 68 Patienten im Langzeitverlauf untersucht, davon sind 31 (46%) männlichen und 37 (54%) weiblichen Geschlechts. Das Alter reicht von 18-57 Jahre, im Median sind es 33,35 Jahre. 35 (51%) Patienten hatten eine Anzahl von 2-5 Vorstellungsterminen, 25 (37%) eine Anzahl von 6-10 und acht (12%) Patienten sind über 10 Mal in der Ambulanz vorstellig gewesen. Dabei war die Anzahl und Frequenz der Vorstellungen an die klinische Situation angepasst und von der Compliance der Patienten abhängig, sodass die Vorstellungen zwischen mehrmals im Monat zu jährlich variierten. Bei jeder Vorstellung wurde bei jedem Patienten die eGFR CKD EPI mittels Kreatinin berechnet. Abbildung 26 gibt einen Überblick über den Ausgangswert und Verlauf der eGFR Kreatinin zu den verschiedenen Vorstellungsterminen.

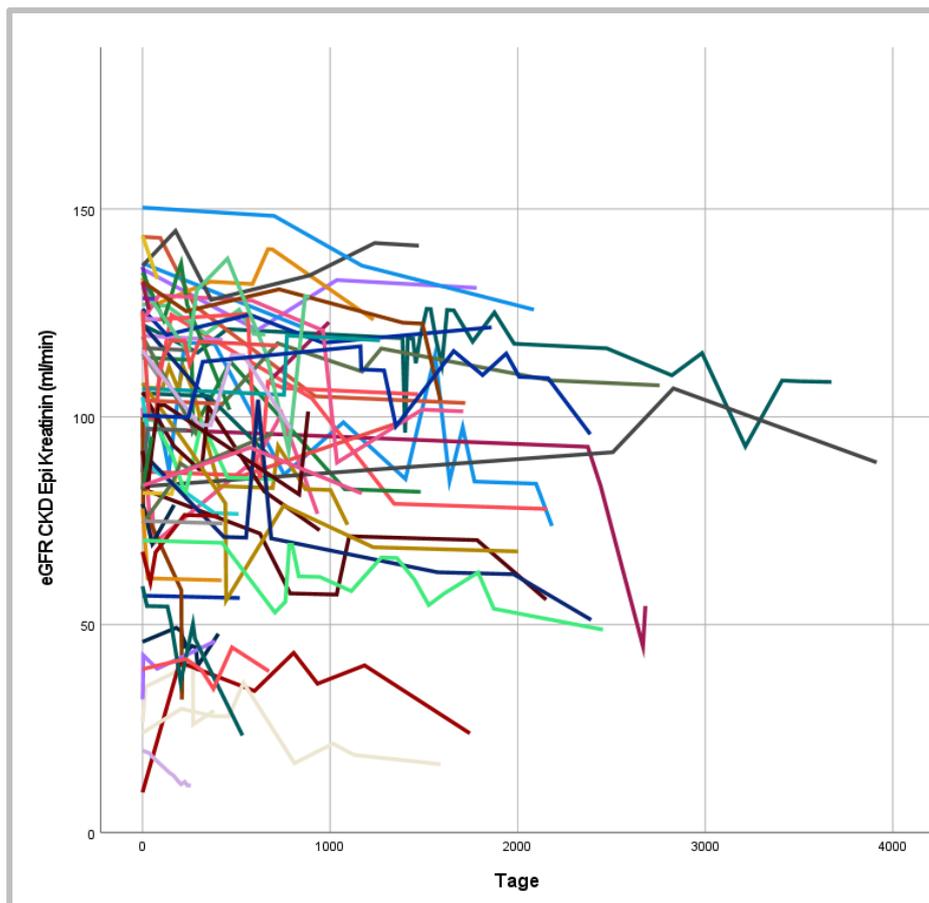


Abbildung 26: Verlauf der eGFR Kreatinin (ml/min) über die Vorstellungszeit der 68 Patienten. Die Vorstellungen variierten von mehrmals im Monat bis jährlich, da die Anzahl und Frequenz der Vorstellungen an die klinische Situation angepasst und abhängig von der Compliance der Patienten war. Jede farbige Linie stellt den Verlauf eines Patienten dar.

3.2.1.1 Therapien und Ereignisse

Von den 68 Patienten, die im Langzeitverlauf untersucht wurden, nahmen 35 (52%) eine medikamentöse Therapie mittels mTORi ein. Davon hatten vier (6%) Patienten von Beginn an eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren und 31 (46%) haben diese im Verlauf verschrieben bekommen (siehe Tabelle 16). Die mittlere eGFR Kreatinin aller Patienten durchgehend ohne mTORi Einnahme (33 Patienten, 48%) liegt im Langzeitverlauf bei $99\text{ml/min} \pm 28$. Bei Patienten mit mTORi Therapie liegt sie bei $88\text{ml/min} \pm 34$ (35 Patienten). Abbildung 27 verdeutlicht dies graphisch.

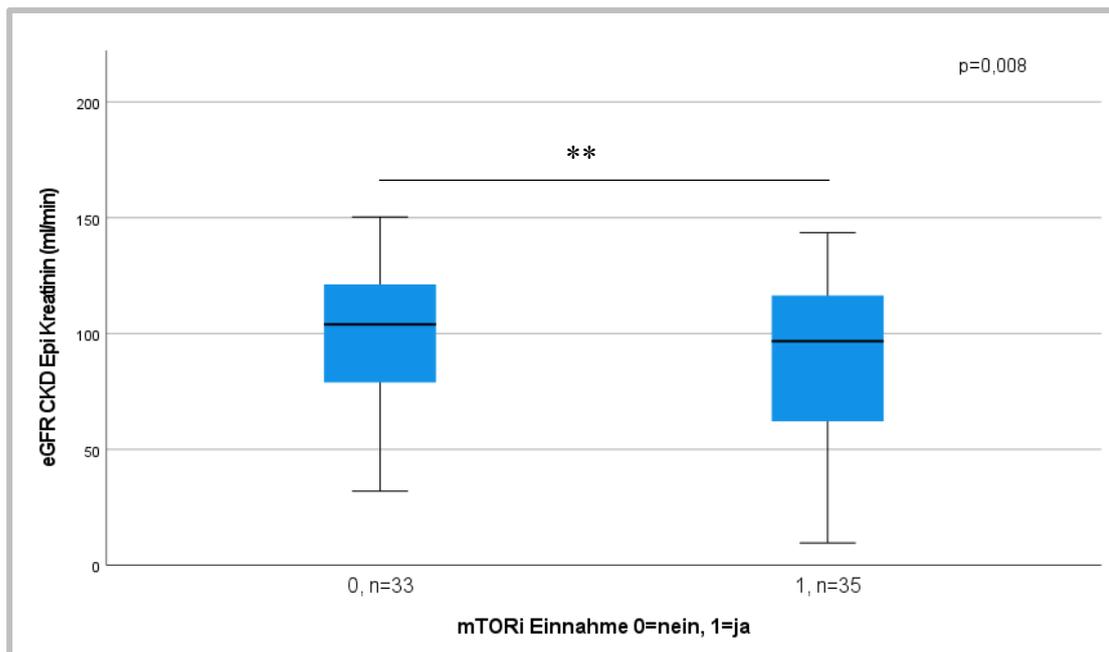


Abbildung 27: Verteilung der eGFR Kreatinin im Langzeitverlauf über die Gruppen mTORi Einnahme nein/ja. Es ließ sich ein signifikanter Unterschied der eGFR Kreatinin zwischen den Gruppen ermitteln ($p=0,008$). n= Anzahl der Patienten.

Die Patienten mit mTORi Einnahme hatten bis auf eine Ausnahme alle ein AML Stadium ≥ 3 , weshalb hier active surveillance als Therapiemaßnahme nicht empfohlen wurde (siehe Einleitung) und nur in Einzelfällen erfolgte. In der Patientengruppe mit mTORi Einnahme sind im Vergleich zu der ohne mTORi mehr Interventionen nötig gewesen und mehr Blutungen aufgetreten (siehe Tabelle 15). Die Interventionen bzw. Blutungen fanden teilweise vor Erstvorstellung in unserer Ambulanz statt (siehe Tabelle 16). Unter mTORi Therapie traten während des Beobachtungszeitraums keine AML Blutungen auf. Während der Beobachtung im Langzeitverlauf hatten zwei Patienten aus unserer Ambulanz eine akute Blutung. Diese wurde einmal mit Embolisation und einmal mittels Operation gestillt. Beide Patienten hatten zuvor keinen mTORi eingenommen. Im Verlauf wurde bei dem einen Patienten ein mTOR-Inhibitor verschrieben. Die eGFR blieb bei beiden Patienten stabil. Abbildung 28 stellt graphisch den Unterschied der eGFR Kreatinin zwischen den Gruppen ohne Blutung, mit Blutung vor oder bei Erstvorstellung und Blutung im Verlauf dar.

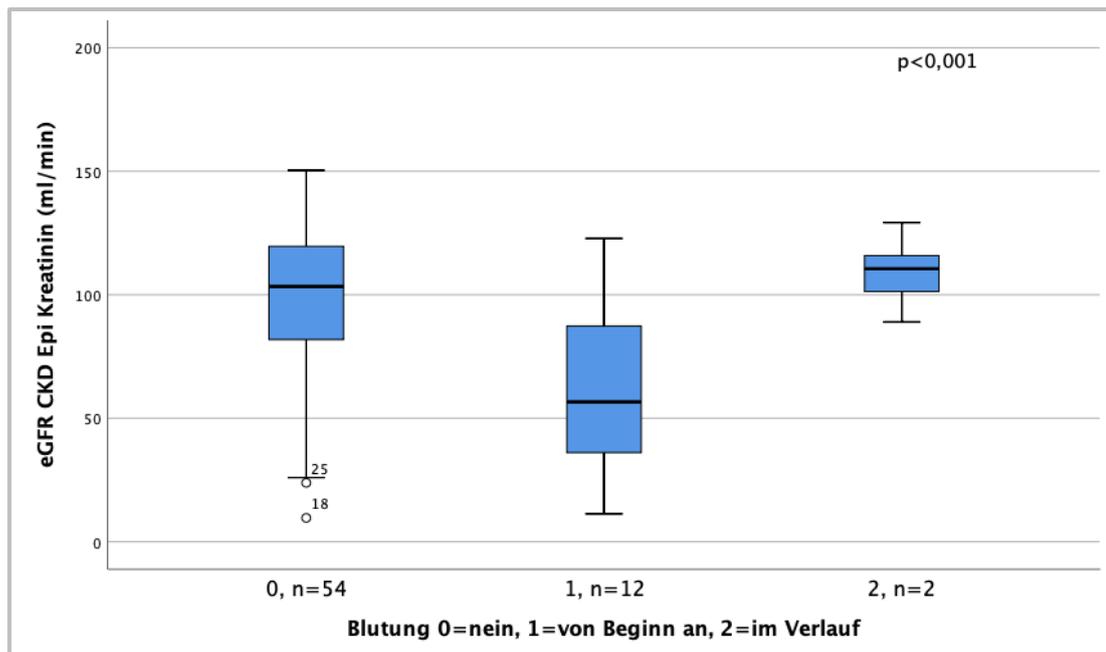


Abbildung 28: Verteilung der eGFR Kreatinin über die Gruppen Blutung: „keine Blutung“, „von Beginn an= bei Erstvorstellung in TSC Ambulanz“ und „im Verlauf“ und Anzahl der Patienten in den Gruppen. Bei 14 Patienten trat eine Blutung auf. 12 von diesen traten schon vor oder bei Erstvorstellung auf (siehe Tabelle 17). Auch hier besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung der eGFR Kreatinin über die drei Gruppen ($p < 0,001$). n= Anzahl der Patienten.

In der Patientenkohorte dieser Studie wiesen die Patienten mit mTORi Einnahme eine schlechtere Nierenfunktion auf, da teils im Vorfeld schon Ereignisse (Blutungen) und das Nierenparenchym-schädigende Interventionen eingetreten sind oder die Patienten älter waren. Bei diesen Patienten wurde dann, wenn sie die Voraussetzungen erfüllten (siehe Einleitung), im Verlauf in der Ambulanz ein mTOR-Inhibitor verschrieben, um das weitere Wachstum der AML und somit zusätzliche Interventionen zu verhindern. Den genauen Einfluss der Therapien und AML-Stadien auf die Nierenfunktion (eGFR Kreatinin und Proteinurie) wird in Kapitel 3.2.2 weiter unten erläutert.

Intervention/Ereignis	mTORi Einnahme ja / mTORi Einnahme nein	
	Anzahl Interventionen bzw. Ereignisse	
Blutung	10	4
Operation	11	6
Embolisation	7	3

Tabelle 15: Anzahl der Interventionen und Blutungen in den Gruppen mTORi Einnahme ja/nein. Der zeitliche Verlauf wird nicht berücksichtigt.

Die Anzahl und das zeitliche Auftreten der Interventionen bzw. Ereignisse sind in Tabelle 16 aufgelistet:

Zeitliche Einordnung	mTORi Einnahme / Operation / Embolisation / Blutung			
	Anzahl Patienten			
Seit oder vor Erstvorstellung	4 (6%)	10 (15%)	6 (9%)	12 (18%)
Im Verlauf	31 (46%)	7 (10%)	4 (6%)	2 (3%)
Nie	33 (48%)	51 (75%)	58 (85%)	54 (79%)

Tabelle 16: Zeitliche Einordnung und Anzahl der Ereignisse und Interventionen der Patienten im Langzeitverlauf

Von den 68 Patienten, die im Langzeitverlauf beobachtet wurden haben insgesamt 17 Patienten eine Operation als Therapiemaßnahme erhalten (siehe Tabelle 16). Abbildung 29 gibt einen Überblick über die mittlere eGFR Kreatinin in den Gruppen Operation ja/nein. Es besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung der eGFR Kreatinin über die beiden Gruppen ($p < 0,001$).

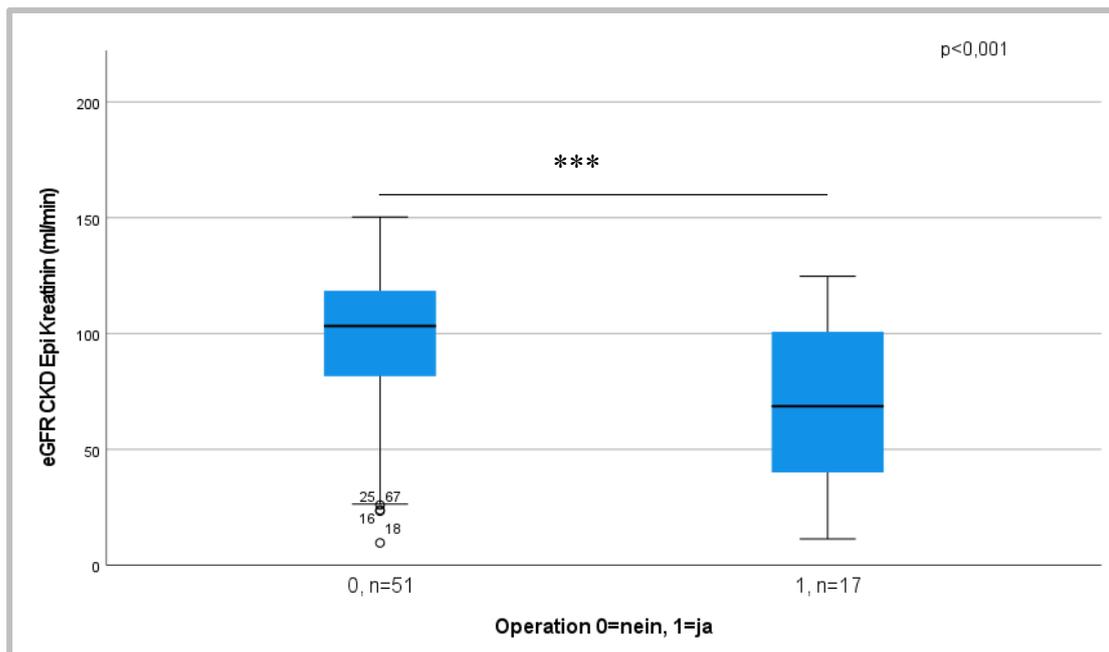


Abbildung 29: Verteilung der eGFR Kreatinin über die Gruppen Operation ja/nein und Anzahl (n) der Patienten in den Gruppen. Es ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der eGFR feststellen ($p < 0,001$).

Bei insgesamt 10 Patienten wurde eine Embolisation durchgeführt (siehe Tabelle 16 und Abbildung 30). Es besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung der eGFR Kreatinin über die Gruppen ($p < 0,001$).

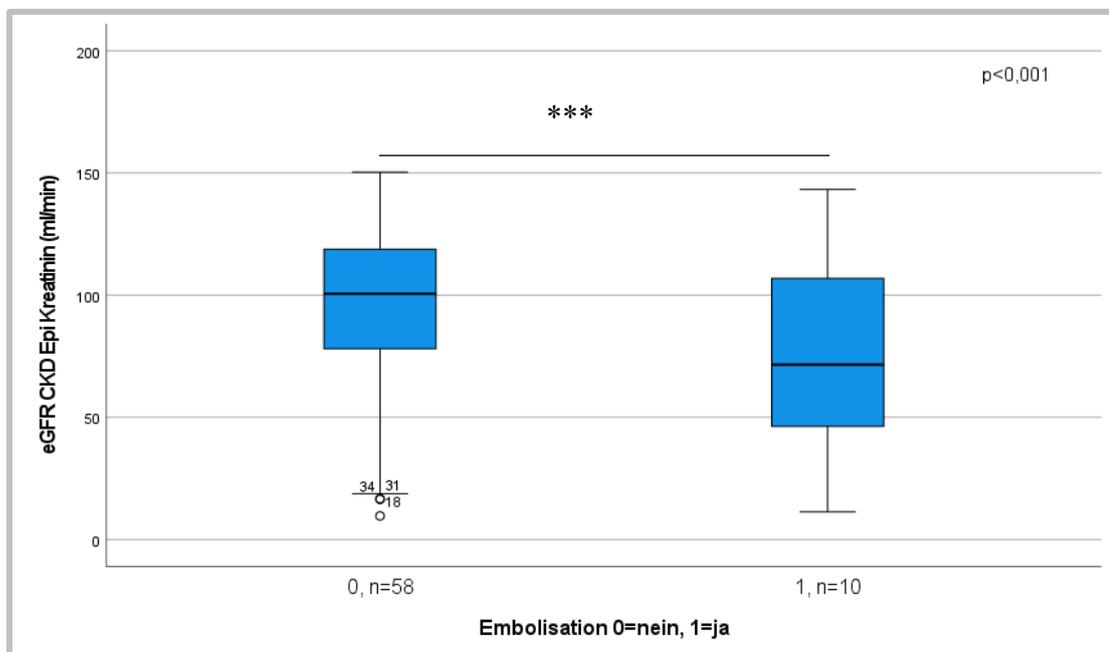


Abbildung 30: Verteilung der eGFR Kreatinin über die Gruppen Embolisation ja/nein und Anzahl (n) der Patienten in den Gruppen. Es ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der eGFR ($p < 0,001$) feststellen.

Es ließ sich feststellen, dass die mittlere eGFR Kreatinin bei den Patienten, bei denen schon vor Vorstellung in der Ambulanz Interventionen nötig waren, bzw. Blutungen auftraten, erniedrigt war (siehe Tabelle 17). Weitere statistische Berechnungen finden sich weiter unten in Kapitel 3.2.2.

Intervention/Ereignis	eGFR Kreatinin (ml/min)		n
	Mittelwert \pm SD	Median (Min-Max)	
Keine mTORi Einnahme	99 \pm 28	104 (32-150)	33
mTORi Einnahme	88 \pm 34	97 (10-144)	35
Keine Operation	97 \pm 29	103 (10-150)	51
Operation	66 \pm 36	69 (11-125)	17
Keine Embolisation	94 \pm 31	99 (10-150)	58
Embolisation	72 \pm 36	72 (11-143)	10
Keine Blutung	99 \pm 28	103 (10-150)	54
Blutung	68 \pm 35	70 (11-123)	14

Tabelle 17: Deskriptive Beschreibung eGFR Kreatinin, abhängig von Interventionen und Ereignisse im Langzeitverlauf mittels Mittelwert und Median. n=Anzahl der Patienten in den einzelnen Kohorten.

3.2.1.2 Proteinurie und Albuminurie

Bei 61 Patienten (90%) wurde der Urin regelmäßig auf Proteinurie getestet. 33 (54% der 61 getesteten Patienten, 49% insgesamt) entwickelten im Verlauf eine Proteinurie (>100mg/g Kreatinin). Da die Entwicklung einer Proteinurie auch als Nebenwirkung einer mTORi Einnahme auftreten kann, wurde untersucht, wie viele auf Proteinurie positiv getestete Patienten einen mTORi einnahmen. Die Gruppe mit mTOR-Inhibitor Einnahme umfasste in der Kohorte des Langzeitverlaufs insgesamt 35 Patienten (51%), in der 30 auf Proteinurie getestet wurden und 23 (77% der 30 getesteten Personen) eine Proteinurie aufwiesen. In der Gruppe ohne mTOR-Inhibitor Einnahme befanden sich 33 (49%) Patienten, von denen 31 Patienten bezüglich Proteinurie

untersucht wurden. Hier haben 10 Patienten (32% der 31 getesteten Personen) eine Proteinurie entwickelt.

Im Langzeitverlauf wurden 58 Patienten (85%) auf Albuminurie getestet, davon zeigten 28 Patienten (48% der 58 Patienten) eine erhöhte Albuminurie (>30mg/g Kreatinin). Da insgesamt seltener und unregelmäßiger auf Albuminurie als auf Proteinurie getestet wurde, und somit weniger Werte vorhanden sind, wurde die Albuminurie in weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt.

3.2.1.3 Angiomyolipome

Im Langzeitverlauf konnte bei 59 Patienten eine radiologische Diagnostik der Nieren ausgewertet werden. Es wurde nur die Angiomyolipomlast im Rahmen der Erstvorstellung ausgewertet. Die AML wurden nach der Klassifikation analog zur Veröffentlichung von Zonnenberg et al. in sechs Gruppen unterteilt⁷⁴ (siehe Einleitung/Methodik).

Bei den Patienten, die bei Erstvorstellung in einem AML Stadium ≥ 3 waren (43 Patienten, 73%) ließ sich eine dezente Abnahme der eGFR Kreatinin über die weitere Untersuchungszeit in der Ambulanz feststellen. Dafür wurde das Delta der eGFR über die Vorstellungszeit (=Tage) ermittelt. Der Median lag bei -0,0067ml/min/Tage, MW bei -0,007ml/min/Tag. Von den 43 Patienten nahmen 32 (74% von 43 Patienten) einen mTORi ein. Der Median der Deltaberechnung eGFR Kreatinin/Zeit (=Tage) der Gruppe mit mTORi Einnahme lag bei -0,00535ml/min/Tag und der der Gruppe ohne mTORi bei -0,0074ml/min/Tage.

In der Gruppe mit AML Stadien <3 bei Erstvorstellung (16 Patienten, 27%) ließ sich ebenfalls eine dezente Abnahme der eGFR Kreatinin in der Deltaberechnung feststellen. Der Median lag bei -0,0075ml/min/Tage, Mittelwert bei -0,024ml/min/Tage. Hier nahm nur ein Patient einen mTORi ein (AML Stadium 2). Bei diesem ließ sich eine Abnahme der eGFR Kreatinin über die Vorstellungszeit feststellen.

In weiteren Kapiteln wird genauer auf den Einfluss des AML Stadiums und der mTORi Einnahme auf die eGFR Kreatinin eingegangen (siehe unten).

3.2.1.4 Weitere Laborparameter

Im Langzeitverlauf wurden weiterhin regelmäßig Laborparameter gemessen, um die Nierenfunktion zu quantifizieren und eventuelle Nebenwirkungen der Therapie mit mTORi zu erfassen. Tabelle 18 gibt einen Überblick über die Parameter und die Anzahl der Patienten und der pathologischen Werte. Auf die Parameter iPTH, Phosphat und LDL-Cholesterin wird in weiteren Kapiteln genauer eingegangen (siehe unten). Retrospektiv war die Ursache der Hämaturie nicht eindeutig feststellbar, weshalb diese nicht weiter zur Quantifizierung der Nierenfunktion berücksichtigt wurde.

Parameter	Anzahl Patienten	Anzahl positiv/pathologischer Werte	Referenzbereich
Hämaturie	64 (94%)	33 (52%)	0-+
iPTH	36 (53%)	14 (39%)	15-65pg/ml
Phosphat	57 (84%)	9 (16%)	2,5-4,8mg/dl
LDL-Cholesterin	61 (90%)	9 (15%)	>160mg/dl

Tabelle 18: Überblick über weitere Laborparameter zur Quantifizierung der Nierenfunktion und Erfassung eventueller Nebenwirkungen der Therapie mit mTORi. Die Parameter wurden regelmäßig untersucht.

3.2.2 Auswirkungen auf eGFR Kreatinin und Proteinurie

Im Langzeitverlauf haben einige Patienten der Kohorte weitere Interventionen (Operation, Embolisation und mTORi Einnahme) erhalten, bzw. sind Ereignisse eingetreten (Blutung). Es wurde untersucht, wie sich diese auf die eGFR Kreatinin und die Entwicklung einer Proteinurie auswirken. Zusätzlich wurde bei einigen Untersuchungen das AML Stadium berücksichtigt.

3.2.2.1 eGFR Kreatinin

Die eGFR Kreatinin konnte bei allen 68 Patienten (100%) bei jedem Vorstellungstermin berechnet werden. Es wurde untersucht, wie sie sich im Zeitverlauf verändert und

welche Parameter Einfluss auf sie haben. In einer Mixed Effects Model Auswertung wurde festgestellt, dass sie sich durch eine Operation signifikant verschlechtert hat ($p < 0,001$). Im Gegensatz dazu hatte die Einnahme eines mTORi keinen Effekt auf eGFR Kreatinin, das heißt sie blieb während des Untersuchungszeitraums stabil ($p = 0,43$). In das Modell wurden weitere Kovariablen eingefügt (Tage, Blutung, Geschlecht, Embolisation). Nur die Zeit (Tage) hatte einen signifikanten Effekt auf die eGFR Kreatinin: je länger der Beobachtungszeitraum, desto niedriger die eGFR Kreatinin ($p < 0,001$). Tabelle 19 und 20 geben einen Überblick.

Estimates of Fixed Effects^a

Parameter	Estimate	Std. Error	df	t	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Intercept	83.513031	4.655104	154.311	17.940	.000	74.317075	92.708988
Tage	-.006163	.000925	371.887	-6.664	.000	-.007982	-.004345
[mTORi=0]	-1.186385	1.502303	375.939	-.790	.430	-4.140354	1.767584
[mTORi=1]	0 ^b	0
[OP=0]	18.146594	3.014460	409.283	6.020	.000	12.220836	24.072351
[OP=1]	0 ^b	0

a. Dependent Variable: eGFR Kreatinin.

b. This parameter is set to zero because it is redundant.

Tabelle 19: Mixed Effects Model: Kovariable Tage, OP und mTORi, Zielvariable eGFR Kreatinin

Estimates of Fixed Effects^a

Parameter	Estimate	Std. Error	df	t	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Intercept	86.323625	7.712309	148.429	11.193	.000	71.083521	101.563730
Tage	-.005710	.001183	152.042	-4.826	.000	-.008047	-.003372
[OP=0]	18.310162	3.565214	304.426	5.136	.000	11.294579	25.325744
[OP=1]	0 ^b	0
[mTORi=0]	.447035	1.679476	298.962	.266	.790	-2.858058	3.752127
[mTORi=1]	0 ^b	0
[Geschlechtmännlich1weiblich0=0]	-6.605562	7.382353	62.461	-.895	.374	-21.360510	8.149386
[Geschlechtmännlich1weiblich0=1]	0 ^b	0
[Embolisation=0]	-1.105770	4.768803	298.425	-.232	.817	-10.490512	8.278972
[Embolisation=1]	0 ^b	0
[Blutung=0]	.378012	5.917569	251.587	.064	.949	-11.276273	12.032297
[Blutung=1]	0 ^b	0

a. Dependent Variable: eGFR Kreatinin.

b. This parameter is set to zero because it is redundant.

Tabelle 20: Mixed Effects Model Abschlussmodell mit Kovarianzen und Kovariablen, Zielvariable eGFR Kreatinin. Es wird ersichtlich, dass Operation und Untersuchungszeitraum (=Tage) einen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable eGFR Kreatinin haben. Weitere hinzugefügte Variablen (mTORi, Geschlecht, Embolisation, Blutung) haben keinen Effekt.

Die Veränderung der eGFR Kreatinin im zeitlichen Verlauf in Abhängigkeit des Angiomyolipomstadiums bei Erstvorstellung der Niere wurde ebenfalls mit diesem statistischen Test untersucht. Es ließ sich feststellen, dass ein höheres AML-Stadium bei Erstvorstellung (Stadium 6, Niere ist vollständig mit Angiomyolipomen durchsetzt bzw. nicht mehr abzugrenzen) einen signifikanten Einfluss auf eine Verschlechterung der eGFR Kreatinin hat ($p=0,002$). In niedrigeren AML-Stadien blieb die eGFR Kreatinin stabil, bzw. verschlechterte sie sich nicht signifikant. Zusätzlich wurde die

Therapieform mittels mTORi und Operation berücksichtigt. Hier zeigte sich keine Veränderung zum vorherigen Test (siehe oben): der negative Einfluss der Operation auf die Nierenfunktion blieb weiterhin signifikant ($p < 0,001$) und die Gabe eines mTORi hatte keinen Einfluss auf die eGFR Kreatinin ($p = 0,094$). Das Hinzufügen weiterer Kovariablen Blutung, Embolisation und Geschlecht hatte auch hier keinen signifikanten Einfluss auf die eGFR Kreatinin.

Neben der oben genannten mixed effect model Auswertung wurde zusätzlich noch eine weitere Berechnung zur Untersuchung eines möglichen Effekts durch mTORi, Operation und Embolisation auf die eGFR Kreatinin durchgeführt. Es wurden jeweils zwei Gruppen erstellt (mTORi Einnahme ja/nein, Operation ja/nein und Embolisation ja/nein), und mittels best-fit Graphik Deltas (=Steigung) der Datenpunkte (eGFR/Zeit) bei jedem Patienten berechnet. Die einzelnen Deltas der Gruppen wurden dann deskriptiv und statistisch verglichen. In Tabelle 21 wird dies zusammengefasst. Graphisch stellt sich dies in Abbildung 31 bis 33 dar.

Intervention	Delta eGFR Kreatinin/Zeit in ml/min/Tage		
	Mittelwert \pm SD	Median (Min-Max)	n
Keine mTORi Einnahme	-0,254 \pm 1,39	-0,007 (-8,1-0,256)	33
mTORi Einnahme	-0,014 \pm 0,045	-0,004 (-0,212-0,06)	35
OP nein	-0,174 \pm 1,123	-0,003 (-8,1-0,256)	51
OP ja	0,0001 \pm 0,057	-0,009 (-0,067-0,216)	17
Embolisation nein	-0,153 \pm 1,055	-0,004 (-8,1-0,256)	58
Embolisation ja	-0,004 \pm 0,028	-0,011 (-0,036-0,06)	10

Tabelle 21: Vergleich der Deltas aus eGFR Kreatinin/Zeit (=Tage) zwischen den gebildeten Gruppen mTORi Einnahme ja/nein, Operation ja/nein und Embolisation ja/nein. n ist die Anzahl der Patienten pro Kohorte. Es lassen sich insbesondere beim Median keine relevanten Unterschiede feststellen.

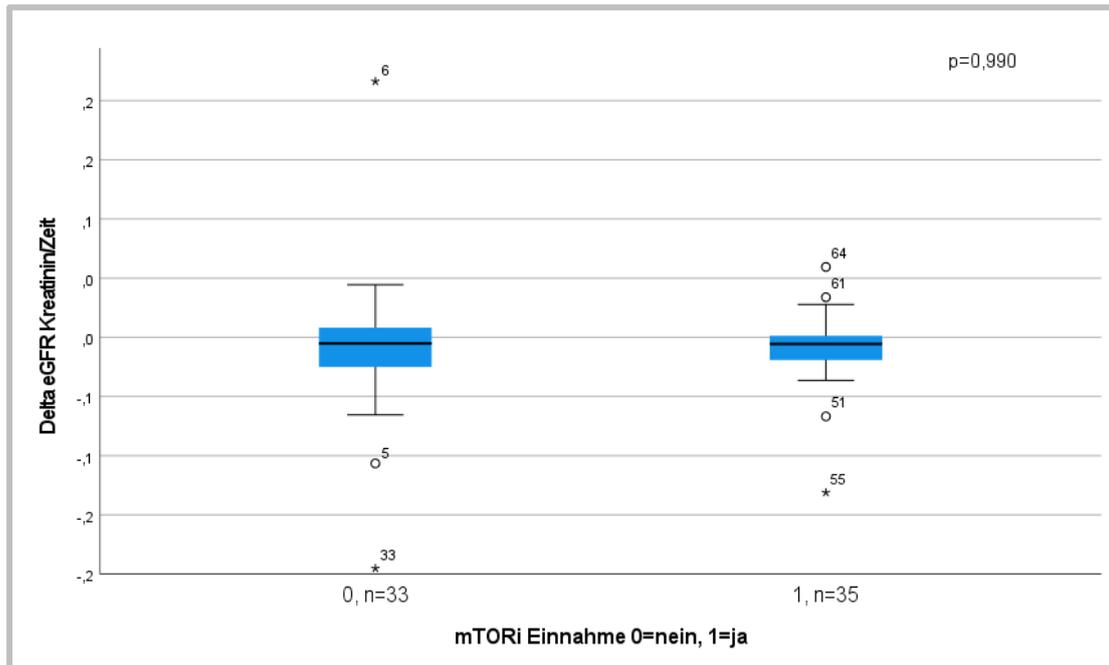


Abbildung 31: Graphische Darstellung des Vergleichs zwischen den Deltas eGFR/Zeit (=Tage) (in ml/min/Tage) in den Kohorten mTOR Inhibitor Einnahme ja/nein. Mittels Man-Whitney U Test wurde ein nicht signifikantes Ergebnis ermittelt ($p=0,990$).

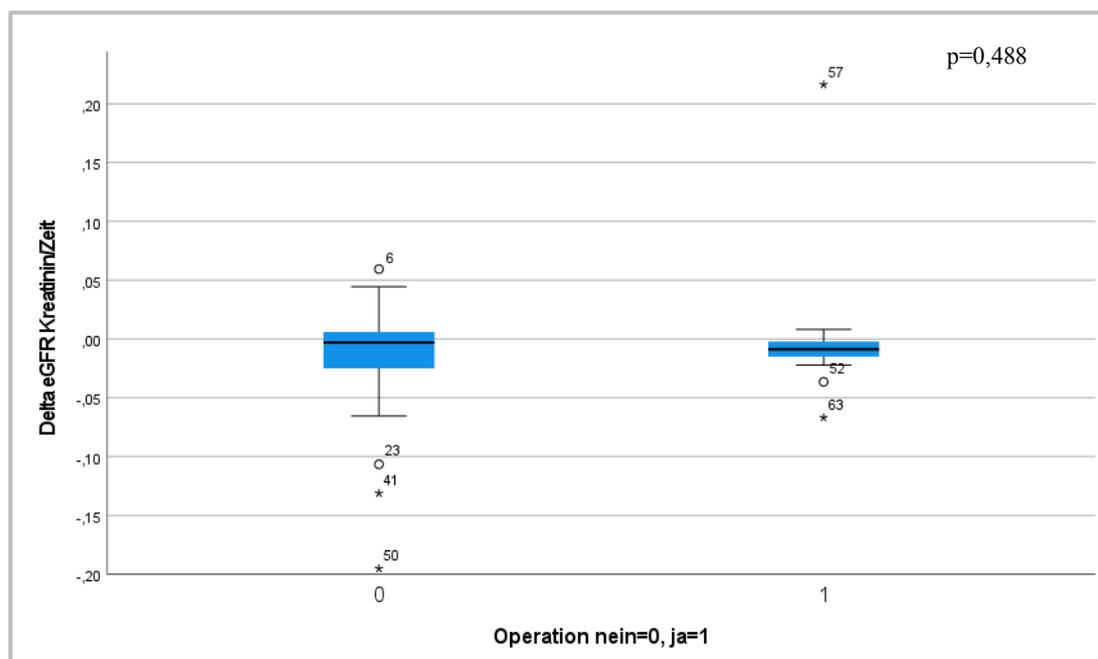


Abbildung 32: Graphische Darstellung des Vergleichs zwischen den Deltas eGFR/Zeit (=Tage) (in ml/min/Tage) in den Kohorten Operation ja/nein. Mittels Man-Whitney U Test wurde ein nicht signifikantes Ergebnis ermittelt ($p=0,488$).

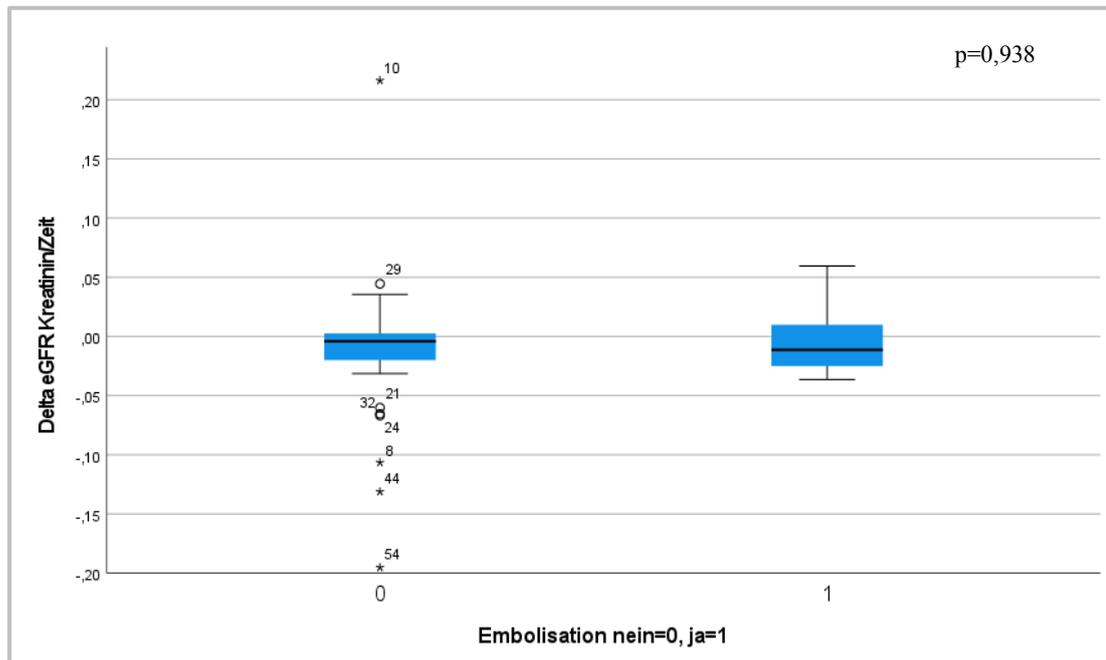


Abbildung 33: Graphische Darstellung des Vergleichs zwischen den Deltas eGFR/Zeit (=Tage) (in ml/Min/Tage) in den Kohorten Embolisation ja/nein. Mittels Man-Whitney U Test wurde ein nicht signifikantes Ergebnis ermittelt ($p=0,938$).

Statistisch wurde mittels Man-Whitney-U Test bei keiner der Interventionen (mTORi, OP, Embolisation) ein signifikantes Ergebnis ermittelt. Deskriptiv ließen sich ebenfalls keine relevanten Unterschiede feststellen. Die Kohorte ohne mTORi Einnahme zeigte ebenfalls wenig Veränderungen der eGFR Kreatinin im Laufe der Untersuchungszeit. In dieser Kohorte befanden sich jedoch insgesamt mehr TSC Patienten in niedrigeren AML Stadien (AML Score <3 , siehe Einleitung). In der Kohorte ohne mTORi Einnahme wiesen nur 11 von 33 Patienten einen AML Score ≥ 3 auf, während in der Gruppe mit mTORi Einnahme 32 von 35 Patienten einen Score ≥ 3 aufwiesen. Das bedeutet, die Patienten ohne mTORi Einnahme wiesen von Beginn an eine bessere Nierenfunktion auf (mittlere eGFR Kreatinin bei $99\text{ml/min} \pm 28$; 33 Patienten im Langzeitverlauf). Die mittlere eGFR Kreatinin der 35 Patienten mit mTORi Einnahme lag bei $88\text{ ml/min} \pm 34$. Der eventuelle Einfluss anderer Interventionen (OP, Embolisation) ließ sich über die deskriptive Darstellung mittels Delta Berechnung nicht eindeutig ermitteln.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Kohorte die eGFR Kreatinin mit Gabe eines mTOR-Inhibitors unabhängig vom Ausgangswert stabil blieb. Eine Operation bewirkte dagegen eine signifikante Verschlechterung der eGFR Kreatinin und somit der Nierenfunktion. Bei einer kompletten Durchsetzung der Niere mit AML bei Erstvorstellung (Stadium 6) ließ sich im weiteren Verlauf ebenfalls eine Verschlechterung der eGFR Kreatinin feststellen. Der Beobachtungszeitraum (Zeit in Tage) hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Abnahme der Nierenfunktion. Weitere Kovariablen wie Embolisation, Blutung und Geschlecht hatten in dieser Kohorte keinen signifikanten Einfluss auf die Nierenfunktion.

3.2.2.2 Proteinurie

Es stellte sich die Frage, ob die Interventionen bzw. Ereignisse, die Veränderungen der eGFR Kreatinin und die Durchsetzung der Niere mit AML auch einen Einfluss auf die Entwicklung einer Proteinurie hatten. Dabei wurde nicht berücksichtigt, ob dies ein pathologischer Wert $>100\text{mg/g}$ Kreatinin ist, sondern nur die generelle Steigerung des Werts beobachtet. Dafür wurde der gleiche statistische Test mit Proteinurie als Zielvariable durchgeführt. Es konnten 61 (90%) Patienten eingeschlossen werden. Hier ließ sich feststellen, dass die eGFR Kreatinin in einem signifikanten Zusammenhang mit Zunahme einer Proteinurie steht. Eine Operation, die Einnahme eines mTORi, die Durchsetzung mit AML (unabhängig vom Stadium), das Geschlecht und eine Blutung oder Embolisation hatten jedoch keinen statistisch signifikanten Einfluss in der untersuchten Gruppe. Der Einfluss der Zeit auf die Proteinurie wurde ebenfalls untersucht, es kam zu keinem signifikanten Ergebnis. Tabelle 22 und Tabelle 23 geben einen Überblick über die Auswertung:

Estimates of Fixed Effects^a

Parameter	Estimate	Std. Error	df	t	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Intercept	1230,044636	162,871886	87,132	7,552	.000	906,326038	1553,763233
eGFRKrea	-6,081896	1,405967	116,530	-4,326	.000	-8,866458	-3,297335
[OP=0]	-120,772144	118,136229	92,266	-1,022	.309	-355,391866	113,847577
[OP=1]	0 ^b	0
[mTORi=0]	-37,982551	70,288833	203,974	-,540	.590	-176,568400	100,603299
[mTORi=1]	0 ^b	0
[Geschlechtmännlich1weiblich0=0]	-12,927329	94,512132	71,691	-,137	.892	-201,347702	175,493044
[Geschlechtmännlich1weiblich0=1]	0 ^b	0
[Embolisation=0]	-173,207222	145,079030	170,076	-1,194	.234	-459,594730	113,180287
[Embolisation=1]	0 ^b	0
[Blutung=0]	-146,141442	152,216628	129,432	-,960	.339	-447,296259	155,013376
[Blutung=1]	0 ^b	0

a. Dependent Variable: Proteinurie mg/g Kreatinin

b. This parameter is set to zero because it is redundant.

Tabelle 22: Mixed Effect Model Test: Proteinurie als abhängige Variable und eventuelle Einflussfaktoren (eGFR Kreatinin, OP, mTORi, Geschlecht, Embolisation und Blutung). Nur die eGFR Kreatinin hat einen signifikanten Einfluss.

Estimates of Fixed Effects^a

Parameter	Estimate	Std. Error	df	t	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Intercept	783,997857	395,777603	208,768	1,981	,049	3,764962	1564,230751
eGFRKrea	-5,972541	1,603229	120,675	-3,725	,000	-9,146642	-2,798440
[ScoreAML=0]	-167,187985	466,859754	172,401	-,358	,721	-1088,684940	754,308969
[ScoreAML=1]	55,984145	411,494798	201,553	,136	,892	-755,402824	867,371114
[ScoreAML=2]	-42,363220	380,884564	208,905	-,111	,912	-793,233213	708,506774
[ScoreAML=3]	-98,912259	430,048482	191,513	-,230	,818	-947,152053	749,327534
[ScoreAML=4]	-104,243208	352,303796	180,986	-,296	,768	-799,394274	590,907858
[ScoreAML=5]	264,837460	378,560139	208,675	,700	,485	-481,455001	1011,129920
[ScoreAML=6]	500,422845	398,770491	205,301	1,255	,211	-285,787604	1286,633295
[ScoreAML=41]	0 ^b	0

a. Dependent Variable: Proteinurie mg/g Krea.

b. This parameter is set to zero because it is redundant.

Tabelle 23: Mixed Effect Model Test: Proteinurie als abhängige Variable und eventuelle Einflussfaktoren (eGFR Kreatinin und AML Stadien). Nur die eGFR Kreatinin hat einen signifikanten Einfluss auf die Proteinurie.

Die Entwicklung einer Proteinurie konnte in dieser Patientenkohorte weder durch Ereignisse noch durch Therapien statistisch nachgewiesen werden. Auch die Durchsetzung der Niere mit AML hatte in dieser Patientenkohorte keinen signifikanten Einfluss auf diese. Sie stieg nur signifikant mit Abnahme der eGFR Kreatinin an. In den Daten der Erstvorstellung wurde ersichtlich, dass die Patienten mit Einnahme eines mTORi häufiger eine Proteinurie aufwiesen, was als Nebenwirkung des Medikaments verstanden werden konnte. Die Unterschiede waren signifikant. Bei Betrachtung des Langzeitverlaufs wird jedoch erkennbar, dass die Gabe eines mTORi über einen längeren Zeitpunkt nicht zu einer signifikanten Steigerung der Proteinurie führte. Jedoch lässt sich aus Tabelle 22 entnehmen, dass die Gruppe „mTORi=0“ im Schnitt 37,98 kleinere Werte der Proteinurie im Gegensatz zur Referenzgruppe „mTOR=1“ aufweist, dass

also die Gruppe ohne mTORi-Einnahme insgesamt niedrigere Werte hatte. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

Neben der oben genannten mixed effect model Auswertung wurde eine weitere Berechnung zur Untersuchung eines möglichen Effekts durch mTORi auf eine Proteinurie durchgeführt. Es wurden zwei Gruppen erstellt (mTOR-Inhibitor Einnahme ja/nein), und mittels best-fit Graphik Deltas (=Steigung) der Datenpunkte (Proteinurie/Zeit) bei jedem Patienten berechnet. Dafür wurden 51 Patienten (75% der 68 Patienten), bei denen im Langzeitverlauf mehrmals die Werte der Proteinurie bestimmt wurden, eingeschlossen. Die einzelnen Deltas der Gruppen wurden deskriptiv und statistisch verglichen. Die Ergebnisse werden in Abbildung 34, Abbildung 35 und Tabelle 24 dargestellt.

	Proteinurie über Zeit (=Tage)	
	Ohne mTORi Einnahme	Mit mTORi Einnahme
Mittelwert ± SD	-0,095 ± 0,293	0,00856 ± 0,396
Median (Min-Max)	-0,004 (-1,131-0,467)	0,023 (-0,504-1,483)
Summe Deltas	-2,283	2,309
Anzahl Patienten	24	27

Tabelle 24: Deskriptive Darstellung der Deltas Proteinurie/Zeit in den Gruppen mTORi ja/nein.

Es wird ersichtlich, dass die Kohorte mit mTORi Einnahme positive Werte im Mittelwert und Median aufwies. Die Summe der Deltas zeigt ebenfalls in dieser Kohorte positive Werte. Das bedeutet, die Werte der gemessenen Proteinurie in der Kohorte mit mTORi Einnahme waren insgesamt höher. Statistisch zeigt sich mittels Man-Whitney U Test diesbezüglich keine Signifikanz ($p=0,064$). Im zuvor genannten Test durch mixed effect model Auswertung zeigte sich diesbezüglich ebenfalls keine Signifikanz.

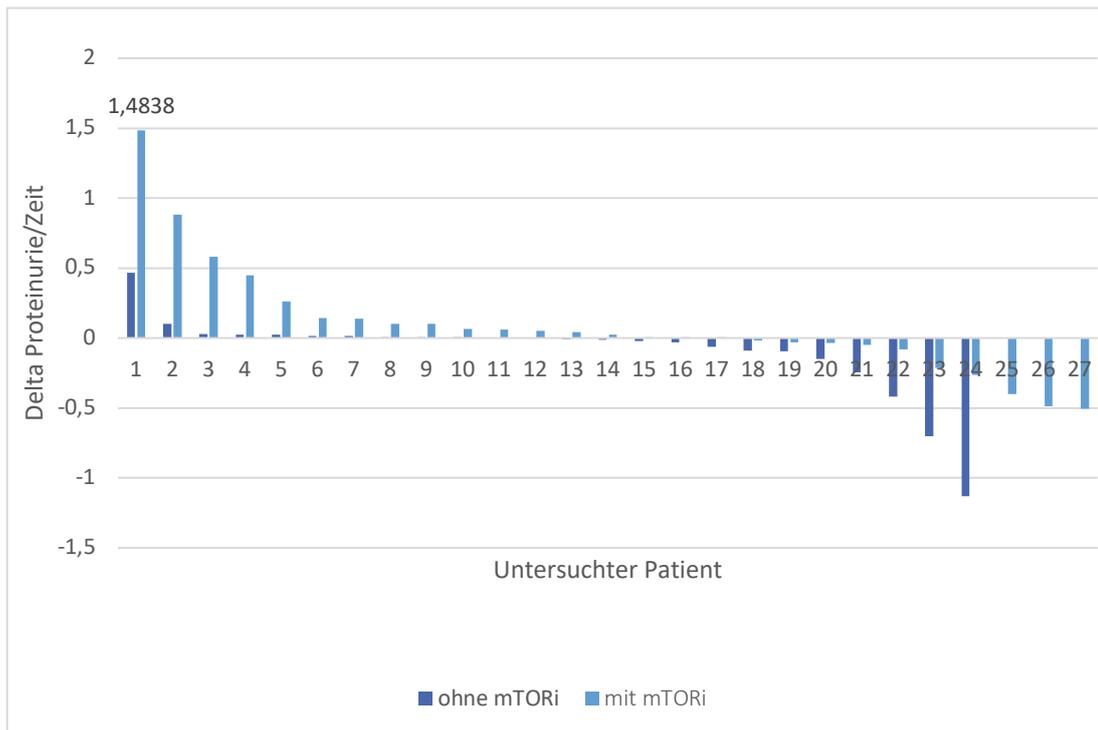


Abbildung 34: Graphische Darstellung der berechneten Deltas der Proteinurie/Zeit, separiert in die Gruppen mTORi ja/nein. Es wird ersichtlich, dass die Deltas in der Gruppe mit mTORi Einnahme höher sind, als die ohne mTORi Einnahme.

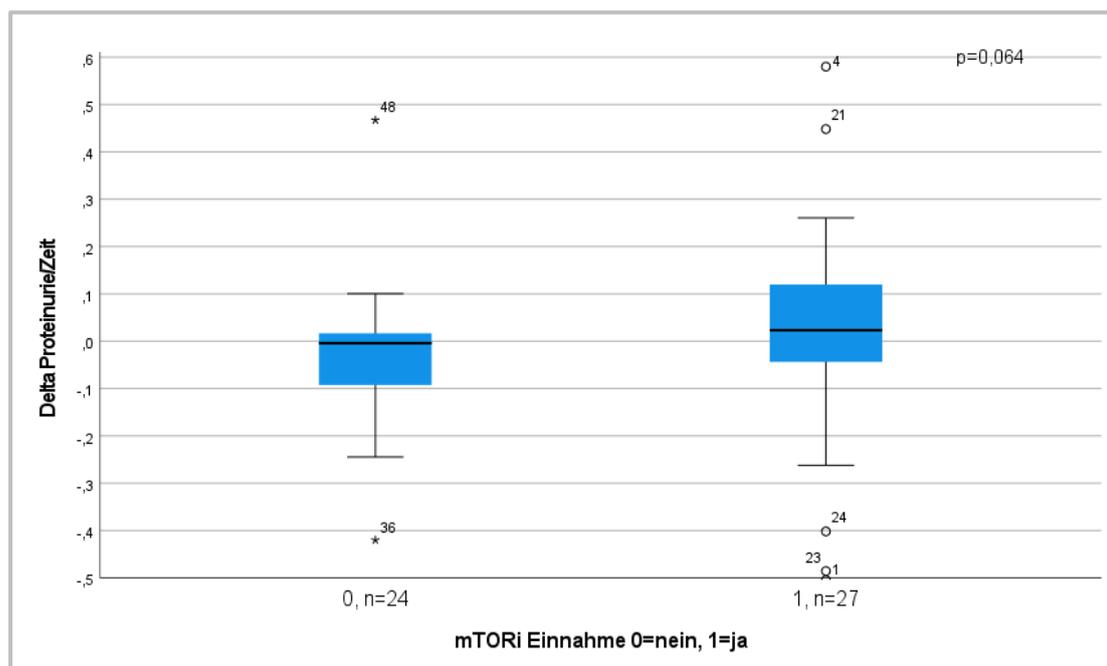


Abbildung 35: Graphischer Vergleich der Deltas Proteinurie/Zeit zwischen den Kohorten mTORi Einnahme ja/nein. Mittels Man-Whitney U Test wurde festgestellt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten besteht ($p=0,064$).

3.2.3 Intaktes Parathormon

In den Daten der Erstvorstellung ließ sich ein signifikanter Anstieg des iPTHs mit Verschlechterung der eGFR Kreatinin beobachten ($p < 0,001$). Im Langzeitverlauf konnten 36 (53%) Patienten untersucht werden. Hier wurde ebenfalls eine statistische Analyse mittels Mixed Effect Model Test durchgeführt. Es wurde festgestellt, dass sich das iPTH mit Erniedrigung der eGFR Kreatinin signifikant verändert ($p < 0,001$). Das Hinzufügen der Variable „Operation“ lieferte kein signifikantes Ergebnis. Im nächsten Schritt wurde „Operation“ entfernt und stattdessen das AML Stadium hinzugefügt sowie in einem weiteren Schritt noch die Variablen „Embolisation“, „Blutung“ und „Geschlecht“ hinzugefügt. Die meisten Variablen wiesen keinen signifikanten Einfluss auf iPTH auf. Nur das AML Stadium 4 hatte einen schwach signifikanten Einfluss auf die Zunahme des iPTHs. Es wurde noch ein weiterer möglicher Einflussfaktor untersucht: die Kombination aus Ereignissen wie Blutung, Operation und Embolisation. Mit Hinzufügen der Kovariable „Kombination Ereignisse“ ließ sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf das iPTH feststellen. Tabelle 25 und Tabelle 26 geben einen Überblick.

Estimates of Fixed Effects^a

Parameter	Estimate	Std. Error	df	t	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Intercept	272,643321	41,915578	42,643	6,505	,000	188,092042	357,194600
eGFRKrea	-2,451051	,440900	45,409	-5,559	,000	-3,338848	-1,563253
[OP=0]	37,473783	37,891660	46,034	,989	,328	-38,796663	113,744230
[OP=1]	0 ^b	0

a. Dependent Variable: iPTH [pg/ml]

b. This parameter is set to zero because it is redundant.

Tabelle 25: Mixed Effect Model Test: iPTH als abhängige Variable und eventuelle Einflussfaktoren (eGFR und Operation). Es wird ersichtlich, dass die Veränderung der eGFR Kreatinin einen Einfluss auf die Zielvariable (iPTH) hatte.

Estimates of Fixed Effects^a

Parameter	Estimate	Std. Error	df	t	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Intercept	333,176480	59,415534	23,100	5,608	,000	210,295571	456,057388
eGFRKrea	-1,998114	,628932	36,028	-3,177	,003	-3,273613	-,722615
[ScoreAML=0]	-129,531461	128,253215	35,370	-1,010	,319	-389,802110	130,739188
[ScoreAML=1]	-110,060978	94,309455	27,899	-1,167	,253	-303,276496	83,154540
[ScoreAML=2]	-104,499156	74,751702	26,505	-1,398	,174	-258,011131	49,012820
[ScoreAML=4]	-123,320906	61,227372	25,534	-2,014	,055	-249,287528	2,645716
[ScoreAML=5]	-32,735784	57,254724	23,153	-,572	,573	-151,133013	85,661445
[ScoreAML=6]	0 ^b	0
[Geschlechtmännlich1weiblich0=0]	-28,697009	39,372376	26,486	-,729	,472	-109,555884	52,161865
[Geschlechtmännlich1weiblich0=1]	0 ^b	0
[Embolisation=0]	-2,384777	68,093714	26,615	-,035	,972	-142,196263	137,426709
[Embolisation=1]	0 ^b	0
[Blutung=0]	36,649291	107,244036	21,741	,342	,736	-185,914834	259,213416
[Blutung=1]	0 ^b	0
[KombiEreig=0]	5,111301	120,319678	24,215	,042	,966	-243,099450	253,322052
[KombiEreig=1]	0 ^b	0

a. Dependent Variable: iPTH [pg/ml]

b. This parameter is set to zero because it is redundant.

Tabelle 26: Mixed Effect Model Test: iPTH als abhängige Variable und eventuelle Einflussfaktoren (eGFR und weitere Kovariablen: AML Stadien, Geschlecht, Embolisation, Blutung und Ereigniskombination). Nur die Veränderung der eGFR Kreatinin hatte einen signifikanten Einfluss auf das iPTH.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Abnahme der eGFR Kreatinin einen signifikanten Einfluss auf das iPTH hatte ($p < 0,001$). Weitere Kovariablen und die Kombination der Ereignisse hatten keinen signifikanten Einfluss auf das iPTH.

3.2.4 Nebenwirkungen der mTORi

Durch die Einnahme eines mTORi sind unterschiedliche Nebenwirkungen möglich (siehe Einleitung: 1.4.4 Therapien renaler Angiomyolipome), unter anderem kann es zu einer Hypophosphatämie, Proteinurie bzw. Albuminurie und Erhöhung des LDL-Cholesterins kommen. Diese Laborparameter wurden bei einigen Patienten dieser Kohorte regelmäßig untersucht. Der Parameter Proteinurie wurde schon im Kapitel 3.2.2 Auswirkungen auf eGFR Kreatinin und Proteinurie in Zusammenhang mit eGFR Kreatinin und mTORi Einnahme beschrieben.

3.2.4.1 LDL-Cholesterin

Das LDL-Cholesterin wurde bei 61 (90%) Patienten untersucht. Es entwickelten neun (15% der 61 Patienten) Patienten eine Hyperlipidämie (LDL-Cholesterin >160mg/dl). Sieben der neun Patienten mit erhöhtem LDL-Cholesterin nahmen einen mTORi ein. Es hatten jedoch 26 Patienten mit mTORi Einnahme ein normwertiges LDL-Cholesterin. Auf Abbildung 36 wird der zeitliche Verlauf der LDL-Cholesterin Untersuchungen aufgeteilt nach Gruppen mTORi-Einnahme ja/nein gezeigt. Es wird erkennbar, dass sich die Kohorte mit mTORi-Einnahme vor allem bei Beginn der Medikamenteneinnahme häufiger im Bereich von Werten >160mg/dl befindet. Eine Statineinnahme konnte retrospektiv nicht beurteilt werden, weshalb dies nicht berücksichtigt wurde.

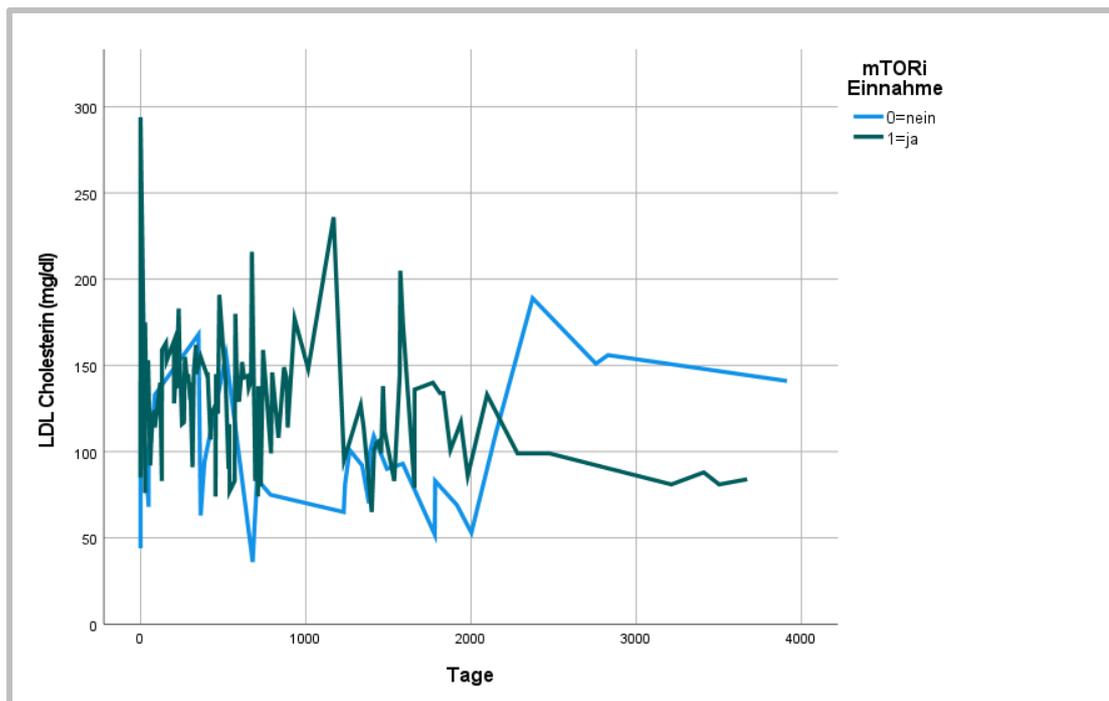


Abbildung 36: Zeitlicher Verlauf des LDL-Cholesterins aufgeteilt in Gruppen mTOR Inhibitor Einnahme ja/nein. Insgesamt wurden 61 Patienten auf LDL- Cholesterin im Langzeitverlauf untersucht, davon nahmen 33 Patienten einen mTORi ein. Es ließen sich in der Kohorte mit mTORi Einnahme, vor allem bei Beginn der Medikamenteneinnahme, höhere LDL Werte feststellen.

In einer mixed effect model Auswertung stellte sich raus, dass die Patienten mit mTORi-Einnahme signifikant höhere Werte des LDL-Cholesterins aufweisen, als die Patienten ohne mTORi-Einnahme. Es wurde nicht berücksichtigt, ob dies ein pathologischer Wert $>160\text{mg/dl}$ ist. Es konnte lediglich eine Tendenz zur Erhöhung des LDL-Cholesterins mit mTORi-Einnahme gezeigt werden. Tabelle 27 gibt einen Überblick: In die Berechnung wurde die Variable Zeit (Tage) und mTORi-Einnahme miteingeschlossen. Die Zeit hatte keinen signifikanten Einfluss auf das LDL-Cholesterin.

Estimates of Fixed Effects^a

Parameter	Estimate	Std. Error	df	t	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Intercept	131,856901	5,969651	104,562	22,088	,000	120,019608	143,694194
Tage	,001203	,003310	165,055	,364	,717	-,005332	,007738
[mTORi=0]	-22,694405	5,258856	166,325	-4,315	,000	-33,077120	-12,311691
[mTORi=1]	0 ^b	0

a. Dependent Variable: LDL-Cholesterin

b. This parameter is set to zero because it is redundant.

Tabelle 27: Mixed Effect Model Test: LDL-Cholesterin als abhängige Variable und eventuelle Einflussfaktoren: Zeit und mTORi-Einnahme ja/nein. Die Einnahme eines mTOR Inhibitors führte zu einem signifikantem Anstieg des LDL-Cholesterins.

3.2.4.2 Phosphat

Das Phosphat wurde bei 57 (84%) Patienten im Langzeitverlauf untersucht. Hier entwickelten neun (16% der 57 Patienten) Patienten eine Hypophosphatämie (<2,5mg/dl), bei den anderen 48 blieb der Wert im Normbereich (2,5-4,8mg/dl) oder wies teilweise eine dezente Hyperphosphatämie (4,8-5,2mg/dl) auf. Von den neun Patienten mit einer Hypophosphatämie nahmen sechs Patienten einen mTORi ein. Auch hier wurde durch eine mixed effect model Berechnung untersucht, inwiefern die Einnahme eines mTORi Einfluss auf das Phosphat hat. Es stellte sich heraus, dass in dieser Kohorte die Einnahme eines mTORi keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer Hypophosphatämie hat, siehe Tabelle 28. Die Zeit wurde mit in das Modell eingeschlossen, auch diese hat keinen Einfluss auf die Veränderung des Phosphats.

Estimates of Fixed Effects^a

Parameter	Estimate	Std. Error	df	t	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Konstanter Term	3,100661	,114312	100,367	27,125	,000	2,873880	3,327443
Tage	-,000120	,000068	185,417	-1,776	,077	-,000254	,000013
[mTORi=0]	,133961	,110139	170,424	1,216	,226	-,083451	,351374
[mTORi=1]	0 ^b	0

a. Dependent Variable: Phosphat

b. This parameter is set to zero because it is redundant.

Tabelle 28: Mixed Effect Model Test: Phosphat als abhängige Variable und eventuelle Einflussfaktoren: Zeit und mTORi-Einnahme ja/nein. In dieser Kohorte ließ sich keine Hypophosphatämie unter mTOR Inhibitor Einnahme feststellen.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der Studie wurden Tuberöse Sklerose-Patienten der nephrologischen Ambulanz der LMU München bezüglich Nierenfunktion und renalem Therapiemanagement untersucht. Insgesamt wurden die Daten von 113 Patienten mit einem Alter von 18-58 Jahre über mehrere Jahre (mittlere Beobachtungszeit: 2,89 Jahre, SD: $\pm 2,47$; Median: 2,01 Jahre) retrospektiv ausgewertet. Ziel der Studie ist, die Nierenfunktion der Patientenkohorte im Längs- und Querschnitt zu quantifizieren und mögliche Einflussfaktoren, insbesondere bezogen auf die Therapien und Komplikationen der AML zu evaluieren.

Zunächst wurden die Daten aller 113 Patienten, die sich im ersten Jahr in der Ambulanz vorstellten, ausgewertet und verglichen. Im Langzeitverlauf konnten 68 von 113 Patienten eingeschlossen werden. Die Nierenfunktion wurde durchgehend mittels eGFR Kreatinin bestimmt. Es zeigte sich, dass die Nierenfunktion in der Kohorte im Querschnitt insgesamt im Vergleich zur Normalbevölkerung zum passenden Alterskollektiv erniedrigt war. Im Längsschnitt verschlechterte sich die Nierenfunktion mit zunehmender Beobachtungszeit signifikant. Durch renale Komplikationen und einige Therapiemöglichkeiten (Embolisation, Operation) erniedrigte sich die Nierenfunktion signifikant. Die Durchsetzung der Niere mit vielen (>5) großen (mindestens 1 AML >5cm) AML führte ebenfalls zu einer signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion. Unter einer mTORi Therapie blieb die eGFR Kreatinin sowohl im Querschnitt als auch Längsschnitt stabil. Eine weitere Beobachtung war, dass das iPTH mit Erniedrigung der eGFR Kreatinin wie erwartet signifikant anstieg. Bei Abnahme der Nierenfunktion ließ sich die Entwicklung einer Proteinurie feststellen. Mögliche Nebenwirkungen der Therapie mit mTORi wurden ebenfalls untersucht. Es ließ sich bei Erstvorstellung eine Proteinurie und eine Erhöhung des LDL-Cholesterins feststellen. Im Langzeitverlauf konnte eine signifikante Entwicklung einer Proteinurie durch mTORi Einnahme nicht bestätigt werden. Beim LDL-Cholesterin konnte ein signifikanter Anstieg unter mTORi Einnahme validiert werden.

4.2 Diskussion der Methodik und Limitationen

4.2.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung der Laborparameter erfolgte in der nephrologischen Ambulanz von 2003 bis 2017 durch verschiedene Ärzte. Insgesamt wurde versucht, bei jedem Patienten stets dieselben Parameter im gleichen zeitlichen Abstand zu untersuchen. Doch aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen bei den Untersuchungen, mangelnder Compliance der Patienten (bezüglich regelmäßiger Terminwahrnehmung) und verschiedener Therapien (die individuelle Laborkontrollen benötigten), konnte dies nicht gewährleistet werden. So kam es zu unvollständigen Daten hinsichtlich einiger Laborparameter. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, konnten die Daten nicht vervollständigt werden. Der jeweils individuelle zeitliche Untersuchungsabstand und die unterschiedliche Häufigkeit der Laborkontrollen zwischen den Patienten stellen eine wesentliche Limitation dar.

Die Patientenzahl der Studienpopulation ist gering, da es sich bei der Tuberösen Sklerose um eine seltene Erkrankung handelt. Die Datenerhebung erfolgte in nur einem Zentrum, weshalb sich die Ergebnisse der Studie von anderen Studienpopulationen unterscheiden können (selection bias). Die angebundenen Patienten haben primär renale Ausprägungen der Tuberösen Sklerose. Trotz der niedrigen Patientenzahl, war der Anteil der Patienten mit relevanter Nierenbeteiligung (AML Stadium >3) relativ hoch. Die Patientenkohorte war hinsichtlich Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen nicht durchwegs vergleichbar. Außerdem wiesen die Patienten zu Beginn der Datenerhebung eine unterschiedliche Nierenfunktion auf, abhängig von vorherigen Therapien, Alter und AML Stadium. Dies stellt einen Confounder dar.

Einige Patienten, bei denen AML durch Interventionen entfernt wurden, zeigten danach in Laborkontrollen erhöhte Kreatinin Werte und somit eine schlechtere Nierenfunktion. Es wurde bei der statistischen Auswertung methodisch nicht unterschieden, wie häufig und über welchen Zeitraum nach der Intervention Verlaufskontrolllabore durchgeführt wurden. Somit war es nicht bei allen Patienten ersichtlich, ob sich die Nierenfunktion nach einigen Monaten nach Intervention wieder erholte.

4.2.2 Weitere Limitationen

Die verschiedenen Therapiemöglichkeiten und Kombinationen kamen unterschiedlich häufig zum Einsatz. Zusätzlich waren in den Gruppen unterschiedlich viele Patienten. Aufgrund dessen war die Vergleichbarkeit und damit die Auswertung gewisser statistischer Tests eingeschränkt.

Es kamen verschiedene Operationsverfahren zur AML Entfernung zum Einsatz (radikale und partielle Nephrektomien, nephronsparende Chirurgie). In der statistischen Auswertung wurde dies methodisch nicht berücksichtigt. Die Verfahren wurden in der Gruppe „Operation“ zusammengefasst und flossen als solche in die Auswertung.

Die Durchführung der radiologischen Bildgebung für die Diagnostik der AML wurde von mehreren Ärzten und an unterschiedlichen MRT Geräten durchgeführt. Es erfolgte meist nur einmalig eine Bildgebung, weshalb keine Verlaufsbestimmung der AML-Größe möglich war. Für diese Studie wurden nur die bei Erstvorstellung aufgenommenen MRT Bilder retrospektiv durch zwei Radiologen ausgewertet.

Insgesamt sind aufgrund von fehlender Randomisierung weitere selection bias und Confounder nicht auszuschließen.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Effekte auf die Nierenfunktion

Die Nierenfunktion bei TSC Patienten nimmt im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung früher ab^{100, 122}. In der Literatur werden verschiedene Ursachen dafür genannt. Laut Kingswood et al.¹²² bestand ein Zusammenhang zwischen einer stärkeren Durchsetzung der Niere mit AML und/oder Zysten und einem höheren CKD Stadium. Vekeman et al. stellten ebenfalls die Beziehung zwischen AML Durchsetzung und niedrigerer eGFR fest, wobei gleichzeitig noch ein Bezug zum Alter der Patienten gezogen wurde¹⁰². Die Nierenfunktion und die AML-Größe wurden dort bei 369 TSC-Patienten über einen Zeitraum von 14,3 Jahre beobachtet. Dabei fiel auf, dass auch eine

Durchsetzung mit kleinen, jedoch multiplen AML zu einem höheren CKD Stadium führte, genauso wie ein TSC2 Mutationsstatus¹⁰².

In der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit konnte ebenso eine frühere Senkung der eGFR Kreatinin im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gezeigt werden, und zwar um 18ml/min pro 10 Jahre. Dies ließ sich mit den Daten aus der Erstvorstellung darlegen. Hier wurde ersichtlich, dass die Nierenfunktion von Beginn der Datenerhebung an niedriger war als im vergleichbaren Alterskollektiv der Normalbevölkerung. Im Langzeitverlauf wurde ebenfalls festgestellt, dass die Beobachtungszeit einen signifikanten Einfluss auf die eGFR Kreatinin hatte. Mit zunehmender Beobachtungszeit sank die eGFR Kreatinin. Es wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen einer niedrigen eGFR Kreatinin und einer stärkeren Durchsetzung der Niere mit AML untersucht. Hier fiel auf, dass die eGFR Kreatinin mit Zunahme der AML Durchsetzung sank. Es wurde jedoch ersichtlich, dass bei den Daten der Erstvorstellung die mittlere eGFR Kreatinin bis in ein AML Stadium 5 noch im Normbereich lag. Im Langzeitverlauf war der Einfluss der AML auf die eGFR Kreatinin erst ab einer starken Durchsetzung der Niere (Stadium 6) signifikant. Insgesamt lässt dies den Schluss zu, dass in dieser Kohorte die Nierenfunktion trotz größerer Durchsetzung mit AML stabil blieb.

Bei Seyam et al. wurde ebenfalls eine stabile Nierenfunktion bei großem Nierenvolumen festgestellt. Hier wurde das Nierenvolumen als Ganzes betrachtet, nicht die einzelnen AML Läsionen. Je größer das Volumen, desto stärker war die Durchsetzung der Niere mit AML¹²³. Die Patientenkohorte war hier mit 12 Probanden jedoch sehr gering. Seyam et al. erklärten die stabile eGFR Kreatinin dadurch, dass die AML wahrscheinlich in nichtfunktionsfähigem Nierenparenchym liegen, und somit wenig direkten Einfluss auf deren Funktion nehmen¹²³.

Die Nierenfunktion wurde in der vorliegenden Arbeit mit Kreatinin nach der CKD EPI 2009 Formel berechnet¹¹⁵. Die zwar insgesamt, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erniedrigte, aber dennoch lang stabil bleibende Nierenfunktion könnte durch den kreatininblinden Bereich verschleiert worden sein⁷³. Somit ist es möglich, dass die tatsächliche Nierenfunktion zum selben Zeitpunkt niedriger war, als es in dieser Studie durch Berechnungen ersichtlich wurde. Die Berechnung der eGFR nach CKD EPI mit

Cystatin C und Kreatinin geben nach aktuellem Stand eine genauere Einschätzung der eGFR wider. Bei weiteren Studien sollte dies beachtet werden.

Es darf nicht übersehen werden, dass die mittlere Beobachtungszeit der vorliegenden Studie 2,89 Jahre (\pm 2,47; Median 2,01 Jahre) war. Somit lag im Vergleich zu der retrospektiven Studie von Vekeman et al. ein kürzerer Beobachtungszeitraum vor¹⁰².

In der Kohorte der vorliegenden Arbeit konnte kein Unterschied der Nierenfunktion in Abhängigkeit des Mutationsstatus festgestellt werden. Die Verteilung der Mutationen der Kohorte entsprach mit 73% TSC2-Genmutation und 27% TSC1-Genmutation jedoch annähernd der gängigen Verteilung in der TSC-Population²⁰.

Zusammenfassend lässt sich der Schluss ziehen, dass die Nierenfunktion der Patientenkohorte der vorliegenden Arbeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erniedrigt war. Es lässt sich auch feststellen, dass die Nierenfunktion, obwohl generell erniedrigt, lange stabil blieb, trotz Durchsetzung der Niere mit AML (bis zu einem Stadium von 4 bzw. 5). Somit ist anzunehmen, dass eine geringere AML Durchsetzung der Niere zunächst keinen direkten Einfluss auf die geschätzte Nierenfunktion hat. Doch gleichzeitig steigt das Risiko der Entwicklung einer CKD. Ein zusätzlicher (unbeeinflussbarer) nierenfunktionsverschlechternder Faktor ist die Zeit. Es wird ein eindeutiger Zusammenhang erkennbar.

4.3.2 Einfluss der Therapien auf die Nierenfunktion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der Therapien auf die Nierenfunktion untersucht. Dabei wurden die Therapiemöglichkeiten SAE, Operation und mTORi Gabe verglichen. Bis zur Abgabe der Arbeit war keine andere Studie zu finden, die den Einfluss dieser drei Therapien auf die Nierenfunktion retrospektiv verglich. Operation und Embolisation führten beide zu einer signifikanten Verschlechterung der eGFR Kreatinin, während die Gabe eines mTOR-Inhibitors die eGFR nicht beeinflusste. Die retrospektive Studie von Eijkemans et al.⁷⁴ kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Embolisationen die Nierenfunktion verschlechtern. Bei Eijkemans et al. wurde deutlich: je häufiger eine SAE durchgeführt wurde, desto niedriger war die Nierenfunktion. Gleichzeitig kamen diese vermehrt bei einem höheren AML Stadium zum

Einsatz. Von 351 Patienten wurden 117 embolisiert, bei denen sich die eGFR Kreatinin im Vergleich zur Kohorte ohne SAE verschlechterte⁷⁴. Sooriakumaran et al. beschrieben retrospektiv eine Kohorte von 102 Patienten, von denen 19 (13 elektiv) eine SAE erhielten. Die Tumorgröße verkleinerte sich im Mittel um 28%, bei 6 Patienten traten Komplikationen auf⁷⁸. Auch bei Sooriakumaran et al. wird die SAE nicht als optimale Therapieform der AML beschrieben, vor allem bei TSC Patienten. Negative Punkte sind die Komplikationen, die Rezidivrate und ein eventuelles Nicht-Ansprechen der Therapie. Als Notfalltherapie bei blutenden AML wird die SAE jedoch als erste Wahl empfohlen⁷⁸. Sun et al.¹²⁴ verglichen retrospektiv die Therapiemöglichkeiten SAE und Operation zur Entfernung von AML zwischen zwei TSC-betroffenen Patientenkohorten in Bezug auf die klinische Symptomatik. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Embolisation als Notfalltherapie sinnvoll ist, wodurch Ereignisse wie Makrohämaturie und retroperitoneale Hämorrhagie abnahmen und behoben werden konnten. Gleichzeitig nahmen Flankenschmerzen, unspezifische Störungen der Niere und des Ureters, renale Insuffizienz, arterielle Hypertonie und End-stage Nierenversagen zu. Bei mehr als der Hälfte der Patienten folgte noch im ersten Jahr nach erfolgter Embolisation aufgrund von weiteren AML und Nicht-Ansprechen der SAE eine (partielle) Nephrektomie¹²⁴. Es wurde ersichtlich, dass die SAE negativen Einfluss auf die Nierenfunktion hatte und vermehrt unerwünschte Ereignisse auftraten.

In der vorliegenden Arbeit wurden acht von 113 Patienten (7%) mittels Embolisation bei Erstvorstellung therapiert. Die eGFR Kreatinin war signifikant schlechter als bei Patienten ohne vorhergehender Embolisation. Im Langzeitverlauf erhielten 10 von 68 Patienten (15%) eine SAE. Hier wurde festgestellt, dass die Embolisation keinen direkten signifikanten Einfluss auf die eGFR Kreatinin hat. Es konnte jedoch ein signifikanter Unterschied der eGFR Kreatinin zwischen den Gruppen mit und ohne Embolisation festgestellt werden.

Insgesamt ist die Fallzahl mit 10 Patienten zu gering, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Die Resultate bekräftigen jedoch die Aussagen der oben genannten Studien. Sie lassen den Schluss zu, dass die SAE als Therapieform der AML nicht zum Erhalt der Nierenfunktion beiträgt.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei Erstvorstellung von 21 von 113 Patienten (19%) mittels Operation therapiert. Diese Therapieform hatte hier nur einen schwachen, jedoch nicht-signifikanten ($p=0,071$) Einfluss auf die Nierenfunktion. Im Langzeitverlauf war ein eindeutig signifikanter Einfluss der Operation auf die eGFR Kreatinin nachweisbar. Diese sank deutlich ab. Sun et al. kamen in einer retrospektiven Kohortenstudie zu dem Schluss, dass eine operative Entfernung eines AMLs zu Komplikationen wie arterieller Hypertonie, renaler Insuffizienz und Anämie führen kann¹²⁴. Durch die Operation konnten bei Sun et al. effektiv akute Blutungen gestillt werden und eine Tumorreduktion erreicht werden, wodurch typische AML Symptome wie Flankenschmerz und Makrohämaturie behoben wurden. Es traten jedoch vermehrt postoperative Komplikationen in Form von Ileus, Narbenhernie, Schmerzen und Anämie auf¹²⁴. Bissler et al. verglichen in einer retrospektiven Studie die Interventionen SAE und Operation durch partielle oder radikale Nephrektomie zur Therapie von AML bei TSC betroffenen Patienten. Die Nierenfunktion wurde dabei nicht untersucht. Sie beschrieben, dass nach einer SAE oder einer operativen Therapie im Follow-up häufig eine erneute Intervention notwendig war. Dies wurde auf den häufig beidseitigen Befall der Nieren mit AML oder eine hohe AML-Last zurückgeführt¹²⁵.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen den Schluss zu, dass die Operation nicht zum Erhalt der Nierenfunktion beiträgt. Im Gegenteil: die Nierenfunktion nahm durch operative Eingriffe rapide ab. Eine Ursache dafür könnte sein, dass bei Entfernung eines AMLs auch gesundes funktionsfähiges Nierenparenchym entfernt wird^{48,58}. Ein weiterer möglicher Grund ist, dass TSC-Patienten häufig zusätzliche AML in derselben oder zweiten Niere aufweisen bzw. diese noch entstehen⁸⁰. Daraufhin kann es hier wiederum durch Einblutung oder Verdrängung zu einer Nierenfunktionsverschlechterung kommen. Die Ergebnisse entsprechen der Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations 2021²⁷, in der empfohlen wird, Nephrektomien zu vermeiden. Die Risiken in Form von CKD, terminalem Nierenversagen und allgemeinen Komplikationen seien zu hoch⁹. Der Stellenwert der selektiven nephronsparenden Chirurgie bleibt aktuell unklar.

Die Therapie mittels mTORi führte in der vorliegenden Studie zu keiner signifikanten Veränderung der Nierenfunktion, weder bei Erstvorstellung, noch im Langzeitverlauf. Dies war unabhängig vom Ausgangswert der eGFR Kreatinin, der bei Patienten mit vorherigen Interventionen niedriger war als bei Patienten ohne vorherige Intervention. Gleichzeitig war eine Proteinurie bei Erstvorstellung bzw. bei Neuansetzen eines mTOR-Inhibitors zu beobachten, die im Langzeitverlauf jedoch nicht signifikant war. Das lässt den Schluss zu, dass die Nierenfunktion bei Gabe eines mTORi stabil bleibt. Dies entspricht den Ergebnissen der retrospektiven Studie von Bissler et al. von 2017 und 2019, in der die EXIST-2 Studie zusammengefasst wurde^{90, 126}. Die mittels MDRD Formel berechnete mittlere eGFR Kreatinin blieb hier über die vier Jahre Beobachtungszeitraum konstant⁹⁰. Teilweise hatten Patienten schon vor Behandlungsbeginn eine niedrige eGFR, diese wurde durch die Gabe eines mTORis weder verbessert noch verschlechtert. Auch hier wiesen die Patienten mit vorhergehenden renalen invasiven Interventionen einen schlechteren Ausgangswert auf⁹⁰. Das Auftreten einer Proteinurie unter mTORi Gabe wurde ebenfalls in der EXIST-2 Studie beobachtet, jedoch waren die Ausprägungen mild bzw. kam es zur Stagnation⁹⁰.

Bis zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Arbeit wurde keine andere Studie gefunden, die den Einfluss der Therapien der AML mittels SAE, Operation und mTORi auf die eGFR Kreatinin retrospektiv untersucht hat. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Patientenkohorte die Nierenfunktion durch Gabe eines mTORi stabil blieb. Ursache dafür könnte sein, dass die nicht-invasive Therapie mittels mTORi nephronschonender ist. Außerdem kommt es durch die Verhinderung eines weiteren AML-Wachstums zu weniger nierenschädigendem und -verdrängendem Gewebe. Gleichzeitig trat die bekannte Nebenwirkung einer Proteinurie zwar initial auf, stagnierte im Verlauf der Zeit jedoch. Die invasiven Therapieformen führten beide zum Absinken der eGFR Kreatinin, am ehesten durch Verlust von gesundem Nierenparenchym. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass mTORi den anderen Therapiemöglichkeiten vorzuziehen sind. Dies spiegelt die Empfehlungen der aktuellen Updated International Tuberosus Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations von 2021 wider²⁷, in denen die Gabe eines mTOR-Inhibitors als first-line Therapie für die Behandlung von AML >3cm Größe empfohlen

wird. Brakemeier et al. kamen durch den Vergleich verschiedener Studien ebenfalls zu diesem Schluss⁸³. Auch Bissler und Kingswood kamen durch den Vergleich verschiedener Studien der letzten Jahre zu diesem Ergebnis⁵⁸.

Die Ergebnisse lassen die Überlegung zu, dass die frühzeitige präventive Gabe von mTORi als Langzeittherapie bei TSC Patienten eine Möglichkeit sein könnte, das AML Wachstum von Beginn an zu verhindern. Die mTORi müssten als Langzeit Therapie dauerhaft eingenommen werden. Dadurch könnte auf nierenparenchym schädigende Interventionen, die mangels Alternativen früher notwendig waren, verzichtet werden.

In den USA läuft seit 2020 die STOP2 Studie und seit 2021 die TSC-STEP Studie, in der die frühzeitige präventive Gabe eines mTORi bei TSC betroffenen Kindern untersucht wird. In Deutschland soll dies mit der PROTECT Studie untersucht werden¹²⁷. Ziel der Studien ist es, den präventiven frühzeitigen Einsatz von mTORi bei bis zu vier (PROTECT) bzw. sechs (STOP2, TSC-STEP) Monate alten Kindern mit gesicherter TSC Erkrankung zu untersuchen. Die Überlegung dabei ist, dass die Entwicklung der Kinder und die Häufigkeit iktaler Anfallsgeschehen durch die Einnahme der mTORi positiv beeinflusst wird. Dabei würde möglicherweise die frühzeitige Einnahme der mTORi auch das Wachstum von AML unterbinden. Im besten Fall würden derzeit geborene, von TSC betroffene Kinder durch die sehr frühzeitige Einnahme von mTORi keine AML mehr entwickeln. Dadurch könnte die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz ebenfalls ausbleiben.

Die vorliegende Studie kann ein wertvoller Beitrag zu dieser Fragestellung sein. Sie zeigt die renale Krankheitslast sowie die Folgen der Therapien auf die Nierenfunktion bei TSC Patienten und stellt somit eine Grundlage für Verbesserungen dar.

4.3.3 Nebenwirkungen der mTORi

Kaplan et al. beschrieben die Nebenwirkungen, die durch eine Therapie mit mTORi auftreten können⁹⁶. Auch Bissler et al. beschrieben in der EXIST-2 Studie Nebenwirkungen unter mTORi Therapie⁸⁹. Unter anderem werden das Auftreten einer arteriellen Hypertonie, einer Hyperlipidämie, einer Hypophosphatämie und einer Proteinurie

beschrieben. Viana et al. beschrieben 2018 ebenfalls das Auftreten einer Hypophosphatämie unter mTORi Einnahme¹²⁸. In der vorliegenden Studie wurden die drei Laborparameter regelmäßig untersucht. Das Auftreten einer arteriellen Hypertonie konnte anhand der Einnahme eines Antihypertensivums festgestellt werden.

Hatano et al. untersuchten die intermittierende Gabe von mTORi bei TSC Patienten, um die Nebenwirkungen zu reduzieren. Es zeigte sich, dass die Nebenwirkungen sowohl initial als auch bei erneuter Gabe nach mehreren Monaten Pause auftraten. Jedoch war die Intensität der Nebenwirkungen bei erneuter Gabe geringer⁹⁴. Sie wiesen jedoch auf die regelmäßigen Kontrollen bezüglich der Entwicklung einer Proteinurie und arteriellen Hypertonie hin. Der Nachteil an der intermittierenden Gabe war jedoch, dass die renalen AML erneut gewachsen sind⁹⁴. Auch Bissler et al. untersuchten die intermittierende Gabe von Everolimus und zeigten, dass es zu einem erneuten Wachstum der AML kam¹⁰⁶. Bissler und Kingswood kamen zu dem Schluss, dass Everolimus bei TSC Patienten meist in zu hohen Dosen verordnet wurde. Bei der niedrigsten effektiven Dosis könne eine AML Reduktion erreicht werden und gleichzeitig das Auftreten der Nebenwirkungen minimiert werden⁵⁸. Gu et al. untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie die sequenzielle Gabe von Everolimus bei TSC betroffenen Asiaten, um die Nebenwirkungen des Medikaments zu verringern. Alle Patienten wiesen AML auf. Die Reduktion der Tumorgröße war eine wichtige Voraussetzung für den Erfolg der Studie. Eine aus 23 Probanden bestehende Kohorte bekam 12 Monate durchgehend 10mg Everolimus pro Tag, die andere, aus 30 Probanden bestehende Kohorte bekam zunächst 3 Monate 10mg/Tag. Ab dem 4. Monat bekamen die Probanden der 2. Kohorte nur noch 5mg/Tag Everolimus. Die Tumorgröße reduzierte sich bei beiden Gruppen, dem vorgegebenen Ziel entsprechend, ausreichend. Nach Reduktion der Everolimus Dosis in der 2. Kohorte (sequenzielle Gabe) blieb die Größe der AML bestehen, sie wuchsen nicht weiter. Gleichzeitig zeigten sich in der 2. Kohorte signifikant weniger unerwünschte Nebenwirkungen durch Everolimus. Die Nebenwirkungen durch den mTORi wurden als orale Ulzerationen, Harnwegsinfektionen, Menstruationsstörungen, Anämie, Leberfunktionsstörungen, Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie beschrieben. Gu et al. wiesen darauf hin, dass Asiaten gewisse Medikamente (molecular targeted drugs) anders verstoffwechseln und sich somit andere

Medikamentenspiegel bilden¹⁰⁴. Luo et al. untersuchten in einer prospektiven Studie low-dose Gabe von Everolimus bei 24 TSC-betroffenen Patienten. Zunächst wurde allen Patienten für 6 Monate die Standarddosis mit 10mg/Tag gegeben, wodurch die AML Größe signifikant abnahm. Nach 6 Monaten wurde die Dosis auf 5mg/Tag reduziert, worunter die Tumorgöße stabil blieb. Gleichzeitig nahmen die Nebenwirkungen durch die Everolimuseinnahme zum Teil signifikant ab¹⁰⁹. Die Nebenwirkungen waren unter anderem Proteinurie, orale Mukositis, Hypophosphatämie, Hypertriglyzeridämie, Menstruationsunregelmäßigkeiten, Harnwegsinfektionen und obere Atemwegsinfektionen¹⁰⁹. In der vorliegenden Studie wurde Everolimus, wenn möglich, durchgehend und in derselben Dosis (blutspiegeladaptiert) gegeben. Es konnten retrospektiv nur Nebenwirkungen anhand Laborwerten und eine arterielle Hypertonie festgestellt werden. Somit ließ sich über Nebenwirkungen in Form von z.B. Ulzerationen und Menstruationsstörungen keine Aussage treffen. Die Studie bietet jedoch unter anderem eine Übersicht über Laborveränderungen unter mTORi Einnahme und somit eine Grundlage für weitere Verbesserungen.

4.3.3.1 Proteinurie

In der vorliegenden Arbeit wurde die Nebenwirkung einer Proteinurie unter mTORi Einnahme im Quer- und Längsschnitt untersucht. Bei Erstvorstellung wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne mTORi Einnahme bezüglich Proteinurie und Albuminurie festgestellt. Es ließ sich bei 40 von 113 Patienten (35%) eine pathologische Proteinurie von >100mg/g Kreatinin nachweisen. Kaplan et al. beschrieben eine Inzidenz von 3-36% für Proteinurie unter Everolimuseinnahme⁹⁶. Im Langzeitverlauf der vorliegenden Arbeit wiesen 33 von 68 Patienten (49%) eine pathologische Proteinurie auf, davon nahmen 23 Patienten (70%) einen mTORi ein. Im Langzeitverlauf wurde der direkte Einfluss durch die Gabe eines mTORi auf die Entwicklung einer Proteinurie untersucht. Es kam zu keinem signifikanten Ergebnis. In weiteren Berechnungen wurden jedoch die insgesamt erhöhten Werte der Proteinurie in der Patientengruppe mit mTORi-Einnahme dargestellt, wodurch die Entwicklung der Nebenwirkung ersichtlich wird. Insgesamt lassen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Überlegung zu, dass sich in dieser Kohorte initial unter mTORi

Gabe eine pathologische Proteinurie entwickelt, diese aber im weiteren Verlauf stagniert. Fantus et al. beschrieben in Mausversuchen die Beobachtung einer zunächst dezent abnehmenden Nierenfunktion und Entwicklung einer Albuminurie unter Rapamycingabe, welche nach acht Wochen Behandlung mit dem Medikament rückläufig war¹²¹. Bissler et al. berichteten ebenfalls über das Auftreten einer Proteinurie unter mTORi-Einnahme, jedoch beschrieben sie diese als mild und variabel bei TSC Patienten. Bei Dosisreduktion nahm die Proteinurie ab. Sie stellten zusätzlich die Vermutung auf, dass das Auftreten einer Proteinurie unter anderem Teil der renalen Erkrankung der Tuberösen Sklerose ist⁹⁰. Auch Arnau et al. beobachteten in einer retrospektiven Studie, in der mTORi bei nierentransplantierten Patienten verordnet wurde, das Auftreten einer Proteinurie. Sie beschrieben, dass die Proteinurie ein Marker für eine Niereninsuffizienz sei, der bei 25% der Patienten auf mTORi Einnahme zurückgeführt werden kann¹²⁹.

Bei Janssens et al. wurde ebenfalls das häufige Auftreten einer Proteinurie bei Patienten mit TSC konstatiert¹⁰⁰. Hier konnte kein direkter Zusammenhang zwischen einer niedrigen eGFR Kreatinin und einer Proteinurie ermittelt werden, jedoch wurde eine schnellere Abnahme der eGFR Kreatinin bei Vorliegen einer Proteinurie beobachtet. Keiner der Patienten nahm einen mTORi ein¹⁰⁰. Auch Bissler et al. stellten die Vermutung auf, dass die Entwicklung einer Proteinurie Teil der renalen Erkrankung der Tuberösen Sklerose sei, da die Placebogruppe (ohne Everolimuseinnahme) häufiger eine Proteinurie aufwies als die Gruppe mit Medikamenteneinnahme (8% vs. 4%)⁹⁰.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die Patienten mit einer niedrigen eGFR Kreatinin häufig eine Proteinurie aufwiesen. Es konnte im Langzeitverlauf eine Zunahme einer Proteinurie mit Verschlechterung der eGFR Kreatinin festgestellt werden. Dies lässt ebenfalls die Vermutung zu, dass das Auftreten einer Proteinurie Teil der Erkrankung Tuberöse Sklerose ist. Die Genese der Proteinurie ließ sich in dieser Studie retrospektiv nicht eindeutig ermitteln. Die Einnahme eines mTOR-Inhibitors, sowie die Verschlechterung der Nierenfunktion sind mögliche Ursachen. Es benötigt weitere Untersuchungen mit größerer Fallzahl und längerer mittlerer Beobachtungszeit.

4.3.3.2 Arterielle Hypertonie

Unter mTORi Einnahme kann es zu einer arteriellen Hypertonie kommen. Kaplan et al. beschrieben das Auftreten dieser unter Everolimuseinnahme mit 17-30%⁹⁶. In der EXIST-2 Studie von Bissler et al. wurde diesbezüglich nichts erwähnt¹²⁶. Kaplan et al. erwähnten die medikamentöse Behandlung der arteriellen Hypertonie mit ACE-Hemmern beziehungsweise AT1-Antagonisten, da dadurch zusätzlich eine mögliche Proteinurie reduziert werden kann. Gleichzeitig berichteten sie jedoch vom erhöhten Risiko eines Angioödems unter ACE-Hemmer Einnahme⁹⁶. Brakemeier et al. rieten aufgrund des Risikos sogar komplett von der Einnahme eines ACE-Hemmers ab, wohingegen AT1-Blocker als Therapie der Wahl bezeichnet wurden⁸³. In der vorliegenden Studie nahmen 22 von 113 Patienten (20%) Antihypertensiva und davon 15 Patienten (68%) einen ACE-Hemmer/AT1-Blocker ein. Acht von den 22 Patienten (36%) mit antihypertensiver Medikation nahmen einen mTORi ein. Bei den Patienten mit Einnahme eines der Antihypertensiva zeigte sich eine mittlere reduzierte eGFR Kreatinin (73,81ml/min, SD±36,24). Es konnte retrospektiv nicht eindeutig nachvollzogen werden, ob die mTORi Einnahme Einfluss auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie hatte, da mit acht Patienten die Kohorte zu klein war und somit kein eindeutiger Zusammenhang ersichtlich wurde. Somit war die mögliche, durch mTORi bedingte, Nebenwirkung einer arteriellen Hypertonie in dieser Kohorte nicht eindeutig feststellbar. Auffällig war jedoch, dass die Patientenkohorte mit Antihypertensiva Einnahme insgesamt eine erniedrigte Nierenfunktion aufwies. Wie oben beschrieben, konnte eine Abnahme der Nierenfunktion bei hoher renaler AML Durchsetzung festgestellt werden. Durch die hohe AML Last kommt es zu einer Verdrängung des gesunden Nierenparenchyms. Dies lässt zusätzlich die Vermutung zu, dass die arterielle Hypertonie unter anderem renal bedingt, und somit eine sekundäre arterielle Hypertonie ist. Bissler et al. beschrieben ebenfalls das Risiko der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie beim Auftreten von renalen AML⁹⁰, genauso wie Kingswood et al. im TOSCA Register¹⁰. Jansen et al. berichteten in einer retrospektiven Studie vom häufigen Beobachten einer arteriellen Hypertonie bei TSC Patienten. Sie beschrieben, dass die Nierenfunktion schneller abnahm, wenn die Patienten einen Hypertonus hatten. Jansen et al.

empfehlen die frühzeitige medikamentöse Behandlung mit einem ACE Hemmer/AT1-Blocker, um der Entwicklung einer CKD vorzubeugen¹⁰⁰.

4.3.3.3 LDL-Cholesterin

Kaplan et al. berichteten von einer Prävalenz von 75% bezüglich des Auftretens einer Hyperlipidämie unter mTORi-Einnahme, die Ausprägung sei jedoch mild⁹⁶. Auch Bissler et al. detektierten in der EXIST-2 Studie die Entwicklung einer Hypercholesterinämie während mTORi Einnahme¹²⁶. In der vorliegenden Studie wurden bei Erstvorstellung 21 von 113 Patienten (19%) auf LDL-Cholesterin getestet. Dabei konnte eine Tendenz zu höheren LDL Werten in der Gruppe mit mTORi-Einnahme festgestellt werden. Es wies jedoch nur ein Patient pathologische Werte auf (>160mg/dl). Im Langzeitverlauf wurde ein signifikanter Einfluss des Medikaments auf LDL-Cholesterin festgestellt. Das LDL-Cholesterin zeigte sich hier unter mTORi-Einnahme höher als ohne Einnahme. Es ließen sich jedoch nur bei neun von 61 Patienten (15%) pathologische Werte feststellen. Davon nahmen sieben (78%) einen mTORi ein. Die Ergebnisse der Studie verdeutlichen, dass sich auch in dieser Patientenkohorte unter mTORi Einnahme eine Hypercholesterinämie entwickelte. Dies bedeutet, dass unter mTORi Einnahme regelmäßige Kontrollen der Lipide und des Cholesterins nötig sind. Zusätzlich besteht die Möglichkeit der Gabe eines Statins. In der vorliegenden Studie konnte retrospektiv nicht festgestellt werden, ob ein Statin eingenommen wurde. Kaplan et al. empfahlen bei Auftreten einer Hyperlipidämie ebenfalls die Einnahme eines Statins und eine Lifestyleänderung⁹⁶. Gu et al. berichteten ebenfalls von einer Hypercholesterinämie unter Everolimusgabe in seiner prospektiven Kohortenstudie. Durch eine sequentielle Gabe von Everolimus konnte eine signifikante Reduktion der mTORi Nebenwirkungen (unter anderem Hypercholesterinämie) festgestellt werden¹⁰⁴.

4.3.3.4 Phosphat

Das Phosphat wurde in dieser Kohorte ebenfalls mit dem Ziel untersucht, einen potenziellen Einfluss durch mTORi-Einnahme zu detektieren. Bei Erstvorstellung wurden 67 von 113 Patienten (59%) untersucht, von denen einer eine Hypophosphatämie aufwies. Im Langzeitverlauf wurden 57 von 68 Patienten (84%) regelmäßig getestet, von

denen neun (16%) ein erniedrigtes Phosphat aufwiesen. Davon nahmen sechs Patienten (67%) einen mTORi ein. Ein direkter Einfluss durch die Einnahme eines mTORi konnte nicht festgestellt werden. Bei Bissler et al. wurde das Auftreten einer Hypophosphatämie unter Everolimus Einnahme in der EXIST-2 Studie mit 11% beschrieben⁸⁹. In einem Follow-up Update der Studie wurde weiterhin das Auftreten einer Hypophosphatämie beobachtet¹²⁶. Eine therapeutische Konsequenz wurde nicht beschrieben. Eine Optimierung der Everolimusdosis wäre sinnvoll, sodass die unerwünschten Wirkungen minimiert werden, die therapeutische Wirksamkeit jedoch erhalten bleibt. Hierfür benötigt es weitere Studien mit Untersuchung der optimalen Everolimusdosis bei TSC Patienten.

4.3.4 Zusammenhang Nierenfunktion und iPTH

In dieser Studie wurde bei Erstvorstellung bei 16 von 40 untersuchten Patienten (40%) ein erhöhtes iPTH festgestellt. Hier wurde ein signifikanter Anstieg des iPTHs mit Abnahme der eGFR Kreatinin beobachtet. Im Langzeitverlauf wurde bei 36 von 68 Patienten (53%) das iPTH untersucht, davon wiesen 14 (39%) einen pathologischen Wert $>65\text{pg/ml}$ auf. Auch hier konnte eine signifikante Zunahme des iPTHs mit Abnahme der eGFR Kreatinin gezeigt werden. Ein Zusammenhang mit Therapien ließ sich nicht herstellen. In der vorliegenden Studie lassen die Berechnungen den Schluss zu, dass das Ansteigen des intakten Parathormons in Zusammenhang mit einer schlechten Nierenfunktion steht. Der Anstieg des iPTHs wird als Ausdruck eines sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei chronischer Niereninsuffizienz (renale Osteopathie) verstanden. Das Kalzium konnte bei fehlender Laboranalyse retrospektiv nicht beurteilt werden⁷³.

Der beobachtete Anstieg des iPTHs in dieser Patientenkohorte lässt die Überlegung zu, dass iPTH als frühzeitiger Diagnostikparameter zur Einschätzung der Nierenfunktion bei TSC genutzt werden könnte. Die Errechnung der eGFR mit Kreatinin ist aufgrund des kreatininblinden Bereichs vor allem in der frühen Diagnostik bei beginnender Nierenfunktionsverschlechterung nicht immer aussagekräftig⁷³. Das iPTH könnte hier helfen, frühzeitig Risikokandidaten zu identifizieren. In dieser Studie stieg das iPTH erst mit abfallender Nierenfunktion, somit lassen sich hier diesbezüglich keine

frühzeitigen Erkenntnisse gewinnen. Grundsätzlich sollte das iPTH als weiterer, und im besten Fall früher Parameter zur Diagnostik der Nierenfunktion bei TSC Patienten mitbestimmt werden. Es wurden bis zur Abgabe dieser Arbeit keine Studien bezüglich der oben genannten Fragestellung gefunden. Jedoch sollte diese Überlegung in weiteren Studien untersucht werden.

In dem TOSCA Register von Kingswood et al. wurde das sporadische Auftreten eines parathyreoiden Adenoms bei TSC Patienten beschrieben^{47, 130}. Dies könnte ebenfalls eine Ursache für das erhöhte Parathormon sein. Bei einem parathyreoiden Adenom wäre im Rahmen eines primären Hyperparathyreoidismus meist zusätzlich zu dem erhöhten iPTH eine Hypophosphatämie und eine Hyperkalzämie beobachtbar^{73, 131}. In dieser Patientenkohorte blieb das Phosphat bei Erstvorstellung und im Langzeitverlauf meist im Normbereich. Das Kalzium konnte bei fehlender Labordiagnostik retrospektiv nicht beurteilt werden. Aufgrund dessen war es in dieser Kohorte nicht möglich, einen eventuell bestehenden primären Hyperparathyreoidismus festzustellen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit quantifiziert retrospektiv die Nierenfunktion der TSC Patienten der Nephrologischen Ambulanz der LMU Klinik München im Längs- und Querschnitt. Im Vergleich zur Normalbevölkerung (zum passenden Alterskollektiv) zeigte sich die die Nierenfunktion um 8ml/min/10 Jahre erniedrigt (18ml/min statt 10ml/min in 10 Jahren). Es wurde festgestellt, dass die Nierenfunktion während des Beobachtungszeitraums der Studie signifikant abnahm ($p < 0,001$). Eine hohe AML Last der Niere hatte ebenfalls einen Einfluss auf die Nierenfunktion. Bei starker Durchsetzung der Niere mit AML (Stadium 5 und 6), nahm die Nierenfunktion im Verlauf ab ($p = 0,002$). Im Stadium 1 ließ sich eine eGFR Kreatinin von im Median 113ml/min und im Stadium 6 eine eGFR Kreatinin von im Median 55ml/min feststellen. Bei moderater und niedriger Durchsetzung mit AML (Stadium 1-4) blieb sie hingegen stabil.

Der Einfluss der drei Therapieformen der AML (Operation, SAE und mTORi) auf die Nierenfunktion wurde verglichen. Es wurde festgestellt, dass die Nierenfunktion unter mTORi-Gabe unabhängig vom Ausgangswert der eGFR Kreatinin stabil blieb. Durch die SAE und operative Verfahren kam es zu einer Abnahme der eGFR Kreatinin. Da die Nierenfunktion durch Operationen signifikant abnahm, sollten diese vermieden werden ($p < 0,001$).

Unter mTORi Gabe kam es zu Nebenwirkungen. Es ließen sich eine Hyperlipidämie und Proteinurie feststellen. Bei initialer Gabe der mTORi ließ sich eine signifikante Entwicklung einer Proteinurie feststellen ($p = 0,010$). Mit mTORi Einnahme ließ sich bei Erstvorstellung eine Proteinurie von im Median 123mg/g Kreatinin, ohne mTORi Einnahme bei 77mg/g Kreatinin. Im Langzeitverlauf war die Proteinurie weiterhin ersichtlich, jedoch wurde kein direkter Einfluss durch mTORi ermittelt. Insgesamt waren die retrospektiv erfassten Nebenwirkungen durch mTORi moderat. Mit Abnahme der Nierenfunktion konnte eine Zunahme der Proteinurie festgestellt werden. Dadurch ließ sich vermuten, dass die Entwicklung einer Proteinurie Teil der Erkrankung TSC ist.

Es wurde ein Anstieg des iPTHs bei Abnahme der Nierenfunktion beobachtet (Querschnittsdaten: $p=0,005$, Längsschnittsdaten: $p<0,001$). iPTH könnte als frühzeitiger Diagnostikparameter zur Einschätzung der Nierenfunktion bei TSC genutzt werden.

Zusammenfassend zeigt sich in unserer Patientenkohorte unter mTORi-Therapie eine im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten der AML stabilere Nierenfunktion. Die eGFR Kreatinin blieb stabil und die Entwicklung einer Proteinurie moderat. Ob mTOR-Inhibitoren als präventive Therapie die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz verhindern oder abmildern können, muss in weiteren Studien untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Tee AR, Fingar DC, Manning BD, et al. 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;99(21):13571-13576.
2. Switon K, Kotulska K, Janusz-Kaminska A, et al. Tuberous sclerosis complex: From molecular biology to novel therapeutic approaches. *IUBMB Life*. 2016;68(12):955-962.
3. Samueli S, Abraham K, Dressler A, et al. Tuberous Sclerosis Complex: new criteria for diagnostic work-up and management. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127(15-16):619-630.
4. Huang J, Manning BD. The TSC1–TSC2 complex: a molecular switchboard controlling cell growth. *The Biochemical journal*. 2008;412(2):179-190.
5. Neuman NA, Henske EP. Non-canonical functions of the tuberous sclerosis complex-Rheb signalling axis. *EMBO Molecular Medicine*. 2011;3(4):189-200.
6. Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH. Tuberous Sclerosis Complex, Developmental perspectives in psychiatry. 1999:3-5.
7. Gómez MR. History of the tuberous sclerosis complex. *Brain and Development*. 1995;17:55-57.
8. Crissey JT, Parish LC, Holubar K. *Historical atlas of dermatology and dermatologists*: CRC Press 2013.
9. Northrup H, Krueger DA, on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric neurology*. 2013;49(4):243-254.
10. Kingswood JC, d'Augeres GB, Belousova E, et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12(1):2.
11. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *The Lancet*. 2008;372(9639):657-668.
12. Martin KR, Zhou W, Bowman MJ, et al. The genomic landscape of tuberous sclerosis complex. *Nature Communications*. 2017;8:15816.
13. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The Tuberous Sclerosis Complex. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(13):1345-1356.
14. Napolioni V, Curatolo P. Genetics and Molecular Biology of Tuberous Sclerosis Complex. *Current Genomics*. 2008;9(7):475-487.
15. Perlman SL. Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *Encyclopedia of the Neurological Sciences* 2014:549-551.

16. Tyburczy ME, Dies KA, Glass J, et al. Mosaic and Intronic Mutations in TSC1/TSC2 Explain the Majority of TSC Patients with No Mutation Identified by Conventional Testing. *PLoS Genetics*. 2015;11(11):e1005637.
17. 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;277(5327):805-808.
18. Consortium TECTS. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell*. 1993;75(7):1305-1315.
19. Kothare SV, Singh K, Chalifoux JR, et al. Severity of manifestations in tuberous sclerosis complex in relation to genotype. *Epilepsia*. 2014;55(7):1025-1029.
20. Henske EP, Jozwiak S, Kingswood JC, et al. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16035.
21. van Slegtenhorst M, Nellist M, Nagelkerken B, et al. Interaction Between Hamartin and Tuberin, the TSC1 and TSC2 Gene Products. *Human Molecular Genetics*. 1998;7(6):1053-1057.
22. Kwiatkowski DJ, Manning BD. Tuberous sclerosis: a GAP at the crossroads of multiple signaling pathways. *Hum Mol Genet*. 2005;14 Spec No. 2:R251-258.
23. Inoki K, Li Y, Xu T, et al. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling. *Genes & development*. 2003;17(15):1829-1834.
24. Dobashi Y, Watanabe Y, Miwa C, et al. Mammalian target of rapamycin: a central node of complex signaling cascades. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2011;4(5):476-495.
25. Pópulo H, Lopes JM, Soares P. The mTOR Signalling Pathway in Human Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012;13(2):1886-1918.
26. Staley BA, Vail EA, Thiele EA. Tuberous Sclerosis Complex: Diagnostic Challenges, Presenting Symptoms, and Commonly Missed Signs. *Pediatrics*. 2011;127(1):e117-e125.
27. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021;123:50-66.
28. Ismail NF, Rani AQ, Nik Abdul Malik NM, et al. Combination of Multiple Ligation-Dependent Probe Amplification and Illumina MiSeq Amplicon Sequencing for TSC1/TSC2 Gene Analyses in Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *J Mol Diagn*. 2017;19(2):265-276.
29. Ali M, Girimaji SC, Markandaya M, et al. Mutation and polymorphism analysis of TSC1 and TSC2 genes in Indian patients with tuberous sclerosis complex. *Acta Neurol Scand*. 2005;111(1):54-63.
30. Carsillo T, Astrinidis A, Petri Henske E. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangiomyomatosis. *PNAS*. 2000;97(11):6085-6090.

31. Francis J, DiMario J. Brain Abnormalities in Tuberous Sclerosis Complex. *Journal of Child Neurology*. 2004;19(9):650-657.
32. Ruppe V, Dilsiz P, Reiss CS, et al. Developmental brain abnormalities in tuberous sclerosis complex: A comparative tissue analysis of cortical tubers and perituberal cortex. *Epilepsia*. 2014;55(4):539-550.
33. De Waele L, Lagae L, Mekahli D. Tuberous sclerosis complex: the past and the future. *Pediatric Nephrology*. 2015;30(10):1771-1780.
34. Dragoumi P, O'Callaghan F, Zafeiriou DI. Diagnosis of tuberous sclerosis complex in the fetus. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(6):1027-1034.
35. Grajkowska W, Kotulska K, Jurkiewicz E, et al. Review article
Brain lesions in tuberous sclerosis complex. Review. *Folia Neuropathologica*. 2010;48(3).
36. Wataya-Kaneda M, Uemura M, Fujita K, et al. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2017;24(9):681-691.
37. Curatolo P, Moavero R, Roberto D, et al. Genotype/Phenotype Correlations in Tuberous Sclerosis Complex. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2015;22(4):259-273.
38. Leclezio L, de Vries PJ. Advances in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(2):113-120.
39. de Vries PJ, Wilde L, de Vries MC, et al. A clinical update on tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018;178(3):309-320.
40. Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex. *Journal of Child Neurology*. 2004;19(9):643-649.
41. Hancock E, Osborne J. Lymphangiomyomatosis: a review of the literature. *Respiratory Medicine*. 2002;96(1):1-6.
42. Sciacca P, Giacchi V, Mattia C, et al. Rhabdomyomas and Tuberous sclerosis complex: our experience in 33 cases. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14:66-66.
43. Etuwewe B, John CM, Abdelaziz M. Asymptomatic cardiac rhabdomyoma in neonates: is surgery indicated? *Images in paediatric cardiology*. 2009;11(2):1-8.
44. Jozwiak S, Kotulska K, Kasprzyk-Obara J, et al. Clinical and genotype studies of cardiac tumors in 154 patients with tuberous sclerosis complex. *Pediatrics*. 2006;118(4):e1146-1151.
45. Wan MJ, Chan KL, Jastrzembski BG, et al. Neuro-ophthalmological manifestations of tuberous sclerosis: current perspectives. *Eye Brain*. 2019;11:13-23.
46. Boronat S, Barber I, Thiele EA. Sclerotic bone lesions in tuberous sclerosis complex: A genotype-phenotype study. *Am J Med Genet A*. 2017;173(7):1891-1895.

47. Kingswood JC, Bruzzi P, Curatolo P, et al. TOSCA - first international registry to address knowledge gaps in the natural history and management of tuberous sclerosis complex. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9:182-182.
48. Bissler JJ, Christopher Kingswood J. Renal manifestation of tuberous sclerosis complex. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2018;178(3):338-347.
49. Wang SF, Lo WO. Benign Neoplasm of Kidney: Angiomyolipoma. *Journal of medical ultrasound*. 2018;26(3):119-122.
50. Kennedy JM, Wang X, Plouffe KR, et al. Clinical and morphologic review of 60 hereditary renal tumors from 30 hereditary renal cell carcinoma syndrome patients: lessons from a contemporary single institution series. *Med Oncol*. 2019;36(9):74.
51. Dixon BP, Hulbert JC, Bissler JJ. Tuberous Sclerosis Complex Renal Disease. *Nephron Experimental Nephrology*. 2010;118(1):e15-e20.
52. Yang P, Cornejo KM, Sadow PM, et al. Renal cell carcinoma in tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(7):895-909.
53. Siroky BJ, Yin H, Bissler JJ. Clinical and molecular insights into tuberous sclerosis complex renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(6):839-852.
54. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int*. 2006;70(10):1777-1782.
55. Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016;160(2):183-194.
56. Islam MP, Roach ES. Tuberous sclerosis complex. *Handbook of clinical neurology*. 2015;132:97-109.
57. Bernstein J. Renal cystic disease in the tuberous sclerosis complex. *Pediatric Nephrology*. 1993;7(4):490-495.
58. Bissler JJ, Kingswood JC. Optimal treatment of tuberous sclerosis complex associated renal angiomyolipomata: a systematic review. *Ther Adv Urol*. 2016;8(4):279-290.
59. Casper KA, Donnelly LF, Chen B, et al. Tuberous Sclerosis Complex: Renal Imaging Findings. *Radiology*. 2002;225(2):451-456.
60. Siroky BJ, Towbin AJ, Trout AT, et al. Improvement in Renal Cystic Disease of Tuberous Sclerosis Complex After Treatment with Mammalian Target of Rapamycin Inhibitor. *J Pediatr*. 2017;187:318-322 e312.
61. 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;8(4):328-332.

62. Sampson JR, Maheshwar MM, Aspinwall R, et al. Renal cystic disease in tuberous sclerosis: role of the polycystic kidney disease 1 gene. *Am J Hum Genet.* 1997;61(4):843-851.
63. Bissler JJ, Siroky BJ, Yin H. Glomerulocystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(10):2049-2056; quiz 2056-2049.
64. Rito M, Cabrera RA. Glomerulocystic kidney presenting as a unilateral kidney mass in a newborn with tuberous sclerosis: Report of a case and review of the literature. *Pathology - Research and Practice.* 2017;213(3):286-291.
65. Flum AS, Hamoui N, Said MA, et al. Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *J Urol.* 2016;195(4 Pt 1):834-846.
66. Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, et al. Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology.* 2008;72(5):1077-1082.
67. Bausch K, Wetterauer C, Diethelm J, et al. Enhancing disease awareness for tuberous sclerosis complex in patients with radiologic diagnosis of renal angiomyolipoma: an observational study. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):47.
68. Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus G. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):255-265.
69. Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, et al. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging.* 2014;39(3):588-604.
70. Sarraf M, Masoumi A, Castro-Silva FJ, et al. A case of tuberous sclerosis complex that progressed to end-stage renal disease. *Nature Reviews Nephrology.* 2009;5(3):172-176.
71. Bissler JJ, Kingswood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int.* 2004;66(3):924-934.
72. Lam HC, Siroky BJ, Henske EP. Renal disease in tuberous sclerosis complex: pathogenesis and therapy. *Nature Reviews Nephrology.* 2018;14(11):704-716.
73. Herold G, (Ed). *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Köln: Herold 2014.
74. Eijkemans MJ, van der Wal W, Reijnders LJ, et al. Long-term Follow-up Assessing Renal Angiomyolipoma Treatment Patterns, Morbidity, and Mortality: An Observational Study in Tuberous Sclerosis Complex Patients in the Netherlands. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(4):638-645.
75. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-1305.

76. Seyam R, AlKhudair W, Kattan S, et al. The Risks of Renal Angiomyolipoma: Reviewing the Evidence. 2017. 2017;4(4):13.
77. Wang C, Li X, Peng L, et al. An update on recent developments in rupture of renal angiomyolipoma. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(16):e0497.
78. Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, et al. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU International*. 2010;105(1):101-106.
79. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, et al. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology*. 2002;225(1):78-82.
80. Samuels JA. Treatment of Renal Angiomyolipoma and Other Hamartomas in Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(7):1196-1202.
81. Kingswood JC, Bissler JJ, Budde K, et al. Review of the Tuberous Sclerosis Renal Guidelines from the 2012 Consensus Conference: Current Data and Future Study. *Nephron*. 2016;134(2):51-58.
82. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):5-14.
83. Brakemeier S, Bachmann F, Budde K. Treatment of renal angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex (TSC) patients. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(7):1137-1144.
84. Anis O, Rimon U, Ramon J, et al. Selective Arterial Embolization for Large or Symptomatic Renal Angiomyolipoma: 10 Years of Follow-Up. *Urology*. 2019.
85. Bhatt JR, Richard PO, Kim NS, et al. Natural History of Renal Angiomyolipoma (AML): Most Patients with Large AMLs >4cm Can Be Offered Active Surveillance as an Initial Management Strategy. *Eur Urol*. 2016;70(1):85-90.
86. Bardin F, Chevallier O, Bertaut A, et al. Selective arterial embolization of symptomatic and asymptomatic renal angiomyolipomas: a retrospective study of safety, outcomes and tumor size reduction. *Quant Imaging Med Surg*. 2017;7(1):8-23.
87. Ramon J, Rimon U, Garniek A, et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol*. 2009;55(5):1155-1161.
88. Bissler J, al. e. EXIST-2: Effect of Everolimus on Angiomyolipoma in Patients with Tuberous sclerosis complex or sporadic Lymphangiomyomatosis. *The Journal of Urology*. 2012;187.
89. 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. *The Lancet*. 2013;381(9869):817-824.

90. Bissler JJ, Budde K, Sauter M, et al. Effect of everolimus on renal function in patients with tuberous sclerosis complex: evidence from EXIST-1 and EXIST-2. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(6):1000-1008.
91. Pirson Y. Tuberous sclerosis complex-associated kidney angiomyolipoma: from contemplation to action. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1680-1685.
92. MacKeigan JP, Krueger DA. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Neuro-Oncology*. 2015;17(12):1550-1559.
93. Soefje SA, Karnad A, Brenner AJ. Common toxicities of mammalian target of rapamycin inhibitors. *Target Oncol*. 2011;6(2):125-129.
94. Hatano T, Inaba H, Endo K, et al. Intermittent everolimus administration for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2017.
95. Hatano T, Matsu-Ura T, Mori KI, et al. Effect of everolimus treatment for regrown renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex after transcatheter arterial embolization. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(6):1134-1139.
96. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014;28(3):126-133.
97. Sparagana S, Franz DN, Krueger DA, et al. Pooled analysis of menstrual irregularities from three major clinical studies evaluating everolimus for the treatment of tuberous sclerosis complex. *PloS one*. 2017;12(10):e0186235.
98. Sadowski K, Kotulska K, Jozwiak S. Management of side effects of mTOR inhibitors in tuberous sclerosis patients. *Pharmacol Rep*. 2016;68(3):536-542.
99. Diekmann F, Andres A, Oppenheimer F. mTOR inhibitor-associated proteinuria in kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012;26(1):27-29.
100. Janssens P, Van Hoeve K, De Waele L, et al. Renal progression factors in young patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(11):2085-2093.
101. Persu A, Canning C, Prejbisz A, et al. Beyond Atherosclerosis and Fibromuscular Dysplasia: Rare Causes of Renovascular Hypertension. *Hypertension*. 2021;78(4):898-911.
102. Vekeman F, Magestro M, Karner P, et al. Kidney involvement in tuberous sclerosis complex: the impact on healthcare resource use and costs. *J Med Econ*. 2015;18(12):1060-1070.
103. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *Am Fam Physician*. 2004;70(5):869-876.

104. Gu L, Peng C, Zhang F, et al. Sequential everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: a prospective cohort study. *Orphanet journal of rare diseases*. 2021;16(1):277.
105. Curatolo P, Bjornvold M, Dill PE, et al. The Role of mTOR Inhibitors in the Treatment of Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Evidence-based and Expert Opinions. *Drugs*. 2016;76(5):551-565.
106. Bissler JJ, Nonomura N, Budde K, et al. Angiomyolipoma rebound tumor growth after discontinuation of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis. *PloS one*. 2018;13(9):e0201005.
107. Song X, Said Q, Tran O, et al. Everolimus compliance and persistence among tuberous sclerosis complex patients with renal angiomyolipoma or subependymal giant cell astrocytoma. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(6):1103-1110.
108. Kingswood JC, Belousova E, Benedik MP, et al. TuberOus SCLerosis registry to increAse disease awareness (TOSCA) Post-Authorisation Safety Study of Everolimus in Patients With Tuberous Sclerosis Complex. *Front Neurol*. 2021;12:630378.
109. Luo C, Ye WR, Zu XB, et al. Low-Dose Everolimus Maintenance Therapy for Renal Angiomyolipoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:744050.
110. Bobeff K, Krajewska K, Baranska D, et al. Maintenance Therapy With Everolimus for Subependymal Giant Cell Astrocytoma in Patients With Tuberous Sclerosis - Final Results From the EMINENTS Study. *Front Neurol*. 2021;12:581102.
111. Zonnenberg B, Eijkemans MJ, Reijnders L, et al. Presentation of renal angiomyolipoma and mortality in tuberous sclerosis in the Netherlands. *NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND* 2014:43-43.
112. Prigent FV, Guillen K, Comby PO, et al. Selective Arterial Embolization of Renal Angiomyolipomas with a N-Butyl Cyanoacrylate-Lipiodol Mixture: Efficacy, Safety, Short- and Mid-Term Outcomes. *J Clin Med*. 2021;10(18).
113. Volpi A, Sala G, Lesma E, et al. Tuberous sclerosis complex: new insights into clinical and therapeutic approach. *J Nephrol*. 2019;32(3):355-363.
114. Williams JM, Racadio JM, Johnson ND, et al. Embolization of renal angiomyolipomata in patients with tuberous sclerosis complex. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(1):95-102.
115. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367(1):20-29.
116. Razali NM, Wah YB. Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests. *Journal of statistical modeling and analytics*. 2011;2(1):21-33.
117. Field A. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*: sage 2013.

118. Heck R, Thomas S, Tabata L. *Multilevel and Longitudinal Modeling with IBM SPSS*. Routledge. New York. 2014.
119. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(1):1-12.
120. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest*. 1950;29(5):496-507.
121. Fantus D, Rogers NM, Grahammer F, et al. Roles of mTOR complexes in the kidney: implications for renal disease and transplantation. *Nature reviews Nephrology*. 2016;12(10):587-609.
122. Kingswood C, Bolton P, Crawford P, et al. The clinical profile of tuberous sclerosis complex (TSC) in the United Kingdom: A retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(2):296-308.
123. Seyam R, Khudair WA, Kattan SA, et al. The impact of renal angiomyolipoma on estimated glomerular filtration rate in patients with tuberous sclerosis complex. *Ann Saudi Med*. 2016;36(5):356-363.
124. Sun P, Liu J, Charles H, et al. Outcomes of angioembolization and nephrectomy for renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex: a real-world US national study. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(5):821-827.
125. Bissler J, Cappell K, Charles H, et al. Rates of interventional procedures in patients with tuberous sclerosis complex-related renal angiomyolipoma. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(8):1501-1507.
126. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS one*. 2017;12(8):e0180939.
127. Syrbe S, Saffari A. Early Use of mTOR Inhibitors in Tuberous Sclerosis: Current State and Plan for a Prospective Clinical Trial of Early Prophylactic mTOR Inhibitor Treatment (PROTECT). *Neuropediatrics*. 2021;52(S 01):FV5.34.
128. Viana SD, Reis F, Alves R. Therapeutic Use of mTOR Inhibitors in Renal Diseases: Advances, Drawbacks, and Challenges. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:3693625-3693625.
129. Arnau A, Ruiz JC, Rodrigo E, et al. Is proteinuria reversible, after withdrawal of mammalian target of rapamycin inhibitors? *Transplant Proc*. 2011;43(6):2194-2195.
130. Sauter M, Belousova E, Benedik MP, et al. Rare manifestations and malignancies in tuberous sclerosis complex: findings from the Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA). *Orphanet journal of rare diseases*. 2021;16(1):301.

131. Shinzato Y, Ikehara Y. A case of tuberous sclerosis complex with concomitant primary hyperparathyroidism due to parathyroid adenoma: a case report. *World J Surg Oncol.* 2015;13:106-106.

7. Anhang

7.1 Übersicht aller nierenfunktionsbestimmenden Parameter

Laborparameter	Mittelwert \pm SD; Median (Min. – Max.)	Anzahl der getesteten Patienten (%)	Referenzwerte
Kreatinin (mg/dl)	0,996 \pm 0,623; 0,867 (0,45 – 4,42)	113 (100%)	0,5 – 1,2 mg/dl
Cystatin C (mg/l)	1,051 \pm 0,534; 0,9 (0,42 – 3,38)	68 (60,2%)	0,5 – 1,1 mg/l
eGFR Kreatinin (ml/min/1,73m ²)	97,367 \pm 30,532; 101,386 (14,34 – 150,35)	113 (100%)	\geq 90
eGFR Cystatin C (ml/min/1,73m ²)	91,453 \pm 30,815; 98,279 (16,05 – 155,57)	68 (60,2%)	\geq 90
eGFR Kreatinin und Cystatin C (ml/min/1,73m ²)	93,951 \pm 29,733; 97,808 (14,85 – 152,02)	68 (60,2%)	\geq 90
Proteinurie (mg/g Kreatinin)	214,834 \pm 435,716; 92,7 (39,6 – 2982,8)	87 (77%)	<100mg/g Kreatinin
Albuminurie (mg/g Kreatinin)	125,802 \pm 377,224; 17,425 (2,8 – 2395,6)	72 (63,7%)	<30mg/g Kreatinin
Hämaturie		95 (84,1%)	

Tabelle 29: Überblick über die Nierenfunktionsparameter mit Referenzwerte und Anzahl der getesteten Patienten.

8. 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 meiner Betreuerin Frau Dr. Hannah Schäfer, die mir mit ihrer Expertise und bei persönlichen Treffen jedes Mal eine große Hilfe und Unterstützung war. Vielen Dank für die lange und regelmäßige Betreuung.

Dr. med. Marco Paolini, Radiologe der Klinik und Poliklinik für Radiologie an der LMU München, möchte ich für die Hilfe bei der Auswertung und Klassifizierung der radiologischen Bildgebung danken.

Dr. Roman Hornung, Mitarbeiter am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie der Medizinischen Fakultät der LMU München möchte ich für seine Unterstützung in Bezug auf statistische Fragen danken.

Zum Schluss möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Familie und meinen engen Freunden bedanken, die mich stets motiviert und unterstützt habe. Im Besonderen bei meinen Eltern, meiner Schwester Beatrice und meinem Mann Oliver. Vielen herzlichen Dank!

9. Eidesstaatliche Versicherung

Hügler, Valerie Lena Marie

Name, Vorname

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

**Quantifizierung der Nierenfunktion
bei Tuberöse Sklerose Komplex Patienten
im Längs- und Querschnitt**

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.

München, 12.07.2023

Ort, Datum

Valerie Lena Marie Hügler

Unterschrift Doktorandin

