

Zystische Nierenerkrankungen: neue diagnostische Aspekte

Die in den letzten beiden Jahrzehnten erzielten Fortschritte im genetischen und pathophysiologischen Verständnis zystischer Nephropathien haben sowohl auf die Klassifikation als auch auf die Diagnostik dieser Erkrankungen wesentliche Einflüsse ausgeübt. Auch die Entwicklung vielversprechender therapeutischer Ansätze für die in der Erwachsenenephrologie wohl bedeutendste zystische Nephropathie, die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD), hat ein zunehmendes Interesse an einer frühen Diagnose im Rahmen einer Screeninguntersuchung geweckt.

Die Gruppe der zystischen Nierenerkrankungen ist sowohl ätiologisch als auch klinisch und pathologisch heterogen (■ **Tab. 1**). Neben den weit verbreiteten einfachen Nierenzysten, die in aller Regel asymptomatisch bleiben und lediglich von differenzialdiagnostischer Bedeutung sind, ist die ADPKD in der Erwachsenenephrologie die wichtigste zystische Nephropathie. Wir werden uns daher im Folgenden auf die Indikationen und Kriterien bei der ADPKD-Diagnostik konzentrieren und andere zystische Nephropathien nur hinsichtlich ihrer Abgrenzung von der ADPKD diskutieren. Die ADPKD ist nicht nur die häufigste hereditäre Nephropathie, sondern mit einer Inzidenz von 1:500 bis 1:1000 Lebendgeburten [1] auch die häufigste potenziell letale monogenetische Erbkrankheit über-

haupt. Die Erkrankung wird in etwa 85% der Fälle durch eine Mutation im Bereich des *PKD1*-Gens und in 15% der Fälle durch eine Mutation im Bereich des *PKD2*-Gens verursacht. Patienten mit einer Mutation im *PKD1*-Gen sind in der Regel stärker betroffen, wenngleich sich die beiden genetischen Varianten phänotypisch stark überlappen.

Die Diagnose einer ADPKD wird mehrheitlich im Rahmen einer Screening-Untersuchung von Familienangehörigen Betroffener gestellt, seltener als Zufallsbefund im Rahmen einer bildgebenden Diagnostik, gelegentlich bei der Abklärung von Symptomen wie Flankenschmerzen oder erst bei der Diagnose einer manifesten Niereninsuffizienz. Da sich in diesen unterschiedlichen Fällen die Vortestwahrscheinlichkeit einer ADPKD unterscheidet, muss die Indikation zur diagnostischen Untersuchung bei der Interpretation der Resultate unbedingt berücksichtigt werden.

Ultraschall: nach wie vor Screening-Methode der Wahl bei ADPKD

Die Ultraschalluntersuchung bleibt zur ADPKD-Diagnostik trotz großer Fortschritte sowohl in der Anwendung moderner Schnittbildverfahren als auch der molekularen Genanalyse in den meisten Fällen die Methode der Wahl. Die Sonographie ist nicht invasiv, mit keinerlei Strahlenbelastung verbunden, vielerorts verfügbar, kostengünstig und in den meisten Fällen akkurat. Bis vor kurzem wurden mehrheitlich die von Ravine im Jahr 1994 vorgeschlagenen [2] altersspezifischen diagnostischen Ultraschallkriterien angewandt, die in der ursprünglichen Beschreibung einen sehr hohen positiven wie auch negativen Prädiktivwert erreichten. Da diese Kriterien jedoch anhand einer Kohorte von *PKD1*-Patienten erarbeitet wurden, zeigte sich bald, dass für *PKD2* insbesondere bei jungen Patienten

Tab. 1 Klassifikation zystischer Nierenerkrankungen. (Adaptiert nach der Klassifikation der American Academy of Pediatrics, AAP)

Genetische zystische Nephropathien	Nichtgenetische zystische Nephropathien
Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD)	Einfache Nierenzysten
Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)	Parapelvine Nierenzysten
Juvenile Nephronophthise	Benigne multilokuläre Nierenzyste
Medullär zystische Nierenerkrankung	Multizystische Nierendysplasie
Fehlbildungssyndrome (Von-Hippel-Lindau, tuberöse Sklerose u. a.)	Markschwammniere
	Kelchdivertikel
	Erworbene zystische Nierenerkrankung (ACKD) bei Dialysepatienten
	Zystisches Nierenzellkarzinom

Tab. 2 Sensitivität und Spezifität unterschiedlicher diagnostischer Ultraschallkriterien für ADPKD. (Adaptiert nach Pei et al. [4]).

Alter (Jahre)	Diagnostisches Kriterium	Sensitivität	Spezifität
15–29	≥1 Nierenzyste	0,893	0,971
	≥2 Nierenzysten	0,848	0,994
	≥3 Nierenzysten	0,817	1,000
30–39	≥1 Nierenzyste	0,980	0,948
	≥2 Nierenzysten	0,964	0,983
	≥3 Nierenzysten	0,955	1,000
	≥2 Nierenzysten/Seite	0,828	1,000
40–59	≥1 Nierenzyste	1,000	0,939
	≥2 Nierenzysten	1,000	0,982
	≥3 Nierenzysten	0,970	0,981
	≥2 Nierenzysten/Seite	0,900	1,000
≥60	≥4 Nierenzysten/Seite	1,000	1,000

Tab. 3 ADPKD (autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung): mögliche Indikationen für eine genetische Analyse

Abklärung potenzieller Lebendnierenspende aus einer ADPKD-Familie mit nicht eindeutigen Resultaten in der Bildgebung Beispiele: - 20-jährig, keine Zysten in Ultraschall und MRT, eher milder Verlauf in der Familie (ADPKD durch Bildgebung nicht sicher ausgeschlossen) - 30-jährig, eine Zyste im CT/MRT (ADPKD unwahrscheinlich aber nicht ausgeschlossen)
Patienten mit polyzystischer Nierenerkrankung bei negativer ADPKD-Familienanamnese, jedoch atypischer klinischer Präsentation
Juvenile polyzystische Nierenerkrankung („early onset“) ohne Mutationsnachweis im <i>PKHD1</i> -Gen und mit negativer ADPKD-Familienanamnese
Präimplantationsdiagnostik bei Familien mit sehr schwerem Verlauf
Wissenschaftliche Indikation: - im Rahmen klinischer Studien - bei Familien mit schwerem Verlauf, um mit einer schlechten Prognose assoziierte Mutationsvarianten zu identifizieren

die Sensitivität deutlich geringer war [3]. Eine kürzlich publizierte Studie [4] hat der Tatsache Rechnung getragen, dass im klinischen Alltag der ADPKD-Genotyp in einer Familie meistens nicht bekannt ist. Zur Erarbeitung neuer diagnostischer Kriterien wurden daher insgesamt 948 Patienten mit genetisch bestätigter ADPKD vom Typ 1 oder 2 sonographisch untersucht. Die errechneten Sensitivitäten und Spezifitäten verschiedener altersabhängiger Cut-off-Werte sind in **Tab. 2** aufgeführt. Die wesentlichsten neuen Erkenntnisse sind:

- Es gibt bei unter 60-jährigen Patienten eine diagnostische Grauzone, in der eine ADPKD sonographisch weder sicher diagnostiziert noch sicher ausgeschlossen werden kann. Die Wahl des diagnostischen Cut-off-Wertes wird daher von der Indikation der Untersuchung abhängen (hohe Spezifität wichtig z. B. bei Screening für Studieneinschluss, hohe Sensitivi-

tät wichtig bei Abklärung hinsichtlich Lebendnierenspende).

- Bei unter 30-jährigen ist mittels Sonographie kein ausreichend sicherer Ausschluss einer ADPKD möglich.

Computer- und Magnetresonanztomographie in der ADPKD-Diagnostik

Obwohl Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) in den letzten Jahren als bildgebende Methoden bei ADPKD unter anderem zur Volumenbestimmung und zur Diagnose von Komplikationen deutlich an Bedeutung gewonnen haben, wurden bis jetzt keine diagnostischen CT- oder MRT-Kriterien erarbeitet. Studien an nierengesunden Patienten haben jedoch gezeigt, dass CT [5] und MRT [6] in der Detektion kleiner Nierenzysten deutlich sensitiver sind als die Ultraschalluntersuchung (Nachweisgrenze 2 vs. 10 mm). So fanden sich z. B. mittels

MRT bei 18% der 18- bis 29-Jährigen mindestens zwei Nierenzysten [6]. Daraus lässt sich schließen, dass mittels CT und MRT sicherlich eine höhere Sensitivität bei der ADPKD-Diagnostik erzielt werden könnte, die jedoch auf Kosten der Spezifität geht, da sowohl bei Gesunden als auch bei ADPKD-Patienten mehr Zysten nachgewiesen werden (**Abb. 1**).

Da somit insgesamt die diagnostische Wertigkeit der CT- oder MRT-Untersuchung kaum höher ist als die der Ultraschographie, werden diese Verfahren angesichts der höheren Kosten keinen breiten Einsatz zur ADPKD-Diagnostik finden.

- Sinnvoll erscheint der Einsatz von MRT oder CT bei jüngeren potenziellen Lebendnierenspendern aus einer ADPKD-Familie, bei denen sonographisch keine Zysten gefunden werden konnten, da hier eine hohe Sensitivität entscheidend ist.

Über den rein diagnostischen Nutzen hinaus erlauben MRT und CT jedoch auch eine prognostische Aussage. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bleibt bei ADPKD aufgrund der hohen Kompensationsfähigkeit der verbleibenden Nephrone über lange Zeit sehr gut erhalten und kann daher erst sehr spät im Verlauf der Erkrankung prognostisch verwertet werden. Die Volumenzunahme der polyzystischen Nieren dagegen ist ein kontinuierlicher Prozess, und es konnte gezeigt werden, dass die Volumenprogressionsrate mit dem späteren Abfall der GFR korreliert [7]. Mittels serieller MRT-Untersuchungen lässt sich die Wachstumsrate der polyzystischen Nieren schon über einen relativ kurzen Zeitrahmen hinweg bestimmen [7, 8]. Auch eine einmalige MRT-Untersuchung erlaubt bereits eine gewisse prognostische Aussage, indem das Nierenvolumen in Relation zum Alter des Patienten gesetzt wird (**Abb. 2**). Findet sich beispielsweise bei einem 35-jährigen Patienten noch ein Nierenvolumen von lediglich etwa 300 cm³/Seite, so kann von einer langsamen Wachstumsrate und damit einem milden Krankheitsverlauf ausgegangen werden, während ein Nierenvolumen von 1000 cm³/Seite bei einem 25-jährigen Patienten einen rasch progredienten Verlauf widerspiegelt.

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



Sonderfall sporadische ADPKD

Bei einigen Patienten findet sich trotz eines typischen klinischen Bildes einer ADPKD keine positive Familienanamnese. In diesen Fällen einer sporadischen ADPKD handelt es sich meist um Neumutationen im *PKD1*- oder *PKD2*-Gen, alternativ müssen aber gerade bei nicht sehr typischem klinischem Bild verschiedene Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden.

Es muss betont werden, dass die oben beschriebenen sonographischen Diagnosekriterien für die Screening-Untersuchung bei 50%iger Vortestwahrscheinlichkeit entwickelt wurden und daher nur bei positiver Familienanamnese gelten. Findet sich beispielsweise bei einem 25-jährigen Sohn eines ADPKD-Patienten eine einzige Nierenzyste, so ist mit großer Wahrscheinlichkeit vom Vorliegen einer ADPKD auszugehen, während der gleiche Befund bei negativer Familienanamnese aufgrund der geringeren Vortestwahrscheinlichkeit sehr viel häufiger einer einfachen Nierenzyste entspricht. Da für die Diagnose einer sporadischen ADPKD keine klaren Kriterien existieren, ist hier ein differenziertes diagnostisches Vorgehen gefragt.

Familiäre Abklärung

Aufgrund des sehr variablen klinischen Verlaufs kann eine ADPKD, insbesondere bei Mutation des *PKD2*-Gens, lange asymptomatisch und somit unerkannt bleiben. Es lohnt sich daher bei der Verdachtsdiagnose einer „sporadischen“ ADPKD beide Eltern sonographisch zu untersuchen; nicht selten findet sich ein ADPKD-typischer Befund bei einem bis dahin asymptomatischen Elternteil. Ebenfalls lohnt sich mitunter eine Abklärung in absteigender Familienfolge. Da eine durch Neumutation entstandene ADPKD vererbt werden kann, kann durch Nachweis von Nierenzysten bei einem Teil der nachfolgenden Generation die Verdachtsdiagnose ADPKD erhärtet werden. Selbstverständlich setzt dieses Vorgehen das Einverständnis der zu untersuchenden Verwandten voraus.

ADPKD: differenzialdiagnostische Überlegungen

Mögliche Differenzialdiagnosen zur ADPKD unterscheiden sich je nach klinischem Kontext und werden im Folgenden kurz besprochen.

Einfache Nierenzysten

Einfache Nierenzysten finden sich bei vielen Nierengesunden, die Häufigkeit steigt mit zunehmendem Alter an [5, 6]. Finden sich bei einem jüngeren Patienten mit negativer ADPKD-Familienanamnese bereits mehrere Nierenzysten, so stellt sich gelegentlich die Frage, ob eine ADPKD aufgrund einer Neumutation vorliegen könnte.

Neben der oben beschriebenen familiären Abklärung kann eine Suche nach extrarenalen ADPKD-Manifestationen (insbesondere Leberzysten und Zysten in anderen Organen, aber auch Mitralklappenprolaps) weiterhelfen. Oft lässt sich keine eindeutige Diagnose stellen, und es sind Verlaufsuntersuchungen angezeigt bzw. es kann in seltenen Fällen eine molekulare Diagnostik (s. unten) erwogen werden. Eine andere Situation, in der eine molekulare Diagnostik zur Abgrenzung zwischen ADPKD und einfachen Nierenzysten sinnvoll sein kann, ist beispielsweise die Abklärung eines potenziellen Lebendspenders mit positiver ADPKD-Familienanamnese, der im Alter von 35 Jahren eine einzige Zyste aufweist.

Zystisches Nierenzellkarzinom

Einfache Nierenzysten müssen ihrerseits von zystischen Neoplasien der Niere abgegrenzt werden, was anhand bildgebender Kriterien meist einfach ist, manchmal aber einer operativen Klärung bedarf. Auf die von Israel u. Bosniak [9] vorgeschlagenen CT-Kriterien zur Risikostratifizierung zystischer Nierenläsionen soll hier nicht näher eingegangen werden.

Erworbene zystische Nierenerkrankung

Unter der erworbenen zystischen Nierenerkrankung („acquired cystic kidney disease“, ACKD) versteht man die Zys-

tenbildung in Nieren mit eingeschränkter bzw. fehlender exkretorischer Funktion.

— Die erworbenen Zysten haben keine ursächliche Bedeutung für den Nierenfunktionsverlust, doch sie sind ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms.

Die Prävalenz der ACKD steigt mit zunehmender Dialysedauer an, eine ACKD kann aber auch bereits im prädialytischen Stadium einer Niereninsuffizienz auftreten. Meist finden sich kleinere Zysten in insgesamt geschrumpften Nieren, die sich von den bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz aufgrund einer ADPKD in der Regel grotesk vergrößerten und mit Zysten durchsetzten Nieren einfach unterscheiden lassen. Gelegentlich können aber auch bei ACKD multiple Zysten zu einer Vergrößerung der Nieren führen und die Abgrenzung zur ADPKD erschweren. In diesen Fällen helfen wiederum eine familiäre Abklärung und die Suche nach extrarenalen ADPKD-Manifestationen oft weiter.

Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung

Die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) wird durch Mutationen im Bereich des *PKHD1*-Gens verursacht und ist charakterisiert durch multiple mikroskopische Nierenzysten infolge fusiformer Dilatation der Nierentubuli. Die Erkrankung wird meist bereits pränatal oder kurz postnatal erkannt und manifestiert sich durch vergrößerte, hyperechogene Nieren (in der Regel ohne sonographisch erkennbare Zysten), Hepatomegalie mit Gallenwegdilatation und Oligohydramnion mit konsekutiver Lungenhypoplasie. In seltenen Fällen treten initiale Symptome erst in der zweiten Dekade auf, und das sonographische Bild der Nieren kann dann eher durch makroskopisch sichtbare Zysten gekennzeichnet und schwierig von einer ADPKD abzugrenzen sein. Andererseits kann sich eine ADPKD bereits sehr früh in der Kindheit manifestieren und ist dann sonographisch ähnlich der ARPKD durch eine Hyperechogenität der Nieren charakterisiert. In diesen Fällen kann – sofern weder die extrarenalen

Zusammenfassung · Abstract

Nephrologe 2010 · 5:375–383 DOI 10.1007/s11560-010-0420-7
© Springer-Verlag 2010

A.D. Kistler · A.L. Serra

Zystische Nierenerkrankungen: neue diagnostische Aspekte

Zusammenfassung

Zystische Nierenerkrankungen stellen sowohl ätiologisch als auch klinisch eine heterogene Krankheitsgruppe dar, die viele seltene und wenige häufige Entitäten umfasst. In der Erwachsenenephrologie ist die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) aufgrund ihrer Häufigkeit wie auch des oft zur Dialysepflichtigkeit führenden Verlaufs die wohl bedeutendste zystische Nephropathie. In den letzten Jahren wurden nicht nur im Verständnis der ADPKD-Pathogenese, sondern auch in diagnostischer Hinsicht wesentliche Fortschritte erzielt. Neben revidierten bildgebenden Diagnosekriterien gewinnt auch die molekulare Diagnostik zunehmend an Bedeutung. Die wachsende Zahl vielversprechender therapeutischer An-

sätze, die in klinischen Studien getestet werden, verleiht der Screening-Untersuchung neues Gewicht. Der vorliegende Beitrag fasst die wichtigsten Indikationen für bildgebende und molekulare Tests sowie die aktuellen diagnostischen Kriterien für ADPKD zusammen. Die wichtigsten anderen zystischen Nephropathien werden hinsichtlich ihrer diagnostischen Abgrenzung gegenüber ADPKD diskutiert.

Schlüsselwörter

Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD) · Diagnostische Kriterien · Zystische Nierenerkrankung · Ultraschall · Magnetresonanztomographie (MRT)

Novel diagnostic aspects of cystic renal diseases

Abstract

Cystic renal diseases are a very heterogeneous group of disorders with respect to etiology and clinical presentation. They encompass a large number of rare diseases as well as a few very common entities. In adult nephrology, autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most important cystic nephropathy due to its high prevalence and progressive course, which often leads to end-stage renal disease. Significant advances have been made in recent years not only in the understanding of ADPKD pathophysiology but also regarding diagnostic testing. Ultrasonographic diagnostic criteria have been revised, and molecular diagnostic methods are gaining importance. The growing num-

ber of promising therapeutic options currently being tested in clinical trials emphasize the importance of screening of individuals at risk. This article summarizes the indications for imaging and molecular diagnostic testing and the current diagnostic criteria for ADPKD. The other most important cystic nephropathies are discussed in terms of their differentiation from ADPKD.

Keywords

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) · Diagnostic criteria · Cystic kidney disease · Ultrasound · Magnetic resonance imaging (MRI)

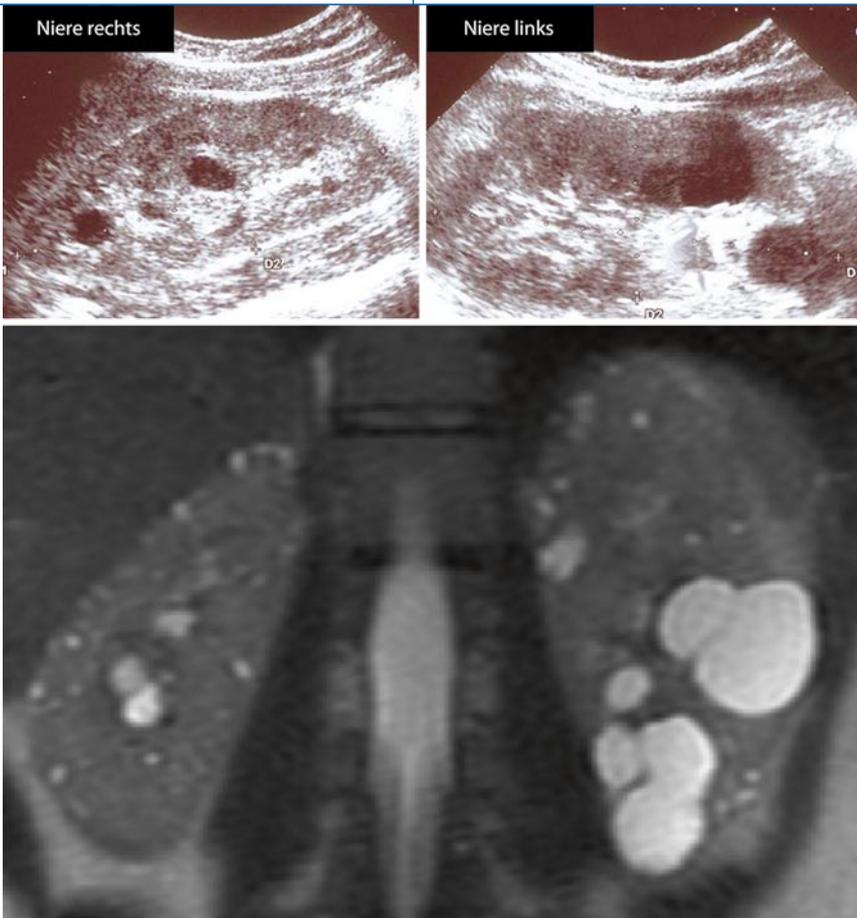


Abb. 1 ▲ Vergleich einer MRT- und Ultraschalluntersuchung bei demselben ADPKD (autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung)-Patienten. Mittels MRT lassen sich wesentlich mehr und kleinere Zysten detektieren

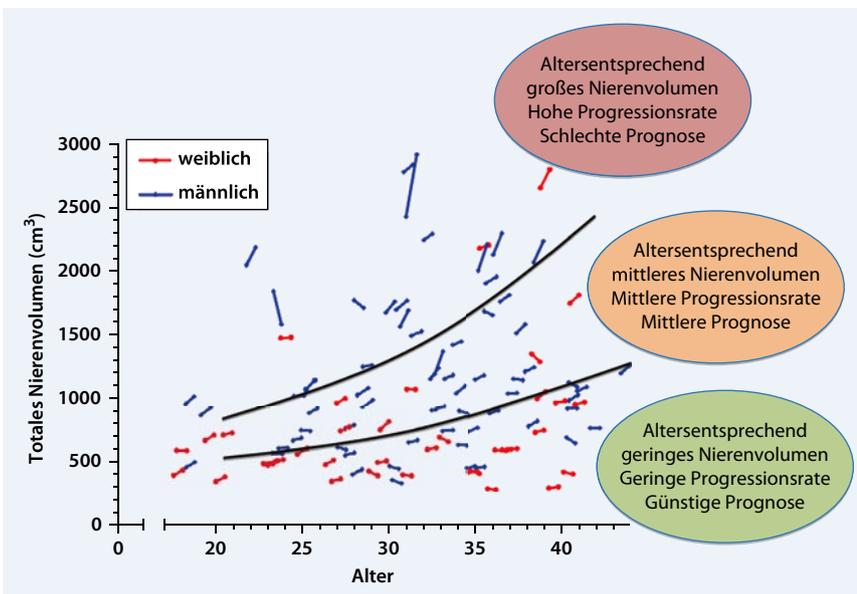


Abb. 2 ▲ Unterschiedliche Volumenprogressionsraten bei der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) und die daraus resultierenden altersabhängigen Nierenvolumina

Manifestationen noch die Familienanamnese schlüssige Hinweise geben – eine genetische Abklärung weiterhelfen. Allerdings wird nur in etwa 85% der ARPKD-Fälle eine Mutation im *PKHD1*-Gen gefunden ([10]; zur molekularen Diagnostik der ADPKD s. unten).

Andere hereditäre zystische Nephropathien

Neben der ARPKD können selten auch andere hereditäre zystische Nephropathien, wie tuberöse Sklerose oder MODY („maturity onset diabetes of the young“) Typ 5 einen der ADPKD ähnlichen renalen Phänotyp aufweisen. Sie lassen sich meist durch die systemischen Manifestationen abgrenzen.

Molekulare Diagnostik

Obwohl die für ADPKD verantwortlichen Gene in den Jahren 1994 (*PKD1*) und 1996 (*PKD2*) beschrieben wurden, hat die molekulare ADPKD-Diagnostik bis heute einen verhältnismäßig geringen Stellenwert. Dies liegt in erster Linie an der genetischen Heterogenität der Erkrankung und der Komplexität der verantwortlichen Gene. Werden beispielsweise sämtliche Fälle von Sichelzellanämie und immerhin 70% der Fälle von zystischer Fibrose durch jeweils eine einzige Punktmutation verursacht, so kann ADPKD durch Mutationen im Bereich zweier verschiedener Gene verursacht werden, und insgesamt sind 436 pathogene *PKD1*- und 115 pathogene *PKD2*-Mutationen bekannt [11]. Pathogene Mutationen kommen über die ganze Länge der *PKD1* und *PKD2*-Gene vor. Insbesondere das *PKD1*-Gen ist sehr groß und komplex aufgebaut und weist überdies partielle Duplikationen in Form von Pseudogenen auf demselben Chromosom auf.

Keine einzige Mutation ist für mehr als 2% aller ADPKD-Krankheitsfälle verantwortlich, und viele Gendefekte kommen nur in einer einzigen Familie vor [11]. Zur genetischen Diagnostik der ADPKD muss daher entweder auf eine Kopplungsanalyse („linkage analysis“) zurückgegriffen oder es müssen die gesamten *PKD1*- und *PKD2*-Genloci sequenziert werden.

Eine Kopplungsanalyse lässt sich nur bei großen ADPKD Familien mit mehre-

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



ren klinisch eindeutigen Erkrankungsfällen anwenden. Dabei werden (funktionell unbedeutende) DNA-Polymorphismen im Bereich des *PKD1*- und *PKD2*-Genlocus untersucht, die aufgrund der genetischen Kopplung („genetic linkage“) – außer im sehr seltenen Fall einer genetischen Rekombination innerhalb des entsprechenden Genlocus – gemeinsam mit dem *PKD1*- oder *PKD2*-Allel vererbt werden. Korreliert ein Muster von Polymorphismen im Bereich eines der beiden Genloci in einer Familie mit dem Vorhandensein klinischer Krankheitszeichen, so kann von einer pathogenen Mutation in diesem Genlocus ausgegangen werden. Das entsprechende Muster an Polymorphismen kann dann für die Diagnostik weiterer Familienmitglieder benutzt werden.

Da häufig nicht genügend Familienmitglieder für eine Kopplungsanalyse zur Verfügung stehen, hat sich zur molekulargenetischen Diagnostik zunehmend die DNA-Sequenzanalyse durchgesetzt, wobei sämtliche kodierende Abschnitte der *PKD1*- und *PKD2*-Gene vollständig sequenziert werden. Die Sequenzanalyse ist jedoch nicht nur teuer (etwa 3000 EUR), sondern ergibt häufig auch keine eindeutigen Ergebnisse. Bei etwa 65% der ADPKD-Patienten findet sich eine Mutation, die zu einem Kettenabbruch des kodierten Proteines führt und als eindeutig pathogen gelten kann [12], bei weiteren 26% eine Punktmutation, die zu einer Aminosäuresubstitution bzw. einer Deletion oder Insertion führt. Da jedoch die *PKD1*- und *PKD2*-Gene eine hohe Zahl an Polymorphismen aufweisen und sich entsprechend bei vielen gesunden Personen Mutationen finden, ist im Einzelfall oft nicht sicher zu entscheiden, ob eine nachgewiesene Mutation pathogen ist. Bei 9% aller ADPKD-Patienten schließlich kann mittels der heute gängigen Gensequenzanalysen keine Mutation gefunden werden. Diese Fälle können durch größere Rearrangements, Mutationen im Bereich der Promoterregion oder intronische Mutationen, die zu alternativem Splicing führen, verursacht werden.

Aufgrund der beschriebenen Komplexität wird die Genanalyse in der Diagnostik der ADPKD bis heute nur selten eingesetzt. Eine Liste möglicher Indikatio-

nen für eine Mutationsanalyse findet sich in **Tab. 3**. Es ist zu hoffen, dass die in den letzten Jahren erzielten großen Fortschritte im Bereich der DNA-Sequenzanalyse („next generation sequencing“; [13]) in Zukunft die effiziente diagnostische Sequenzierung der gesamten kodierenden Regionen des *PKD1* und *PKD2* Genlocus erleichtern werden. Zudem wird das Sammeln von Mutationen in einer internationalen Datenbank [14] helfen, die Pathogenität einzelner Mutationen besser zu beurteilen.

ADPKD-Diagnostik anhand eines proteomischen Fingerprints?

Während ADPKD genetisch äußerst heterogen ist, findet sich für alle Gendefekte ein relativ einheitlicher, wenn auch vom Schweregrad her unterschiedlich stark ausgeprägter renaler Phänotyp. Als Alternative zum relativ aufwendigen genetischen Ansatz kann daher versucht werden, die allen genetischen Defekten gemeinsamen pathophysiologischen Veränderungen auf der Ebene der Proteinexpression und -prozessierung zu detektieren.

Mittels Kombination moderner elektrophoretischer und massenspektrometrischer Methoden lassen sich gleichzeitig mehrere Tausend Proteinfragmente im Urin nachweisen und quantifizieren. Es ließ sich zeigen, dass sich ADPKD-Patienten durch ein spezifisches Muster an Proteinfragmenten im Urin von gesunden Probanden und Patienten mit anderen Nephropathien unterscheiden (**Abb. 3**). Ein auf diesem Muster basierendes mathematisches Modell erreichte zur ADPKD-Diagnostik eine Sensitivität von 87,5% und Spezifität von 97,5% [15]. Bevor ein breiter klinischer Einsatz der Urinproteomanalyse zur ADPKD-Diagnostik in Betracht kommt, muss die Methode noch weiter validiert werden.

Fazit für die Praxis

Mit der möglicherweise baldigen Verfügbarkeit spezifischer ADPKD-Therapien gewinnt eine frühe Diagnostik im Rahmen eines familiären Screening an Bedeutung. Die Ultraschalldiagnostik bleibt die Methode der Wahl für die ADPKD-Screening-Untersuchung und liefert

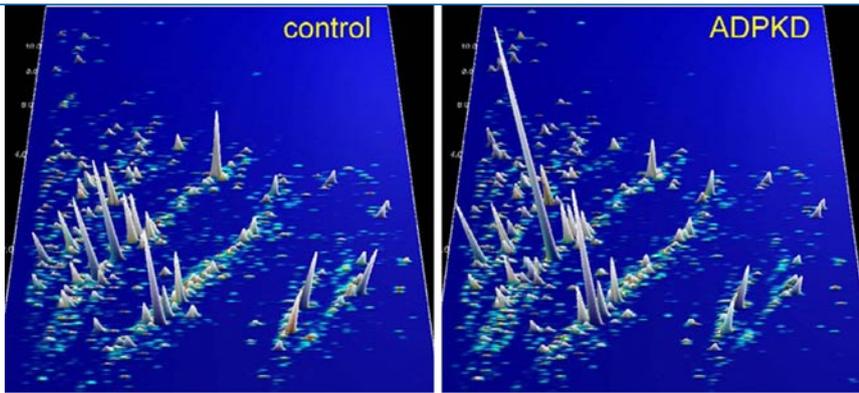


Abb. 3 ▲ Die ADPKD (autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung) ist durch einen Finger-
print im Urinproteom charakterisiert. Die Abbildung zeigt sämtliche im Urin nachweisbaren Protein-
fragmente nach elektrophoretischen und massenspektrometrischen Eigenschaften aufgetrennt. Das
Muster der Kontrolle unterscheidet sich wesentlich von dem bei ADPKD

meist einen eindeutigen Befund. Zum sicheren Ausschluss einer ADPKD bei jüngeren Patienten kann eine MRT-Untersuchung sinnvoll sein.

Die molekulare Testung ist nicht nur teuer, sondern aufgrund der genetischen Komplexität von ADPKD auch oft nicht konklusiv und kommt daher nur bei speziellen Indikationen wie prätransplantären Abklärungen oder zur Präimplantationsdiagnostik zum Einsatz.

Eine Reihe anderer zystischer Nephropathien muss mitunter von sporadischen ADPKD-Fällen abgegrenzt werden, wobei sich hier die diagnostischen Ultraschallkriterien nicht anwenden lassen und ein differenziertes Vorgehen unter Einbezug differenzialdiagnostischer Möglichkeiten gefragt ist.

Korrespondenzadresse

Dr. A.D. Kistler



Division of Nephrology and Hypertension, University of Miami Miller School of Medicine
1580 NW 10th Ave.,
33136 Miami, USA
akistler@med.miami.edu

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Wilson PD (2004) Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 8;350(2):151–164
- Ravine D, Gibson RN, Walker RG et al (1994) Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 343(8901):824–827
- Nicolau C, Torra R, Badenas C et al (1999) Autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2: assessment of US sensitivity for diagnosis. *Radiology* 213(1):273–276
- Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al (2009) Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 20(1):205–212
- Carrim ZI, Murchison JT (2003) The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *Clin Radiol* 58(8):626–629
- Nascimento AB, Mitchell DG, Zhang XM et al (2001) Rapid MR imaging detection of renal cysts: age-based standards. *Radiology* 221(3):628–632
- Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB et al (2006) CRISP Investigators Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 354(20):2122–2130
- Kistler AD, Poster D, Krauer F et al (2009) Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months. *Kidney Int* 75(2):235–241. Epub 2008 Oct 29
- Israel GM, Bosniak MA (2005) An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology* 66(3):484–488
- Bergmann C, Senderek J, Schneider F et al (2004) PKHD1 mutations in families requesting prenatal diagnosis for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 23:487–495
- Harris PC, Rossetti S (2010) Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 6(4):197–206
- Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB et al (2007) CRISP Consortium Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 18(7):2143–2160
- Voelkerding KV, Dames SA, Durtschi JD (2009) Next-generation sequencing: from basic research to diagnostics. *Clin Chem* 55(4):641–658
- Polycystic Kidney Disease (PKD) Foundation (2010) Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Mutation Database. <http://pkdb.mayo.edu>
- Kistler AD, Mischak H, Poster D et al (2009) Identification of a unique urinary biomarker profile in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 76(1):89–96

Eva-Luise-Köhler-Forschungspreis für Seltene Erkrankungen 2011

Die Eva-Luise-und-Horst-Köhler-Stiftung für Menschen mit seltenen Erkrankungen vergibt in Kooperation mit der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e.V.) zum vierten Mal einen Preis für Forschungsprojekte, die sich seltenen Erkrankungen widmen. Der mit 50.000 Euro dotierte Forschungspreis ist nach der Schirmherrin der ACHSE, Frau Eva Luise Köhler, benannt. Viele der über 5000 seltenen Erkrankungen bedeuten für den Patienten eine deutliche Verminderung der Lebensqualität und der Lebensdauer. Durch den Mangel an Forschung fehlen Medikamente und Therapien. Mit dem Eva-Luise-Köhler-Forschungspreis soll die Durchführung bzw. Anschubfinanzierung eines am Patientennutzen orientierten Forschungsprojektes im Bereich der seltenen Erkrankungen ermöglicht werden. Der Forschungspreis macht zudem Wissenschaft, Industrie und Gesellschaft darauf aufmerksam, dass die Forschung zu den vordringlichsten Aufgaben der Gesundheitspolitik gehören sollte.

Bewerbungsschluss für den Forschungspreis ist der 04. Oktober 2010. Voraussichtlich am 28. Februar 2011 erfolgt dann in Berlin die feierliche Vergabe an den oder die Preisträger.

Interessierte Wissenschaftler erhalten detaillierte Informationen zur Bewerbung und die Bewerbungsunterlagen unter www.achse-online.de.

Quelle: Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e. V.), www.achse-online.de