

Phänotyp-Analyse einer Kohorte mit
krankheitsverursachenden Varianten in Ziliopathie-Genen:
Eine retrospektive Single-Center-Studie

Lisa-Marie Mona Elén Brislinger

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen
Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz:

Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Julia Höfele
2. Priv.-Doz. Dr. Roman Nawroth

Die Dissertation wurde am 12.03.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die TUM School of Medicine and Health am 07.08.2024 angenommen.

Danksagung

Vorrangig gilt mein Dank Frau Prof. Dr. med. Julia Höfele, leitende Oberärztin am Institut für Humangenetik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, dieses Projekt unter ihrer Leitung zu entwickeln und durchzuführen. Ich bedanke mich für die kompetente Unterstützung, die engagierte Betreuung und Frau Prof. Höfeles beständige Zuverlässigkeit.

Weiter gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Tomas Seeman, den ich als verlässlichen Zweitbetreuer schätze.

Für die inhaltliche Unterstützung, die maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beitrug, möchte ich mich besonders bei Herrn Dr. med. Korbinian M. Riedhammer bedanken. Auf seine gewinnbringenden Anregungen durfte ich jederzeit vertrauen.

Ich möchte mich zudem bei dem gesamten Team des Instituts für Humangenetik, Klinikum rechts der Isar, bedanken.

Über die hervorragende Zusammenarbeit mit Frau Dr. Aruna Marchetto und Herrn PD Dr. med. Moneef Shoukier und allen weiteren Einweisern freue ich mich sehr und bedanke mich recht herzlich.

Als wichtigsten Bestandteil der Arbeit möchte ich den Patienten und Patientinnen sowie ihren Angehörigen und Vertretern für die Mitarbeit bei dieser Arbeit danken. Ohne ihr Einverständnis und ihre Kooperation wäre dieses Projekt nicht zu realisieren gewesen.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden, vorrangig meinen Eltern, Sibylle und Johann Brislinger, auf deren Unterstützung ich allzeit zählen durfte.

Abstract

Einleitung: Erkrankungen aus dem Formenkreis der Ziliopathien zeigen einen heterogenen Phäno- und Genotyp und können isoliert oder syndromal auftreten. Ziel der Studie war es, klinische Daten von Patienten mit krankheitsursächlichen Varianten in Ziliopathie-Genen und Nierenbeteiligung retrospektiv bezüglich ihres Phänotyps zu untersuchen.

Methoden: 69 Patienten aus 55 verschiedenen Familien mit krankheitsverursachenden Varianten in Genen aus dem Ziliopathie-Formenkreis und einem Indexpatienten mit renalem Phänotyp wurden für diese Studie ausgewertet. Klinische Daten wurden anhand eines standardisierten Fragebogens erhoben und die berichteten Varianten nach den Leitlinien des American College of Medical Genetics und aktuellen Erweiterungen überprüft. Die Kohorte wurde in zwei Gruppen eingeteilt und untersucht. 1.) Fälle mit pränataler im Vergleich zu Fällen mit postnataler Erstmanifestation, und 2.) Fälle mit Erstmanifestation < 18 Jahre im Vergleich zu Fällen mit Erstmanifestation \geq 18 Jahre.

Ergebnis: Patienten mit Erstmanifestation < 18 Jahre waren im Median signifikant jünger bei terminalem Nierenversagen als Patienten mit Erstmanifestation \geq 18 Jahre (7 [IQR 3 - 12] Jahre vs. 47 [31 - 64] Jahre; $p < 0,001$). Patienten mit pränatalem Krankheitsbeginn (24/69 Patienten) zeigten im Vergleich zu Patienten mit postnataler Erstmanifestation (45/69 Patienten) signifikant häufiger extrarenale Manifestationen (OR = 6,9 [95%-Konfidenzintervall 1,42 - 33,13]), eine Beteiligung von mindestens zwei extrarenalen Organsystemen (OR = 12,3 [3,46 - 43,59]), eine strukturelle ZNS-Beteiligung (OR = 8,7 [2,36 - 31,93]) und eine Skelettfehlbildung (OR = 4,0 [1,14 - 14,09]).

Diskussion: Diese Studie verbessert die Beratung von Patienten mit Ziliopathien bzgl. der Krankheitsprognose, da sie zeigt, dass ein früher Krankheitsbeginn mit einem schwereren Verlauf und eher mit einem syndromalen Krankheitsbild assoziiert ist. Eine pränatale Diagnose sowie mögliche zu erwartende Komplikationen wie z.B. ein frühes Erreichen eines terminalen Nierenversagens sollten daher während der Schwangerschaft mit den zukünftigen Eltern eingehend besprochen werden.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	1
Abstract	2
Abkürzungsverzeichnis	5
1 EINLEITUNG	7
1.1 Klinischer Überblick	7
1.2 Zell- und molekularbiologische Grundlagen	9
1.3 Krankheitsbilder	11
1.3.1 ADPKD	11
1.3.2 ARPKD	14
1.3.3 HNF1B-assoziierte Erkrankungen mit Nierenbeteiligung	15
1.3.4 Nephronophthise und assoziierte Erkrankungen	16
1.3.5 Bardet-Biedl-Syndrom	20
1.4 Aktueller Forschungsstand	22
1.4.1 Renaler Ultraschallbefund	22
1.4.2 Alter bei terminalem Nierenversagen	23
1.4.3 Extrarenale Beteiligung	24
1.5 Fragestellung und Zielsetzung	26
2 PATIENTENKOHORTE, MATERIAL UND METHODEN	27
2.1 Studiendesign	27
2.2 Patientenkohorte	27
2.2.1 Rekrutierung, Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	29
2.2.2 Datenerhebung	29
2.3 Probenprozessierung, Analyse der Varianten, Klassifizierung der Varianten	33
2.4 Reklassifizierung der Varianten	33
2.4.1 Vorgehen nach ACMG	33
2.4.2 Vorgehen bei CNVs	35
2.5 Auswertung	40
2.5.1 Statistik	40

3	ERGEBNIS	41
3.1	Kohorteneinteilung	41
3.2	Geno- und Phänotypbeschreibung	43
3.3	Renaler Phänotyp	47
3.3.1	Ultraschallbefunde	47
3.3.2	ESKD	49
3.4	Extrarenaler Phänotyp	50
4	DISKUSSION	55
4.1	Kohorte	55
4.1.1	Wahl der Kohorte	55
4.1.2	Geno- und Phänotyp	57
4.2	Renale Manifestation	60
4.2.1	Renaler Ultraschallbefund	60
4.2.2	Prognose ESKD	62
4.3	Extrarenale Manifestation	65
4.4	Zeitraum zwischen klinischer Erstmanifestation/klinischem Erstbefund und genetischer Diagnose	70
4.5	Limitationen der Studie	71
4.6	Zusammenfassung und Ausblick	72
	LITERATURVERZEICHNIS	74
	ANHANG	82
	Abbildungsverzeichnis	82
	Tabellenverzeichnis	83
	Test auf Robustheit	84
	Lebenslauf	88

Abkürzungsverzeichnis

ACGS	Association for Clinical Genomic Science
ACMG	American College of Medical Genetics
ADPKD	Autosomal dominant polycystic kidney disease (Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung)
AMP	Association for Molecular Pathology
ARPKD	Autosomal recessive polycystic kidney disease (Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung)
AS	Aminosäure
BBS	Bardet-Biedl-Syndrom
CNV	Copy number variation
CTD	C-terminale Domäne
EB	Erstbefund
EM	Erstmanifestation
ESKD	End-stage kidney disease (Terminales Nierenversagen)
IFT	Interflagellärer Transport
IQR	Interquartilsabstand
JBTS	Joubert-Syndrom
KI	Konfidenzintervall
LOF	Loss of function
MKS	Meckel-Gruber-Syndrom
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
NPH	Nephronophthise
NPH-RC	Nephronophthise-assoziierte Ziliopathie (NPH-RC)

NTD	N-terminale Domäne
NTMD	N-terminale transmembrane Domäne
OR	Odds Ratio
PC1	Polycystin-1
PC2	Polycystin-2
PCL	Polycystic liver disease
PLAT	Polycystin-1, Lipoxygenase und Alphatoxin
TOP	Polycystin-Domäne
US	Ultraschall
VUS	Variante unklarer Signifikanz

1 Einleitung

Zilien als apikale Organellen sind essenzieller Bestandteil vieler humaner Zellen. Es wird zwischen motilen Zilien, wie beispielsweise auf dem Flimmerepithel der Bronchien, und immotilen Zilien (Primärzilien) unterschieden (Satir & Christensen, 2007).

Während motile Zilien spezialisierte Funktionen, wie den Transport von Mukus erfüllen, sind primäre Zilien auf fast allen humanen Zellen zu finden (Reiter & Leroux, 2017). Ihnen wird eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der Zellpolarität, bei der Zellzyklusregulation sowie in der Organogenese zugeschrieben (Braun & Hildebrandt, 2017). Zudem fungieren sie als Mechano- und Chemosensoren und sind Teil zahlreicher intrazellulärer Signalwege (Reiter & Leroux, 2017; Satir et al., 2010).

Genetische Veränderungen, die Zilienproteine und Zilien-assoziierte Proteine betreffen, werden als familiäre Ziliopathien zusammengefasst. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe isolierter und syndromaler Nierenerkrankungen (Habbig & Liebau, 2015). 2013 konnten im Zuge des europäischen Projektes „Syscilia“ 303 Ziliopathie-assoziierte Gene identifiziert werden. Prognostisch sei mit einer stetig wachsenden Anzahl bekannter Ziliopathie-Gene zu rechnen. Neuere Arbeiten sprechen von über 900 Ziliopathie-assoziierten Genen. (van Dam et al., 2013; van Dam et al., 2019)

1.1 Klinischer Überblick

Veränderungen in den hochkonservierten Zilienproteinen führen zu einem breiten Spektrum klinischer Manifestationen. Sowohl klinisch als auch genetisch weisen Ziliopathien eine große Variabilität auf. Ziliopathien können in 3 große Krankheitskomplexe, zystische Nierenerkrankungen (ADPKD, ARPKD, HNF1B), NPH-assoziierte Erkrankungen und BBS-assoziierte Erkrankungen eingeteilt werden. Diese können einen überlappenden Phäno- und Genotyp aufweisen. Varianten in einem Gen können klinisch zu einer unterschiedlichen Symptomatik führen und damit in verschiedenen Syndromen resultieren. Zudem stellen Phänokopien eine Herausforderung bei der klinischen und genetischen Diagnostik dar (Riedhammer et al., 2020). Fokus der Arbeit soll auf der Nierenbeteiligung der einzelnen Entitäten liegen.

Erkrankung	Phänotyp		Betroffene Gene	
	Renale Manifestation	Extrarenale Manifestation		
PKD-Komplex	Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)	Vergrößerte Nieren mit multiplen ubiquitären Makrozysten	Leber-, Milz-, Pankreaszysten Herzklappenfehlbildungen Intrakranielle Aneurysmata	<i>PKD1</i> <i>PKD2</i>
	Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD)	Vergrößerte hyperechogene Nieren mit Mikrozysten	Kongenitale hepatische Fibrose Pulmonale Hypoplasie	<i>PKHD1</i>
NPH-MKS-Komplex	Isolierte Nephronophthise	Hyperechogene Nieren mit normaler oder reduzierter Größe und kortikomedullären Zysten	keine	
	Senior-Løken-Syndrom	Nephronophthise	Retinitis pigmentosa	
	Joubert-Syndrom	Nephronophthise (ggf. ohne renale Symptome)	Zerebelläre Vermishypoplasie Ataxie, muskuläre Hypotonie, psychomotorische Retardierung Retinale Dystrophie Leberfibrose	<i>NPHP1-19</i> <i>MKS1-12</i> <i>JBTS1-22</i>
	Meckel-Gruber-Syndrom	Vergrößerte zystische Nieren	Retinale Degeneration Okzipitale Enzephalozele Psychomotorische Retardierung Leberfibrose Hexadaktylie	
	Bardet-Biedl-Syndrom	Breites Spektrum an renale Auffälligkeiten	Retinale Dystrophie Postaxiale Polydaktylie Adipositas und Hypogonadismus Anosmie und Ataxie	<i>BBS1-21</i>

Phänotypische und genotypische Überlappung

Tabelle 1 Überblick Phäno- und Genotypen des Ziliopathie-Formenkreises
Basiert auf (Habbig & Liebau, 2015)

1.2 Zell- und molekularbiologische Grundlagen

Im Jahre 1898 beschrieb K. W. Zimmermann erstmals mikroskopisch erkennbare, apikale Fortsätze („Centralgeisseln“) auf renalen Epithelzellen (Zimmermann, 1898). Diese Membranausstülpungen werden heute als Primärzilien, immotile Zilien, bezeichnet. Während typische motile Zilien ein „9x2+2“-Struktur (neun Mikrotubulidupletts und zwei zentrale Mikrotubuli) besitzen, bestehen immotile Zilien aus einer „9x2+0“-Struktur (neun Mikrotubulidupletts ohne Zentralmikrotubuli). Basal setzt sich das Zilium aus einem Basalkörperchen aus 9 Mikrotubulitripletts (9x3) zusammen. Das Basalkörperchen ist über distale Ansätze in der ziliären Membran befestigt. In der Transitionszone geht das Basalkörperchen in eine 9 Mikrotubuliduplett-Struktur (9x2+0) über. Diese wird durch Y-förmige Verbindungen an der Zilienmembran fixiert. Sie sind Teil der Transitionszone. Die Transitionszone stellt eine zentrale Struktur für die Kompartimentierung zwischen Zell- und Zilienzytoplasma dar. Die Zellmembran der Zelle geht nahtlos in die Zilienmembran über. Die Transitionszone gilt als Hotspotregion für genetische Varianten. (Reiter & Leroux, 2017) (Abbildung 1)

Zilienmembranständige Rezeptoren sind ein essenzieller Teil unterschiedlichster Signalwege, wobei sich verschiedene Zelltypen verschiedener Signalwege bedienen (Satir et al., 2010). Der Hedgehog-Signalweg scheint für die Ziliopathien den bedeutendsten darzustellen (Reiter & Leroux, 2017).

Der interflagelläre Transport (IFT) von Zytoplasma in das zylinderförmige Axonema und revers findet in Form eines Cargo-Transportes statt. Als molekularer Motor transportieren die Proteine Kinesin-2 (anterograd) und Dynein (retrograd) proteinbeladene IFT-Züge, die jeweils aus einem IFT-A und IFT-B Subkomplex bestehen (Cole et al., 1998; Lehtreck, 2015; Nonaka et al., 1998).

Die Entstehung neuer Zilien (Ziliogenese) beginnt mit einer sich zum Basalkörperchen entwickelnde Mutterzentriole. Diese migriert Richtung Zellmembran. Ein solitäres Membranvesikel oder die Zellmembran selbst bilden nun, das Basalkörperchen umspannend, die spätere Zilienmembran. Als wichtigen Entwicklungsschritt sorgt die früh entstehende Transitionszone für eine Kompartimentierung der Zilie (Reiter et al., 2012). Unter Beteiligung des IFT wächst die entstandene Primärzilie nach apikal. (Reiter et al., 2012; Reiter & Leroux, 2017; Sorokin, 1968)

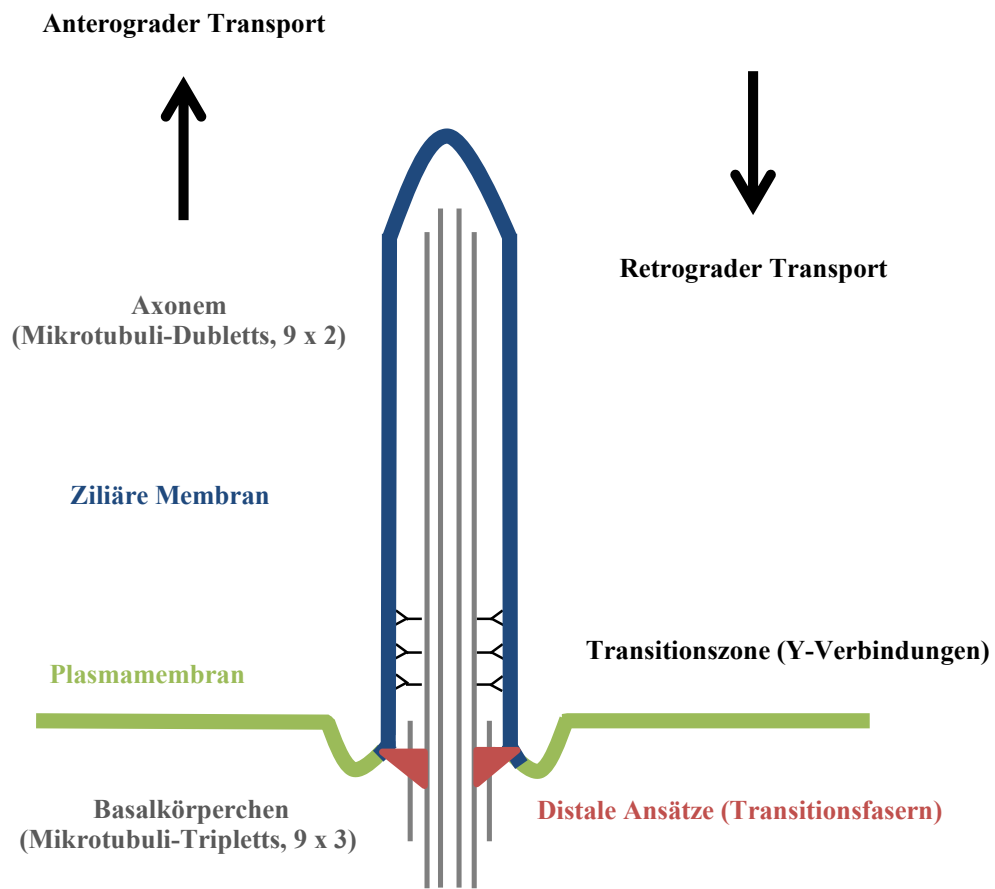


Abbildung 1 Schematische Darstellung eines Primärziliums
(K. M. Riedhammer et al., 2020)

1.3 Krankheitsbilder

1.3.1 ADPKD

Mit einer beschriebenen Prävalenz zwischen $< 1:2.000$ und $< 1:1.000$ ist die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) die häufigste monogene Nierenerkrankung und letalste monogene Erkrankung (Harris & Torres, 1993; Lanktree et al., 2018; Willey et al., 2017). ADPKD ist charakterisiert durch renale Zystenbildung, progressiven Nierenfunktionsverlust und stellt einen wichtigen Pathomechanismus für die terminale Niereninsuffizienz dar (Bergmann et al., 2018). 50% der Betroffenen sind mit 60 Jahren von terminaler Niereninsuffizienz betroffen (Harris & Torres, 1993). In 50 - 70% der Fälle tritt eine arterielle Hypertonie vor signifikanter Nierenfunktionseinschränkung auf (Chebib & Torres, 2016). Sonographisch lassen sich bilateral zystisch vergrößerte Nieren, hyperechogenes Parenchym und der Verlust der kortikomedullären Differenzierung feststellen. Klinisch treten damit einhergehend Flankenschmerzen, (mikroskopische) Hämaturie und rezidivierenden Harnwegsinfektionen auf (Cornec-Le Gall et al., 2019). Histologisch befinden sich die Zysten diffus im ganzen Nephron verteilt, mit einer erhöhten Konzentration in den distalen Tubuli (Bergmann et al., 2018).

Extrarenal besteht ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Leberzysten (PCL, polycystic liver disease; 85% der Betroffenen), Pankeaszysten (10% der Betroffenen), Samenblasenzysten (40% der Betroffenen) und Arachnoidalzysten (8% mit ADPKD vs. 0,8% in der Normalbevölkerung). Zudem ist die Prävalenz von intrakraniellen Aneurysmen (6% mit negativer Familienanamnese bzw. 20% mit positiver Familienanamnese vs. 2% in der Normalbevölkerung), die Prävalenz von abdominalen Aortenaneurysmen (5 - 10% der ADPKD Patienten vs. 2 - 4% der Normalbevölkerung) sowie geringfügig die Prävalenz von kardialen Veränderungen erhöht. (Chebib & Torres, 2016; Luciano & Dahl, 2014; Pirson et al., 2002; Schievink et al., 1995) Eine Sonderform stellt das *TSC2/PKD1* contiguous gene syndrome dar. Neben zystischer Nierenbeteiligung liegt hier eine tuberöse Sklerose vor (Brook-Carter et al., 1994).

Die ADPKD ist zu 80 - 85% auf Varianten im *PKD1*-Gen (16p13.3) und zu 10 - 15% auf Varianten im *PKD2*-Gen (4q22.1) zurückzuführen. Grundsätzlich besteht eine 100%ige Penetranz mit variabler Expressivität (Harris & Torres, 1993). Es sind jedoch Familien mit reduzierter

Penetranz bei biallelischer Vererbung von zwei familiären *PKD1*-Varianten (in trans) beschrieben (Rossetti et al., 2009). Die Arbeitsgruppe um P. C. Harris bestätigte diese Beobachtung im Mausmodell (Hopp et al., 2012).

Die *PKD2*-assoziierte ADPKD geht häufig mit einer mildereren Symptomatik als die *PKD1*-assoziierte ADPKD einher. Während ein terminales Nierenversagen bei Varianten in *PKD2* in einem mittleren Alter von 79,7 Jahren auftritt, liegt das mittlere Alter bei Varianten in *PKD1* bei 58,1 Jahren. Ein Unterschied bei Beginn der Dialysepflichtigkeit besteht zwischen trunkierenden (medianes Alter terminaler Niereninsuffizienz, 55,6 Jahre) und nicht-trunkierenden (medianes Alter terminaler Niereninsuffizienz, 67,9 Jahre) Varianten. Ein ähnlicher Effekt scheint bei Varianten in *PKD2* zu bestehen. (Cornec-Le Gall et al., 2013; Cornec-Le Gall et al., 2017)

Selten weisen ADPKD und ADPKD-ähnliche Betroffene Varianten in *HNF1B* (17q12), *GANAB* (11q12.3), *DNAJB11* (3q27.3) und *ALG9* (11q23.1) auf (Besse et al., 2019; Cornec-Le Gall et al., 2018; Harris & Torres, 2009; Porath et al., 2016).

Das *TSC2*-Gen (16p13.3) liegt in direkter Nachbarschaft zu *PKD1* auf Chromosom 16. Das *TSC2/PKD1* contiguous gene syndrome wird bei großen Deletionen, die *TSC2* und *PKD1* tangieren, beobachtet. (Consugar et al., 2008)

PKD1 kodiert für das Protein Polycystin-1 (PC1, 4303 AS, RefSeq-Sequenz NP_001009944.2), *PKD2* kodiert für das Protein Polycystin-2/TRPP2 (PC2, 968 AS, RefSeq-Sequenz NP_000288.1). Im stochastischen Verhältnis von 1:3 (PC1:PC2) sind die Transmembranrezeptoren in der ziliären Membran lokalisiert. PC1 scheint als Chemo- und Mechnorezeptor zu fungieren. Das Protein besitzt eine lange N-terminale extrazelluläre Domäne (3074 Aminosäuren), 11 transmembrane Domänen, eine intrazelluläre Domäne (PLAT; polycystin-1, lipoxigenase and alpha toxin), eine extrazelluläre Domäne (TOP) und eine C-terminale intrazelluläre Coiled-coil Domäne. Varianten in *PKD1* sind ungleichmäßig verteilt, die TOP-Domäne und die ersten 5 transmembranen Domänen (NTD, N-terminale Domänen) scheinen Hotspot-Regionen darzustellen. (Su et al., 2018; The UniProt, 2021) Das Homotetramer aus drei PC2 bildet einen Ca^{2+} -sensitiven TRP-Rezeptor. Ihm wird eine Ca^{2+} -regulierende Funktion zugeschrieben. Als klassischer Gruppe II TRP-Rezeptor besitzt PC2 6 transmembrane Helices mit extrazellulärer Domäne zwischen S1 und S2 sowie einem intrazellulären N- und C-terminalen Anteil. Eine

gültige Hypothese ist, dass die beiden Proteine über ihren intrazellulären Domänen interagieren. (Su et al., 2018) (Abbildung 2)

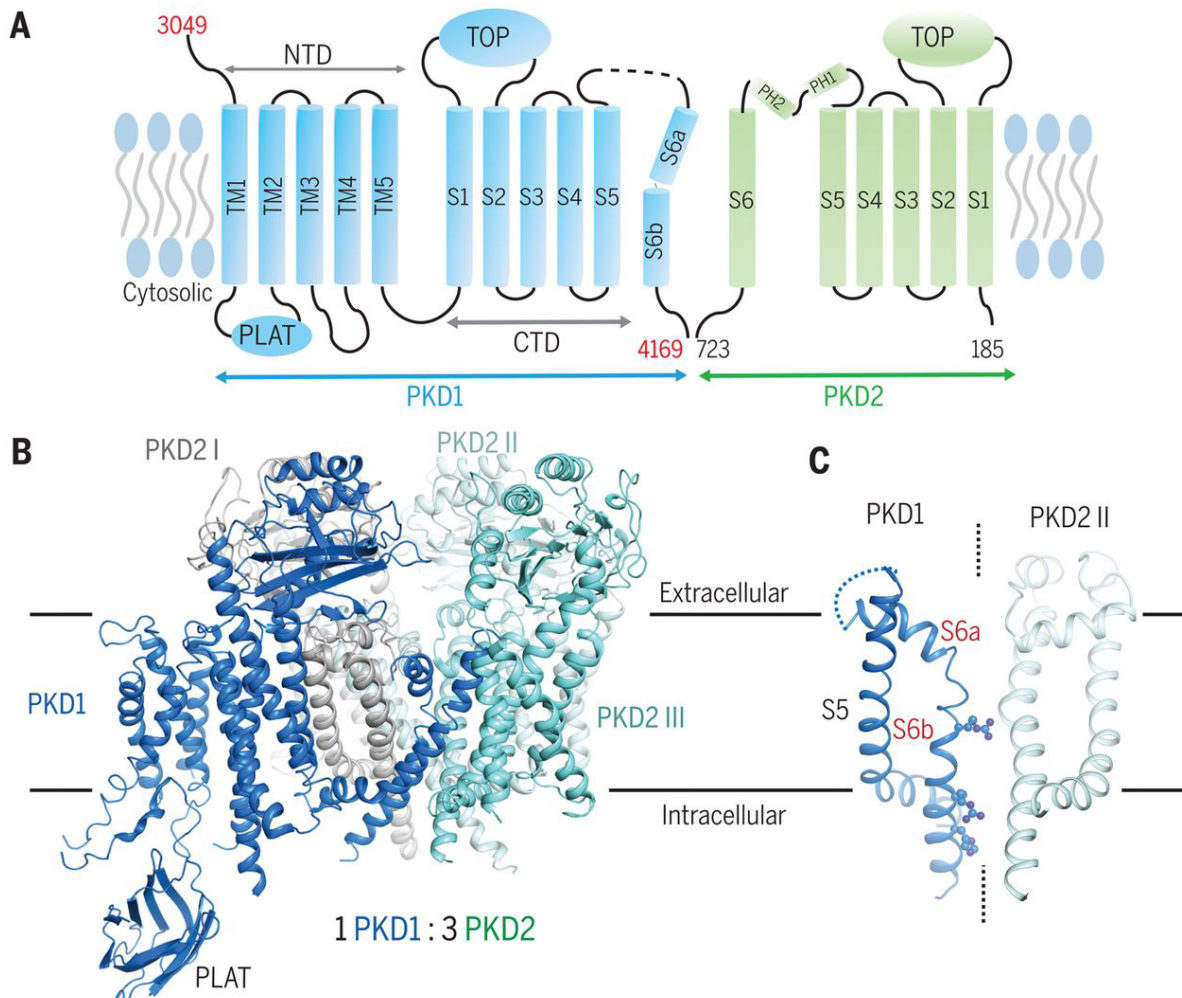


Abbildung 2 PKD1-PKD2-Heterotetramer schematische und 3-dimensionale Darstellung
 NTD, N-terminale Domäne; NTMD, N-terminale transmembrane Domäne (TM1-TM5); TOP, Polycystin-Domäne; PLAT, Polycystin-1, Lipoxygenase und Alphaotoxin; CTD, C-terminale Domäne (Su et al., 2018)

Bezüglich der Pathogenese stehen sich zwei Theorien gegenüber. Die Two-Hit-Theorie besagt, dass neben der Keimbahn-Variante eine somatische Variante für einen Effekt nötig sei (Reeders, 1992). Die gültige dosisabhängige Theorie definiert einen Grenzwert für die Menge an funktionsfähigem PC1, bei Unterschreitung dieses Wertes sei mit Zystenbildung zu rechnen (Eccles & Stayner, 2014; Hopp et al., 2012; Rossetti et al., 2009). Es wird angenommen, dass eine verminderte PC1-Menge zu einem gestörten Calciumhaushalt und einer gesteigerten intrazellulären cAMP-Menge führt, die einen Mechanismus für verstärktes Zystenwachstum darstellt. (Bergmann et al., 2018)

Für die ADPKD gibt es keine zugelassene kausale Therapie. Die Therapie besteht aus der Behandlung der Komplikationen und der Minderung des Progresses des Nierenfunktionsverlustes und der Zystenbildung. Die Daten der „TEMPO 3:4 Studie“ weisen auf ein verringertes Nierenzystenwachstum und eine verminderte Abnahme der Nierenfunktion unter der Einnahme von Tolvaptan hin. Tolvaptan reduziert als Vasopressin-2-Rezeptor-Antagonist die intrazelluläre cAMP-Menge. (Bergmann et al., 2018; Chapman et al., 2015; Torres et al., 2012) Als weitere Maßnahmen wird die frühzeitige Senkung einer bestehenden arteriellen Hypertonie unter einen systolischen Blutdruck von 120mmHg empfohlen (bei Patienten ohne Dialyse) (Cheung et al., 2021). Zudem empfiehlt sich eine engmaschige Kontrolle des Zystenwachstums und der Nierenfunktion. Bei drohendem Nierenversagen sollte möglichst eine präemptive Nierentransplantation erfolgen. (Chapman et al., 2015)

1.3.2 ARPKD

Die Prävalenz der autosomal-rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD, autosomal recessive cystic kidney disease) liegt bei schätzungsweise 1:20.000. Sie wird aufgrund der großen phänotypischen Variabilität vermutlich unterschätzt. Die Heterozygotenfrequenz liegt bei schätzungsweise 1:70. (Alzarka et al., 2017; Bergmann et al., 2018; Sweeney & Avner, 1993; Zerres et al., 1998) Klinisch präsentieren sich die Betroffenen zumeist neonatal mit vergrößerten, echoreichen Nieren und einem Oligohydramnion. Die schwerste Form stellt die Potter-Sequenz dar. Sie geht mit bereits pränatal stark vergrößerten Nieren, postnataler pulmonaler Anpassungsstörung bedingt durch pulmonale Hypoplasie, Klumpfüßen und spezifischer Fazies einher (Bergmann, 2018). Für Kinder, die die Perinatalperiode überleben, ist die Langzeitprognose wesentlich besser (Guay-Woodford & Desmond, 2003). Seltener werden die Betroffenen im Kindes-, Jugend- oder Erwachsenenalter durch Niereninsuffizienz, Nierensteine, Proteinurie oder eingeschränkte Leberfunktion auffällig (Adeva et al., 2006). Innerhalb der ersten 5 Lebensmonate tritt bei 80% der Kinder eine schwer einstellbare arterielle Hypertonie auf (Bergmann et al., 2005). 50 - 60% der Patienten entwickeln ein terminales Nierenversagen in der ersten Lebensdekade (Hoyer, 2015; Sweeney & Avner, 1993). Sonographisch zeigt sich ein „Salz und Pfeffer“-Muster, welches aus echoreichen, vergrößerten, polyzystischen Nieren mit verringerter kortikomedullärer Differenzierung besteht. Die Zysten befinden sich hauptsächlich in den Sammelrohren und teilweise in den

distalen Tubuli, sie sind tendenziell kleiner als bei der ADPKD (größtenteils mit Zystendurchmesser < 2mm). (Bergmann et al., 2018; Liebau & Serra, 2013)

Als Teil der Gruppe der kongenitalen hepatorenen fibrozystischen Syndrome geht die ARPKD mit hepatobiliären Komorbiditäten einher. Im frühen Neugeborenenalter zeigen rund 45% der Betroffenen eine Leberbeteiligung, die im Verlauf als Sekundärsymptom häufig portale Hypertension und erweiterte Gallengänge zur Folge hat. (Bergmann et al., 2005; Sweeney & Avner, 1993; Zerres, Rudnik-Schöneborn, Deget, et al., 1996)

Die ARPKD ist durch biallelische Varianten in *PKHD1* (6p12.3 - p12.2) bedingt (Onuchic et al., 2002). Einen zweiten Locus stellt *DZIP1L* (3q22.3) dar. Biallelische Varianten in *DZIP1L* sind für < 1% der ARPKD verantwortlich (Lu et al., 2017). *PKHD1* kodiert für ein 4074 Aminosäuren umfassendes Transmembranprotein (Fibrocystin, Polyductin, RefSeq-Sequenz NP_619639.3). Das integrale Membranprotein wird hauptsächlich in renalem Gewebe exprimiert und scheint eine wichtige Rolle bei der Organogenese und dem Funktionserhalt zu spielen. Es besitzt einen langen extrazellulären N-terminalen Anteil (3858 AS) und einen kurzen C-terminalen intrazellulären Anteil. (Onuchic et al., 2002)

Die häufigste Variante c.107C>T stellt 15 - 20% der detektierten Varianten. *PKHD1* besitzt keine klassischen Hotspotregionen. Varianten in *PKHD1* seien aber weniger homogen verteilt als allgemein hin angenommen. (Bergmann et al., 2018) Es scheint, als seien zwei trunkierende Varianten nicht mit dem Leben vereinbar. Liegen eine trunkierende Variante und eine Missense-Variante vor, so stellt die Missense-Variante die kritische Variante für die Ausprägung der klinischen Symptome dar. Dabei ist eine hohe intra- und interfamiliäre Expressivität zu beobachten, die wohl auf Umwelteinflüsse oder epigenetische Faktoren zurückzuführen ist. (Bergmann et al., 2005)

Therapeutische Ansätze aus der Arbeitsgruppe um W. E. Sweeney sind in einer frühen klinischen Testphase. Tesevatinib als Multikinaseinhibitor soll den Progress der Nierenzysten und hepatischen Komorbiditäten verlangsamen. (Sweeney et al., 2017)

1.3.3 HNF1B-assoziierte Erkrankungen mit Nierenbeteiligung

Die Prävalenz des 17q12-Mikrodeletionssyndroms (*HNF1B* und 14 benachbarte Gene umspannend) liegt je nach Population und Studie bei 1:50.000 bis 1:4.000 (Martin et al., 2020; Smajlagić et al., 2021). Eine Variante, Deletion oder Duplikation im *HNF1B*-Gen kann zu einem variablen, multisystemischen Phänotyp führen. Die drei häufigsten klinischen

Manifestationen sind renale Veränderungen, ein MODY5-assoziiertes Diabetes und eine neuropsychiatrische Beteiligung. (Mitchel et al., 1993; Verhave et al., 2016) 85% - 90% der Betroffenen zeigen renale Auffälligkeiten. MODY5 wird in rund 40% der Fälle diagnostiziert, in einem Großteil der Fälle vor dem 25. Lebensjahr. Augenbeteiligung, muskuloskelettale Beteiligung, kongenitale Herzanomalien, strukturell und funktionelle Leberbeteiligung sind ebenfalls beschrieben, treten allerdings seltener auf. (Mitchel et al., 1993)

Das HNF1B-assoziierte-Nierenzysten-MODY-Syndrom (RCAD, Renal cysts and diabetes syndrome) hat eine Prävalenz von 1 - 9 / 1.000.000 und steht im Fokus dieser Arbeit (Owen, 2014). Klinisch zeichnet es sich durch eine renale Beteiligung (Nierenzysten) und MODY-Diabetes aus (Kolatsi-Joannou et al., 2001). Die renale Sonographie ist bei HNF1B unspezifisch, sie kann andere Krankheitsbilder wie ARPKD oder NPH imitieren (Gimpel, Avni, et al., 2019). *HNF1B* folgt einem autosomal-dominanten Erbgang und kodiert für den Hepatozyten-Kernfaktor 1-beta Transkriptionsfaktor (Horikawa et al., 1997). Als Transkriptionsfaktor einiger Zystennieren-Gene (*PKHD1*, *PKD2*) wird *HNF1B* in dieser Arbeit mit den zystischen Nierenerkrankungen aufgeführt (Verhave et al., 2016). Es werden zudem ARPKD-ähnliche Phänokopien beobachtet (PKD-like HNF1B) (Bergmann, 2015; Hiesberger et al., 2004). HNF1B hat eine nahezu vollständige Penetranz mit variabler Expressivität (Mitchel et al., 1993). Die *de-novo*-Rate wird auf rund 30 - 50% beziffert (Bergmann, 2015). Bei einem Drittel der Patienten liegt eine große Deletion des ganzen Gens vor (Alvelos et al., 2015). Patienten mit 17q12-Deletion weisen neben einer renalen Beteiligung häufig eine neuropsychiatrische Beteiligung auf (Clissold et al., 2018). Interessanterweise wird die Nierenbeteiligung bei 17q12-Deletion als weniger gravierend als bei intragenischen Varianten beschrieben (Dubois-Laforgue et al., 2017).

1.3.4 Nephronophthise und assoziierte Erkrankungen

1951 beschrieb G. Fanconi erstmals die familiäre, juvenile Nephronophthise als eigenständige Krankheitsentität (Fanconi et al., 1951). Bei der Nephronophthise (NPH) und Nephronophthise-assoziierten Ziliopathien (NPH-RC) handelt es sich um ein klinisch und genetisch weites Spektrum isolierter und syndromaler Nierenerkrankungen (König et al., 2017). Mit einer Prävalenz von 1:100.000 bis 1:50.000 Lebendgeburten gehören die Nephronophthise und Nephronophthise-assoziierte Ziliopathien zu einer der häufigsten Ursachen eines terminalen Nierenversagens im Kindes- und Jugendalter (Hildebrandt et al., 1997; Vivante & Hildebrandt, 2016). Als Nephronophthise wird der isolierte renale Phänotyp

bezeichnet, bei extrarenaler Beteiligung wird von Nephronophthise-assoziierten Ziliopathien gesprochen (Wolf, 2015). Das Hauptcharakteristikum ist der progrediente Nierenfunktionsverlust mit terminalem Nierenversagen in einem mittleren Alter von 13 Jahren (syndromaler und isolierter Phänotyp) (Hildebrandt & Zhou, 2007). Weiter werden die Betroffenen mit Polyurie und -dipsie aufgrund einer verminderten Urinkonzentrationsfähigkeit auffällig (Titieni & König, 2018). Infantile, besonders schwer betroffene Patienten zeigen eine pränatale Oligohydramnion-Sequenz mit postnataler pulmonaler Anpassungsstörung und typischer Fazies (Haider et al., 1998). Im renalen Ultraschall fallen die Patienten typischerweise mit normalgroßen bis verkleinerten Nieren mit verminderter kortikomedullärer Differenzierbarkeit und Zysten in der kortikomedullären Übergangszone auf. Die Echogenität ist zumeist erhöht. (Blowey et al., 1996; Stokman et al., 2018)

10 - 20% der Betroffenen weisen eine extrarenale Beteiligung auf. Zu den syndromalen NPH-RC mit Nierenbeteiligung werden das Senior-Løken-Syndrom, das Joubert-Syndrom, das COACH-Syndrom, das Meckel-Gruber-Syndrom, das Jeune-Syndrom und einige weitere Syndrome gezählt (Tabelle 2) (König et al., 2017; Stokman et al., 1993). Häufige extrarenale Beteiligungen sind hepatische, zerebrale und retinale sowie mentale Einschränkungen. (Gerdes et al., 2009; Stokman et al., 1993)

	Nieren	Augen	Leber	ZNS	Endokrin	Skelett
Isolierte Nephronophthise						
Senior-Løken-Syndrom						
Joubert-Syndrom						
Bardet-Biedl-Syndrom						
Meckel-Gruber-Syndrom						
Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrom						
COACH-Syndrom						

Tabelle 2 Renale und extrarenale Beteiligung bei Nephronophthisen
 Farbkodierung auf Basis der Häufigkeit der Assoziation mit der Krankheitsentität.
 Dunkelgrün = häufig beteiligtes Organ(system), hellgrün = selten beteiligtes Organ(system)
 Basiert auf (Titieni & König, 2018)

Es sind 19 Gene (NPHP1 - 19) und insgesamt rund 90 NPH-verursachende Gene bekannt (Abbildung 3). Die Vererbung ist autosomal-rezessiv (selten X-chromosomal) (Braun & Hildebrandt, 2017). In rund 20 - 25% der Fälle sind Varianten in NPHP1 (2q13) für NPH und NPH-RC verantwortlich (Halbritter et al., 2013). Bei ca. 60% der klinischen NPH-Patienten kann genetisch kein Korrelat identifiziert werden (Halbritter et al., 2013). NPH zeichnet sich durch seine Pleiotropie aus, ein Gen kann intra- und interindividuell unterschiedliche Symptome und Syndrome hervorrufen (Stokman et al., 1993). Der Großteil der NPH und NPH-RC verursachenden Gene kodiert für Proteine, die Teil der Transitionszone sind. Die NPHP-Gene kodieren für die Gruppe der Nephrocystin-Proteine. Diese sind wichtigster Bestandteil der Transitionszone, des Basalkörperchens und modulieren verschiedenste Signalwege. (Titieni & König, 2018; Wolf, 2015)

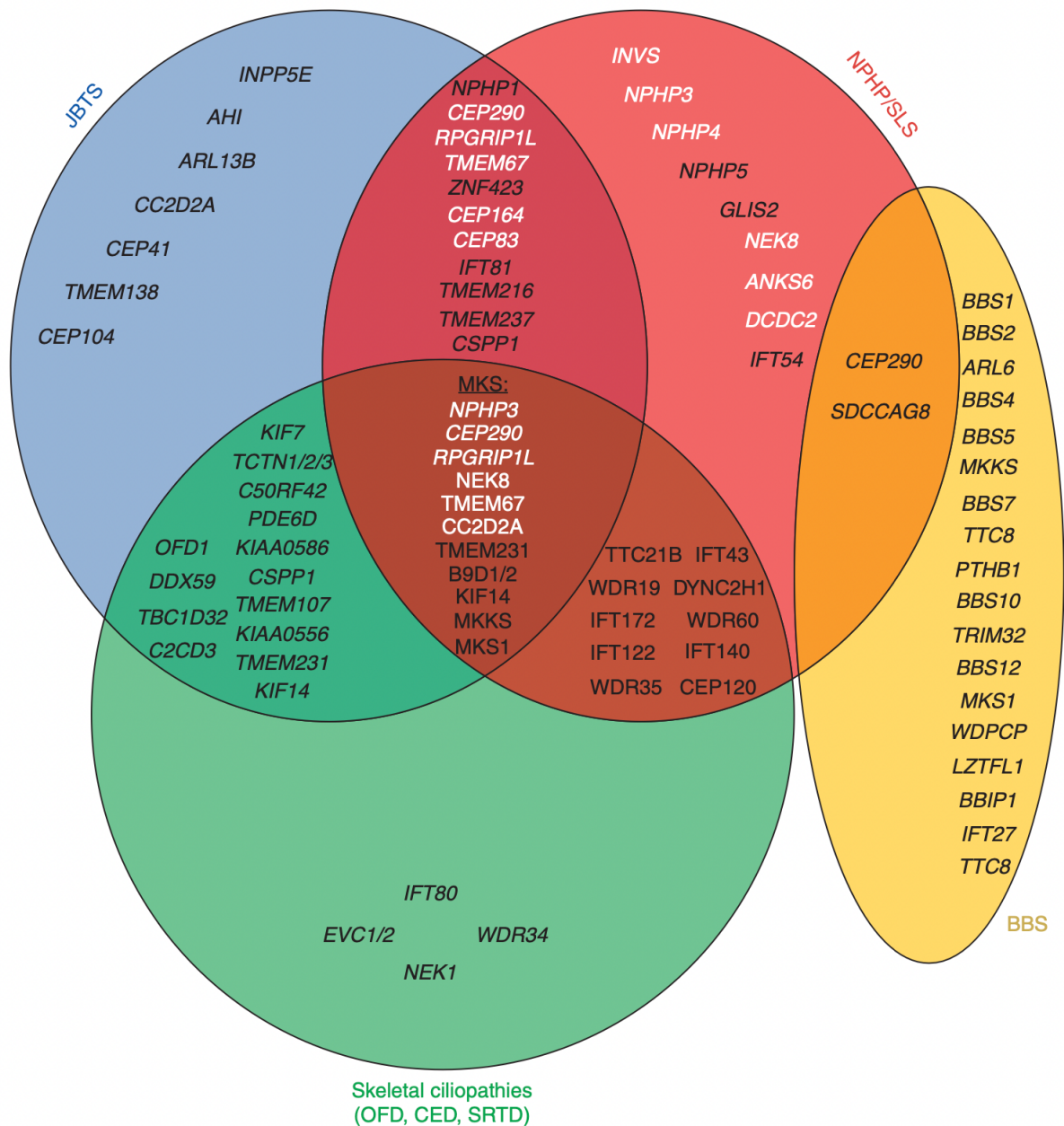


Abbildung 3 Monogene NPH- und NPH-RC-Gene

Übersicht der Nephronophthise und Nephronophthise-assoziierten krankheitsassoziierte Gene mit Unterteilung in die 4 phänotypischen Hauptgruppen, Joubert-Syndrom (JBTS), Nephronophthisen (NPH), Skelettale Ziliopathien (skeleral ciliopathies), Bardet-Biedl-Syndrom (BBS). Wie dargestellt, sind nicht alle Gene eindeutig einem Phänotyp zuzuordnen. Es bestehen genotypische Überlappungen. (Braun & Hildebrandt, 2017)

1.3.5 Bardet-Biedl-Syndrom

Die Prävalenz des Bardet-Biedl-Syndroms (BBS) liegt in Nordeuropa bei 1:160.000. Einem autosomal-rezessiven Erbgang folgend ist die geschätzte Prävalenz in isolierten Gemeinschaften deutlich höher (Prävalenz von 1:17.500 bis 1:13.500) (Farag & Teebi, 1989; Forsythe & Beales, 2013). Neben der autosomal-rezessiven Vererbung ist auch eine digene Vererbung beschrieben (Fauser et al., 2003). Renale Auffälligkeiten können in 52% der Betroffenen detektiert werden (Niederlova et al., 2019). 31% der Kinder und 42% Erwachsenen präsentieren eine chronischen Niereninsuffizienz (Forsythe et al., 2017). Rund 50% der BBS-Patienten zeigen strukturelle Auffälligkeiten im Nierenscanning (Beales et al., 1999; Forsythe et al., 2017). BBS-Patienten zeigen verschiedenste Nierenveränderungen, zystische Veränderungen, dysplastische Nieren, Nierenagenesie und Harntraktveränderungen mit vesikouretralem Reflux sowie Ureterstenose (Beales et al., 1999). Weitere Hauptmanifestationen sind retinale Dystrophie (94% der Betroffenen), zentrale Adipositas (89% der BBS-Patienten), postaxiale Polydaktylie (79%), geistige Retardierung (66%), Hypogonadismus und urogenitale Veränderungen (59%) (Niederlova et al., 2019). Zu den Nebenmerkmalen zählen neurologische, kardiovaskuläre, gastrointestinale Veränderungen (Forsyth & Gunay-Aygun, 1993). Es gibt klinische Überlappungen mit anderen syndromalen Ziliopathien, wie dem Meckel-Gruber-Syndrom, Joubert-Syndrom und Senior-Løken-Syndrom (Forsyth & Gunay-Aygun, 1993; Reiter & Leroux, 2017).

Bis dato sind 26 für das Bardet-Biedl-Syndrom verantwortliche Gene (*BBS1 - BBS21, IFT74, SCAPER, CEP164, SCLT1, NPHP1*) beschrieben (Forsyth & Gunay-Aygun, 1993; Niederlova et al., 2019). Sie sind beteiligt an Transport, Ziliogenese und verschiedenen Signalwegen (Reiter & Leroux, 2017; Zhang et al., 2012). 7 BBS-Gene (*BBS1, 2, 4, 5, 7, 8* und *9*) kodieren für einen BBS-Komplex, BBSome, der in der Zilien- und Zellmembran sowie in den zentriolaren Satelliten lokalisiert ist. Das BBSome spielt eine entscheidende Rolle bei der Ziliogenese und ist am interflagellären Transport beteiligt (Castro-Sánchez et al., 2013; Nachury et al., 2007). *BBS6*, *BBS10* und *BBS12*, Chaperonin-ähnlichen Proteine, bilden einen Komplex, der die Bildung des BBSomes beeinflusst (Seo et al., 2010). *BBS3* kodiert für eine GTPase, die maßgeblich an BBSome-Funktionen beteiligt ist (Jin et al., 2010). Varianten in den genannten Genen sind zumeist für das Bardet-Biedl-Syndrom verantwortlich. Auf *BBS1* gehen rund 28% der Varianten zurück, Varianten in *BBS10* liegen in 17% der Fälle vor (Niederlova et al., 2019). Im

Vergleich zu nicht-trunkierenden Varianten konnte bei biallelischen trunkierenden Varianten ein gravierender renaler Phänotyp identifiziert werden (Forsythe et al., 2017).

Der Formenkreis der Zilioopathien stellt ein heterogenes Spektrum an Erkrankungen dar. Der Forschungsstand variiert zwischen den Krankheitsentitäten stark. Es ist bekannt, dass dem aktuellen Kenntnisstand entsprechend, nicht alle die primären Zilioopathien betreffenden Gene und Syndrome beschrieben sind (van Dam et al., 2019). Im Folgenden soll für die Forschungsfrage relevante, aktuelle Literatur zusammenfassend vorgestellt werden.

1.4 Aktueller Forschungsstand

1.4.1 Renaler Ultraschallbefund

Alle Patienten mit ADPKD entwickeln im Verlauf Zysten. Die Zystenanzahl und Progredienz hängen mit der Prognose für den Zeitpunkt des terminalen Nierenversagens zusammen. Auch wenige, 2 bis maximal 5, Einzelzysten können einen starken Hinweis, im Besonderen im jungen Erwachsenenalter, auf das Vorliegen einer ADPKD liefern. (Chapman et al., 2015; Pei et al., 2009)

ARPKD-Patienten weisen pränatal meist hyperechogene Nieren mit oder ohne „Salz und Pfeffer“-Muster im Ultraschall (durch kleine Mikrozysten bedingt) auf. Häufig zeigen sich erst im Kindesalter zystisch veränderte Nieren. (Chung, Conran, Schroeder, Rohena-Quinquilla, & Rooks, 2014; Sweeney & Avner, 1993)

Für das 17q12-Deletionssyndrom wurden in einer Metastudie 81% der Patienten mit zystisch-dysplastischen Nieren oder andere strukturelle Auffälligkeiten beschreiben (Mitchel, 1993). Ein Großteil der von D. Dubois-Laforgue et al. beschriebenen Gruppe mit *HN1B*-Varianten oder 17q12-Deletion wies morphologische Auffälligkeiten in der Bildgebung (sonographisch oder computertomographisch) auf, davon 81% mit renalen Zysten. 9% der untersuchten Fälle zeigten keine strukturellen Nierenauffälligkeiten. (Dubois-Laforgue et al., 2017) In einer weiteren Studie um R. L. Clissold et al. zeigten 57% der Patienten mit intragenischer *HNF1B*-Varianten oder 17q12-Deletion renale Nierenzysten (die Art der Bildgebung wurde nicht beschrieben) (Clissold et al., 2018). Pränatal sei der häufigste Befund hyperechogene Nieren normaler oder hyperplastischer Größe (Bockenbauer & Jaureguiberry, 2016).

Ultraschallbefunde von Patienten mit NPH zeigen im Anfangsstadium nicht zwingend solide Zysten, sondern das Bild hyperechogener Nieren mit aufgehobener/reduzierter kortikomedullärer Differenzierung. Erst im Verlauf können bei einigen Patienten Zysten detektiert werden (Blowey et al., 1996). In einer Studie um M. F. Stokman präsentierten sich 42% der Patienten mit renalen Zysten in der Bildgebung. In 65% der Fälle zeigten sich hyperechogene Nieren (Stokman et al., 2018). Zysten entwickeln sich häufig erst im Verlauf und nach Beginn renaler Funktionseinschränkung. Die Diagnosestellung eines NPH anhand der renalen Bildgebung sei im Frühstadium schwierig (Chung et al., 2014; Vester, Kranz, & Hoyer, 2010).

Betroffene des Bardet-Biedl-Syndroms zeigen zumeist morphologische renale Auffälligkeiten, mit einem breiten Spektrum an renalen Ultraschallbefunden (Zacchia et al., 2016). Zystische Nieren, Hufeisennieren, Nierenagenesien und weitere strukturelle Auffälligkeiten im Urogenitaltrakt sind beschrieben (Beales et al., 1999; Zacchia et al., 2016). In der Studie um E. Forsythe wiesen, sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Kindern, jeweils rund 50% der Patienten einen unauffälligen Nierenultraschallbefund auf. Bei einem Drittel der Patienten mit struktureller Nierenbeteiligung wurde diese Beteiligung weder prä- noch postnatal detektiert. (Forsythe et al., 2017)

1.4.2 Alter bei terminalem Nierenversagen

Für die ADPKD ist ein mittleres Alter bei ESKD (end-stage kidney disease) von 58 Jahren (*PKD1*) beziehungsweise von 80 Jahren (*PKD2*) beschrieben. *PKD1* hat einen schwereren Verlauf mit früherem Nierenversagen. Nierenzysten entstehen früher und sind schneller progredient als bei *PKD2* (Harris et al., 2006).

Mehr als 50% der Patienten mit ARPKD seien innerhalb der ersten Lebensdekade von ESKD betroffen (Sweeney & Avner, 1993). Für die ARPKD wurde in einer Arbeit, die nach Alter bei Diagnose (< 1 Jahr, 1 - 20 Jahre, > 20 Jahre) unterscheidet, die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne ESKD je nach zugehöriger Gruppe beschrieben. In der Gruppe mit Diagnose in oder vor dem ersten Lebensjahr lag die Wahrscheinlichkeit bei 36%, in der Altersgruppe 0 - 20 Jahre lag sie bei 80%, in der Gruppe > 20 Jahre bei 88%. In dieser Arbeit konnte ein mittleres Alter bei ESKD für alle drei Gruppen von 16,75 Jahren ermittelt werden. (Adeva et al., 2006) C. Bergmann et al. beschrieben für Patienten mit biallelischen *PKHD1*-Varianten ein mittleres Alter bei ESKD von 4 Jahren (Bergmann et al., 2005).

Für Varianten in *HNF1B* konnte in einer großangelegten retrospektiven Studie von 2017 ein mittleres Alter bei Erstdiagnose einer Nierenfunktionseinschränkung von 25 Jahren bestimmt werden. 21% der Probanden zeigten im Verlauf ein ESKD in einer Untersuchung um D. Dubois-Laforgue et al.. Das mittlere Probandenalter lag in dieser Studie bei 50 Jahren. Die Daten suggerieren ein schlechtes renales Outcome bei späterer initialer Diagnose einer Nierenfunktionseinschränkung oder eines MODY-Diabetes. Allerdings wurde keine Aussage über den Zeitpunkt der ersten Symptome getroffen. (Dubois-Laforgue et al., 2017) Selten soll es bei Patienten mit Varianten in *HNF1B* zu ESKD im Kindesalter kommen. Zumeist trete ESKD

nach einer Studie von D. Bockenhauer et al. im Erwachsenenalter auf. (Bockenhauer & Jaureguiberry, 2016)

Die NPH zeigt eine infantile Form (Erstmanifestation innerhalb des ersten Lebensjahres), eine juvenile Form (Erstmanifestationsalter von 4 Jahren) und eine adulte Form mit Einsetzen eines terminalen Nierenversagens in einem Alter von 3, 13 und 19 Jahren. (Gagnadoux et al., 1989; Hildebrandt et al., 1992; Omran et al., 2000) Das mittlere Alter bei Erstmanifestation liegt bei 9 Jahren (Stokman et al., 2018). Das mittlere Alter bei ESKD liegt bei 13 Jahren (Hildebrandt et al., 2009).

Rund 5% der BBS-Patienten entwickeln im Verlauf ein terminales Nierenversagen (Beales et al., 1999; Forsythe et al., 2017). Die Daten suggerieren den Beginn renaler Funktionseinschränkungen im frühen Kindesalter mit terminalem Nierenversagen in einem Alter von < 5 Jahren oder einen Verlauf ohne schwerwiegende Nierenfunktionseinschränkung bis ins Erwachsenenalter.

1.4.3 Extrarenale Beteiligung

In der Literatur werden häufig die bestehenden extrarenalen Symptome bei ADPKD genauestens mit deren Auftretenswahrscheinlichkeit aufgeführt. Selten wurde berichtet, welcher Anteil der Patienten nicht an extrarenalen Manifestationen leidet oder bei welchem Anteil der Patienten keine extrarenale Beteiligung berichtet ist. In einer retrospektiven Studie um S. K. Ha et al. konnte bei 13,3% (4/30) der Kohorte keine extrarenale Beteiligung beschrieben werden (Ha et al., 1997).

Die CRISPR-Studie um K. T. Bae et al. beschreibt die Entwicklung von Leberzysten im Verlauf der Krankheitsprogression bei 94% der ADPKD-Patienten. Bei Patienten < 25 Jahre lagen Leberzysten in 55% der Fälle vor, bei Patienten > 35 Jahre in 94% der Fälle. Der hepatische Befund wurde mittels MRT-Scan erhoben, und keiner der Patienten wies starke Nierenfunktionseinschränkungen auf. (Bae et al., 2006)

Bei Kindern mit ADPKD wiesen unter 5% der Betroffenen Zysten in der Leber auf (Gimpel, Avni, et al., 2019; Gimpel, Bergmann, et al., 2019). B. Abu-Wasel et al. beschrieben, dass rund 80% der Patienten mit polyzystischer Leber asymptomatisch seien (Abu-Wasel, Walsh, Keough, & Molinari, 2013). Zudem würden Leberzysten bei ADPKD selten zu Leberfunktionseinschränkungen und Sekundärkomplikationen führen (Harris & Torres, 1993).

Alle ARPKD-Patienten weisen ab Geburt eine histologische hepato-fibrotische Beteiligung mit klinisch variablem Phänotyp auf (Sweeney & Avner, 1993). In einer Studie mit medianem Patientenalter bei Diagnose von 29 Tagen wiesen 45% der Patienten eine sonographische hepatische Beteiligung auf, allerdings hatten die Patienten in dieser Studie nicht die genetische, sondern lediglich die klinische Diagnose ARPKD (Zerres, Rudnik-Schöneborn, Deget, et al., 1996). Ein Großteil der 2003 bis 2009 in ein Protokoll des „National Institutes of Health (NIH)“ eingeschlossenen ARPKD-Patienten zeigte auffällige Ultraschallbefunde der Leber im Verlauf. Zumeist wiesen die Probanden eine normale Leberfunktion auf (Bergmann et al., 2018; Gunay-Aygun et al., 2013). K. Zerres et al. beschrieben in einer vergleichenden Übersichtsarbeit verschiedene Studien mit hauptsächlich renaler Erstpräsentation (Zerres et al., 1998; Zerres, Rudnik-Schöneborn, Steinkamm, et al., 1996). In einer Studie um M. Gunay-Aygun wiesen 26% der ARPKD-Patienten eine Leberbeteiligung als Initialsymptom auf (Gunay-Aygun et al., 2013).

Eine besonders heterogene Klinik zeigen Patienten mit Varianten in *HNF1B* und 17q12-Mikrodeletionen. Betroffen sind die Nieren strukturell und funktionell, die psychomotorische und neuropsychiatrische Entwicklung, der Urogenitaltrakt, die Leberfunktion und je nach Studie weitere Manifestationen. Eine weitere häufige Manifestation ist der MODY-Diabetes (Clissold et al., 2015; Dubois-Laforgue et al., 2017).

F. Hildebrandt et al. beschrieben 2009 bei 10% der NPH-Patienten eine extrarenale Beteiligung (Hildebrandt et al., 2009). In neueren Studien konnten bei rund 50% der NPH-Phänotypen extrarenale Manifestationen detektiert werden (König et al., 2017; Stokman et al., 2018). Bei einigen Syndromen steht die zentralnervöse und skelettale Beteiligung im Vordergrund. (Barker et al., 2014; Titieni & König, 2018)

Bei Patienten mit Bardet-Biedl-Syndrom wird in einem mittleren Alter von 9 Jahren die Diagnose gestellt und Erstsymptome treten in einem mittleren Alter von 3 Jahren auf (Beales et al., 1999). Die renale Beteiligung steht nicht im Vordergrund, da diese zumeist nicht das hauptsächlich betroffene Organ darstellt. In nahezu allen Fällen liegt eine ophthalmologische Beteiligung vor (Denniston et al., 2014). Rund die Hälfte der BBS-Patienten weist keine renale Beteiligung auf (Forsythe et al., 2017). Je nach Syndrom steht eine zentralnervöse und skelettale Beteiligung im Vordergrund (Forsythe & Beales, 2013).

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Die hier vorgelegte Arbeit liefert Einblicke in klinische Erfahrungen eines Tertiärversorgers mit Patienten mit familiärer Ziliopathie. Hervorzuheben ist die Auswertung nach Alter bei klinischer Erstmanifestation/klinischem Erstbefund. Die Kohorte setzt sich aus pränatalen, postnatalen und adulten Patienten zusammen.

Es sollte untersucht werden, inwieweit sich der Zeitpunkt der Erstmanifestation unabhängig von der genauen genetischen Diagnose auf eine extrarenale Beteiligung auswirkt und ob der Zeitpunkt der Erstmanifestation ein Prädiktor für einen milderen oder schwereren Verlauf, renal wie extrarenal, darstellen kann.

Ziel ist es, eine Münchener Kohorte mit bestehender Literatur zu vergleichen und einen wissenschaftlichen Beitrag zu einer heterogenen Gruppe hereditärer Erkrankungen zu leisten. Zudem soll die Frage, ob ein frühes Alter bei Krankheitsbeginn mit einem schwereren Verlauf assoziiert ist, untersucht werden. Im Fokus der Beobachtungen steht dabei der klinische Phänotyp, renal wie extrarenal.

2 Patientenkohorte, Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Klinische Daten wurden im Zeitraum von Oktober 2015 bis Mai 2021 erhoben. Diese wissenschaftliche Arbeit ist Teil der Studie „Identifizierung von krankheitsverursachenden Genen und Modifiern bei hereditären Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwegen“.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München genehmigt.

2.2 Patientenkohorte

Die Patientenkohorte umfasst 69 Patienten aus 55 Familien. Es handelt sich um Indexpatienten und deren betroffene Familienmitglieder. Sie tragen eine Variante aus dem Formenkreis der Ziliopathien und eine oder mehrere Varianten in den Genen *PKD1*, *PKD2*, *PKHD1*, *HNF1B*. (Abbildung 4)

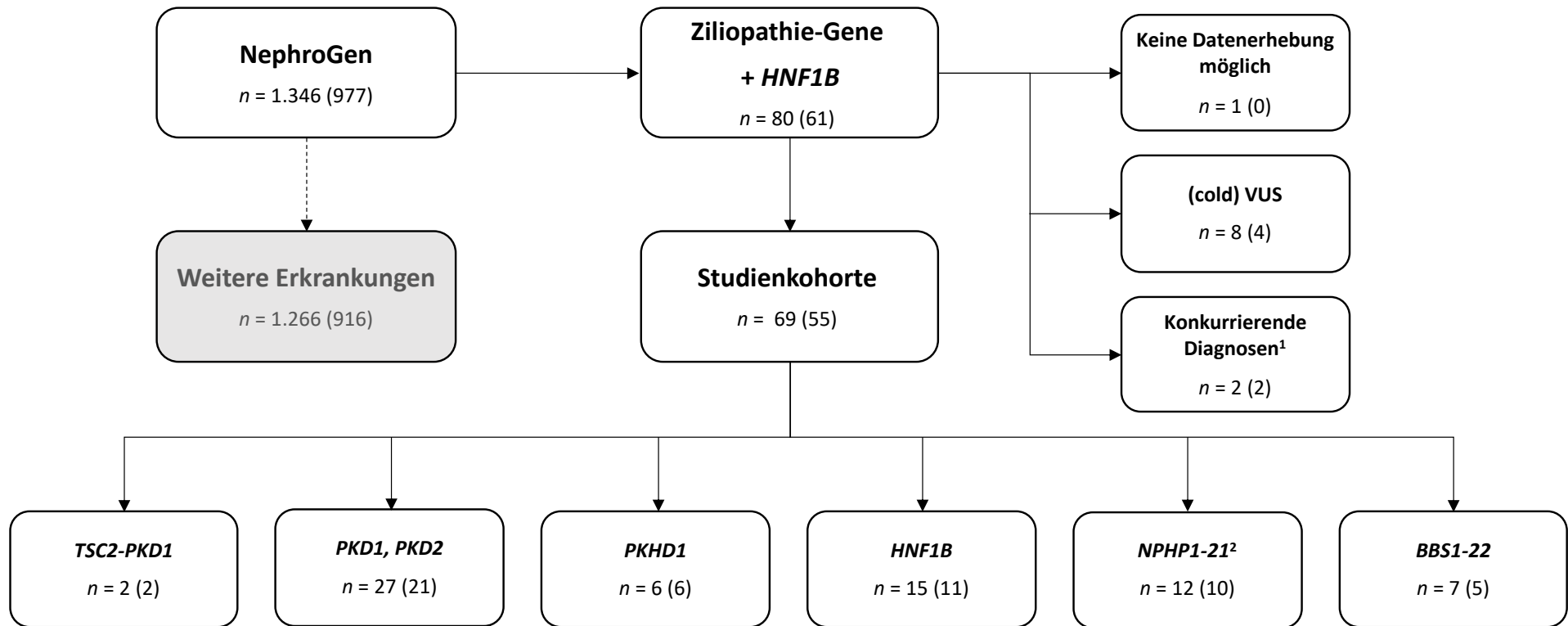


Abbildung 4 Zusammensetzung der Studienkohorte

$n = x (y)$, x umfasst die absolute Zahl der Probanden, y beschreibt die Anzahl der Familien, aus denen die Probanden stammen

¹ HN-F706-II-1: JAG1, HN-F631-II-1: V.a. fetales Valproat-Syndrom

² und weitere NPH (-assoziierte) Gene

2.2.1 Rekrutierung, Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Die interne Datenbank des Instituts für Humangenetik der Technischen Universität München, NephroGen, umfasst 1.346 Patienten aus mehr als 970 verschiedenen Familien. Diese Patienten wurden von der nephrogenetischen Arbeitsgruppe um Frau Prof. Dr. J. Höfele am Institut für Humangenetik im Zeitraum von Oktober 2015 bis Mai 2021 rekrutiert. Basierend auf dieser Datenbank wurde die Patientenkohorte für diese Studie ausgewählt.

Bei Vorliegen folgender Einschlusskriterien konnten die Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

1. Einwilligung in die Erhebung und Speicherung von Patientendaten gemäß dem Datenschutzgesetz für mindestens 10 Jahre sowie Einwilligung zur Teilnahme an der Studie „Identifizierung von krankheitsverursachenden Genen und Modifiern bei hereditären Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwegen“
2. Berichtete Variante/n in einem Gen aus dem Formenkreis der familiären Zilioopathien und *HNF1B*-assoziierten Erkrankungen
3. Index mit renalem Phänotyp

Bei Vorliegen einer oder mehrerer der folgenden Kriterien erfolgte der Ausschluss aus der Kohorte.

1. Patienten mit berichteten Varianten, die nach Reevaluation nach Leitlinien und Standards des American College of Medical Genetics als cold oder cool VUS bewertet wurden
2. Patienten mit konkurrierenden genetischen Diagnosen

2.2.2 Datenerhebung

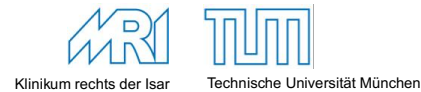
In Anlehnung an den Fragebogen zur Studie „Identifizierung von krankheitsverursachenden Genen und Modifiern bei hereditären Erkrankungen der Niere und ableitenden Harnwege“ (Abbildung 5, Abbildung 6) wurden folgende Parameter standardisiert erhoben.

- Name, Alter, Herkunft
- Klinisch/genetisch weitere Betroffene in der Familie, Konsanguinität
- Zeitpunkt der Erstmanifestation und klinische Manifestation

- Erster berichteter Abdomen-Ultraschall
- Aktuelle Nierenfunktion
- Alter bei Dialyse und/oder Nierentransplantation
- Extrarenale Manifestationen folgende Organsysteme betreffend: Herz-Kreislauf-System, zentrales Nervensystem, endokrinologische Dysfunktion, dysmorphologische Auffälligkeiten
- Weitere Manifestationen

Die erhobenen Daten wurden mittels Excel® erfasst und in der NephroGen-Datenbank gespeichert. Im Klinikum rechts der Isar vorliegende Patientenakten wurden verwendet, um die untersuchten Parameter zu entnehmen. Konnten nicht alle Parameter erhoben werden, wurden die Patienten schriftlich oder telefonisch kontaktiert. Bei vorliegender Einverständniserklärung zur Übermittlung von Patientendaten wurden Befunde bei den behandelnden Ärzten erfragt.

**Institut für Humangenetik
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München**
Direktor: Prof. Dr. Th. Meitinger
Studienleiterin: PD Dr. J. Höfele
Trogerstr. 32, 81675 München
Tel. 089/4140-6381; Fax -6382



Labor-Nummer: _____

Fragebogen zur Studie „Identifizierung von krankheitsverursachenden Genen und Modifiern bei hereditären Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege“

Patientendaten (ggf. Aufkleber)	
Name	Vorname
Geburtsdatum	Tel.:
Straße	
PLZ	Wohnort

Sind die Eltern blutsverwandt?
 ja nein

Verwandte mit Nierenerkrankungen?
 Mutter Schwester
 Vater Bruder
 Sonstige: _____

Diagnose (bitte Befunde entsprechend beifügen)

Datum der Erstdiagnose _____ (Tag)/____ (Monat)/____ (Jahr)
 Diagnose _____
 Molekulargenetische und zytogenetische Befunde _____

Extrarenale und extraurogenitale Manifestationen (bitte Befunde entsprechend beifügen)

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Mikrozephalie | <input type="checkbox"/> Gehörlosigkeit/Schwerhörigkeit | <input type="checkbox"/> Polydaktylie |
| <input type="checkbox"/> Vermisaplasie/-hypoplasie | <input type="checkbox"/> Augenfehlbildungen | <input type="checkbox"/> Skelettfehlbildungen |
| <input type="checkbox"/> Geistige Retardierung | <input type="checkbox"/> Herzfehlbildungen | <input type="checkbox"/> Wachstumsretardierung |
| <input type="checkbox"/> Sonstige: _____ | | |

Laborbefunde bei Diagnosestellung

- | | |
|--|---|
| Blut: | Urin: |
| <input type="checkbox"/> Serum-Kreatinin _____ mg/dl | <input type="checkbox"/> Kreatinin-Clearance _____ ml/min |
| <input type="checkbox"/> Serum-Harnstoff _____ mg/dl | <input type="checkbox"/> Mikrohämaturie <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ |
| <input type="checkbox"/> GFR _____ ml/min/1,73m ² | <input type="checkbox"/> Makrohämaturie |
| <input type="checkbox"/> Immunserologische Auffälligkeiten | <input type="checkbox"/> Proteinurie (Alter) _____ g/g Kreatinin |
| → wenn ja, welche: _____ | |
| <input type="checkbox"/> Sonstige: _____ | |

Abbildung 5 Fragebogen zur Studie „Identifizierung von krankheitsverursachenden Genen und Modifiern bei hereditären Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege“
Seite 1

Name _____ Vorname _____ geb. am ____ (Tag) / ____ (Monat) / ____ (Jahr)

Ultraschall

Unauffällig Auffällig: _____

Nierenbiopsie (bitte Befunde entsprechend beifügen)

Wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt? ja nein
Erste Biopsie _____ (Tag) / ____ (Monat) / ____ (Jahr)
Zweite Biopsie _____ (Tag) / ____ (Monat) / ____ (Jahr)
 Minimal-change Nephropathie Dünne Basalmembran-Nephropathie (TBMN)
 Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) Alport-Syndrom
 Diffuse mesangiale Sklerose Nephronophthise
 Mesangioproliferative Glomerulonephritis C3-Glomerulopathie
 Ohne Befund Sonstiger Befund: _____

Dialyse und Nierentransplantation

Besteht Dialysepflicht? ja nein
 Hämodialyse Peritonealdialyse
 seit: ____ (Monat) / ____ (Jahr) seit: ____ (Monat) / ____ (Jahr)
Wurde eine Nierentransplantation durchgeführt? ja nein
Erste Transplantation _____ (Monat) / ____ (Jahr)
Zweite Transplantation _____ (Monat) / ____ (Jahr)
Transplantat-Versagen aufgrund von Rezidiv Abstoßung
Bestand vor Dialyse oder Transplantation eine arterielle Hypertonie?
 ja nein

Anmerkungen

Wir danken Ihnen vielmals für Ihre Mühe.

Bitte füllen Sie noch folgende Zeilen aus, damit wir Sie bei Rückfragen erreichen können.

Name:

Datum:

Unterschrift:

Berufsadresse:

Fragebogen Hereditäre Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege
Version 09/2018

1

Abbildung 6 Fragebogen zur Studie

„Identifizierung von krankheitsverursachenden Genen und Modifiern bei hereditären Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege“

Seite 2

2.3 Probenprozessierung, Analyse der Varianten, Klassifizierung der Varianten

Die Aufbereitung der Proben und molekulargenetische Diagnostik wurde von Mitarbeitern des Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Limbach Genetics – Medizinische Genetik Mainz und des Instituts für Humangenetik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt.

Die rekrutierten Individuen wurden mittels Exom-Diagnostik, NGS-Panel-Diagnostik, Array-Analyse, Sanger-Einzelgen-Diagnostik oder Sanger-Zieldiagnostik analysiert. Die dabei nachgewiesenen Varianten wurden durch oben genannte Mitarbeiter in ihrer Pathogenität bewertet.

2.4 Reklassifizierung der Varianten

Um die Bewertung nach aktuellem Stand der Wissenschaft, Stand 2020, und einheitlichen Kriterien zu einem definierten Zeitpunkt zu gewährleisten, wurden die in dieser Arbeit diskutierten Varianten entsprechend den nachfolgend beschriebenen Empfehlungen im Rahmen dieser Arbeit reklassifiziert und reevaluiert.

2.4.1 Vorgehen nach ACMG

Im Kontext stetig wachsender Vielfalt und Anzahl genetischer Tests hat das American College of Medical Genetics (ACMG) Standards und Leitlinien für eine einheitliche, qualitativ hochwertige Bewertung für Varianten mendelischer (monogener) Erkrankungen entwickelt. Die daraus resultierende Arbeit stellt Empfehlungen zur Terminologie, Kriterien zur Variantenklassifizierung (Abbildung 8, Abbildung 9, Abbildung 10) und zur klinischen Mitteilung genetischer Varianten zur Verfügung. (Richards et al., 2015) Ergänzende und modifizierende Leitfäden wurden unter der Schirmherrschaft der Association for Clinical Genomic Science (ACGS) veröffentlicht. Zur Bewertung der Varianten wurden in Tabelle 3 angeführte Webseiten und Datenbanken für angeführte ACMG-Kriterien verwendet.

Um die Wahrscheinlichkeit der Pathogenität einer Variante unklarer Signifikanz (VUS, variant of uncertain significance) abzubilden, wurden feingliedrige VUS-Kategorien eingeführt. (Ellard et al., 2020) (Abbildung 7) Diese wurden in der vorliegenden Arbeit verwendet.

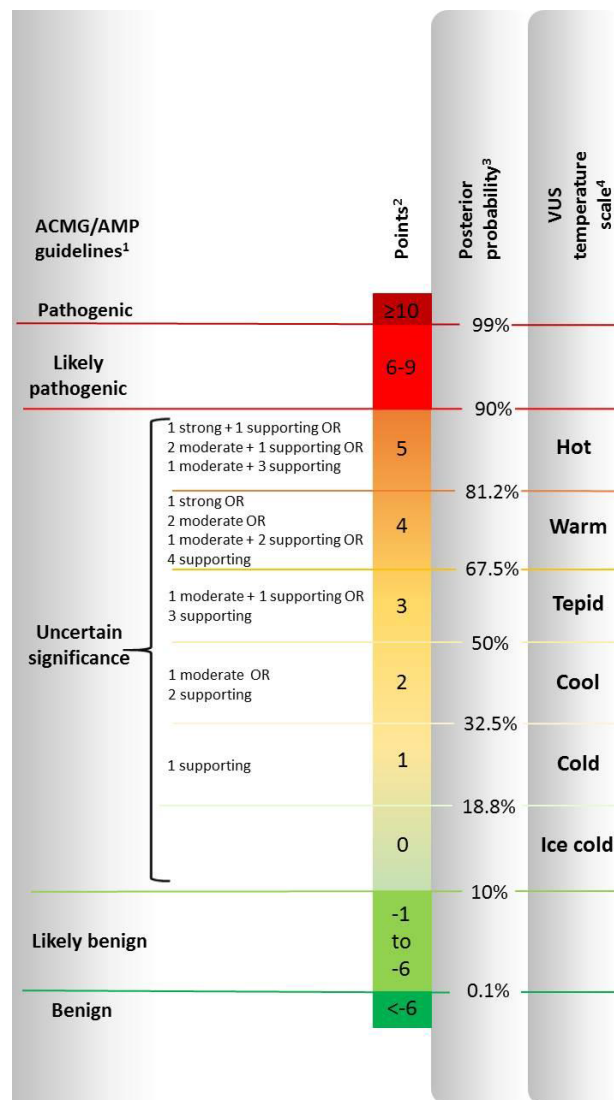


Abbildung 7 Darstellung verschiedener Evidenzlevel bei der Vergabe VUS (Ellard et al., 2020)

Zur Anwendung des ACMG-Kriteriums PVS1 [„null variant (nonsense, frameshift, canonical ±1 or 2 splice sites, initiation codon, single or multiexon deletion) in a gene where LOF is a known mechanism of disease“] (Richards et al., 2015) wurden spezifische Anwendungsempfehlungen nach „Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion“ (Abou Tayoun et al., 2018) verwendet.

PP3 („Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.)“) (Richards et al., 2015) wurde angewendet, wenn zwei der drei verwendeten In silico-Vorhersageprogramme einen pathogenen Einfluss der Variante vorhergesagt hatten. Angewendet wurde CADD (Phred >

15,0), SIFT (Score < 0,05), PolyPhen-2 (Score > 0,85) mit jeweils ihrem spezifischen Grenzwert für Missense-Varianten.

PP4 („Patient’s phenotype or family history is highly specific for a disease with a single genetic etiology“) (Richards et al., 2015) konnte aufgrund der nicht-hochspezifischen Phänotypen aus dem Formenkreis der familiären Ziliopathien nicht vergeben werden.

PP5, BP6 („Reputable source recently reports variant as pathogenic, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation“, „Reputable source recently reports variant as benign, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation“) (Richards et al., 2015) wurden, wie in „ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020“ (Ellard et al., 2020) empfohlen, nicht vergeben.

2.4.2 Vorgehen bei CNVs

Bei Vorliegen von CNVs (copy number variants) wurden die Varianten anhand von in „Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)“ (Riggs et al., 2020) beschriebenen Standards reevaluiert.

Pathogenic	<ul style="list-style-type: none"> (i) 1 Very strong (PVS1) <i>AND</i> <li style="padding-left: 20px;">(a) ≥ 1 Strong (PS1–PS4) <i>OR</i> <li style="padding-left: 20px;">(b) ≥ 2 Moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> <li style="padding-left: 20px;">(c) 1 Moderate (PM1–PM6) and 1 supporting (PP1–PP5) <i>OR</i> <li style="padding-left: 20px;">(d) ≥ 2 Supporting (PP1–PP5) (ii) ≥ 2 Strong (PS1–PS4) <i>OR</i> (iii) 1 Strong (PS1–PS4) <i>AND</i> <li style="padding-left: 20px;">(a) ≥ 3 Moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> <li style="padding-left: 20px;">(b) 2 Moderate (PM1–PM6) <i>AND</i> ≥ 2 Supporting (PP1–PP5) <i>OR</i> <li style="padding-left: 20px;">(c) 1 Moderate (PM1–PM6) <i>AND</i> ≥ 4 supporting (PP1–PP5)
Likely pathogenic	<ul style="list-style-type: none"> (i) 1 Very strong (PVS1) <i>AND</i> 1 moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (ii) 1 Strong (PS1–PS4) <i>AND</i> 1–2 moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (iii) 1 Strong (PS1–PS4) <i>AND</i> ≥ 2 supporting (PP1–PP5) <i>OR</i> (iv) ≥ 3 Moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (v) 2 Moderate (PM1–PM6) <i>AND</i> ≥ 2 supporting (PP1–PP5) <i>OR</i> (vi) 1 Moderate (PM1–PM6) <i>AND</i> ≥ 4 supporting (PP1–PP5)
Benign	<ul style="list-style-type: none"> (i) 1 Stand-alone (BA1) <i>OR</i> (ii) ≥ 2 Strong (BS1–BS4)
Likely benign	<ul style="list-style-type: none"> (i) 1 Strong (BS1–BS4) and 1 supporting (BP1–BP7) <i>OR</i> (ii) ≥ 2 Supporting (BP1–BP7)
Uncertain significance	<ul style="list-style-type: none"> (i) Other criteria shown above are not met <i>OR</i> (ii) the criteria for benign and pathogenic are contradictory

Abbildung 8 Algorithmus zur Interpretation von Varianten
(Richards et al., 2015)

Evidence of pathogenicity	Category
Very strong	<p>PVS1 null variant (nonsense, frameshift, canonical ± 1 or 2 splice sites, initiation codon, single or multiexon deletion) in a gene where LOF is a known mechanism of disease</p> <p>Caveats:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beware of genes where LOF is not a known disease mechanism (e.g., <i>GFAP</i>, <i>MYH7</i>) • Use caution interpreting LOF variants at the extreme 3' end of a gene • Use caution with splice variants that are predicted to lead to exon skipping but leave the remainder of the protein intact • Use caution in the presence of multiple transcripts
Strong	<p>PS1 Same amino acid change as a previously established pathogenic variant regardless of nucleotide change</p> <p>Example: Val→Leu caused by either G>C or G>T in the same codon</p> <p>Caveat: Beware of changes that impact splicing rather than at the amino acid/protein level</p> <p>PS2 De novo (both maternity and paternity confirmed) in a patient with the disease and no family history</p> <p>Note: Confirmation of paternity only is insufficient. Egg donation, surrogate motherhood, errors in embryo transfer, and so on, can contribute to nonmaternity.</p> <p>PS3 Well-established in vitro or in vivo functional studies supportive of a damaging effect on the gene or gene product</p> <p>Note: Functional studies that have been validated and shown to be reproducible and robust in a clinical diagnostic laboratory setting are considered the most well established.</p> <p>PS4 The prevalence of the variant in affected individuals is significantly increased compared with the prevalence in controls</p> <p>Note 1: Relative risk or OR, as obtained from case-control studies, is >5.0, and the confidence interval around the estimate of relative risk or OR does not include 1.0. See the article for detailed guidance.</p> <p>Note 2: In instances of very rare variants where case-control studies may not reach statistical significance, the prior observation of the variant in multiple unrelated patients with the same phenotype, and its absence in controls, may be used as moderate level of evidence.</p>
Moderate	<p>PM1 Located in a mutational hot spot and/or critical and well-established functional domain (e.g., active site of an enzyme) without benign variation</p> <p>PM2 Absent from controls (or at extremely low frequency if recessive) (Table 6) in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium</p> <p>Caveat: Population data for insertions/deletions may be poorly called by next-generation sequencing.</p> <p>PM3 For recessive disorders, detected in trans with a pathogenic variant</p> <p>Note: This requires testing of parents (or offspring) to determine phase.</p> <p>PM4 Protein length changes as a result of in-frame deletions/insertions in a nonrepeat region or stop-loss variants</p> <p>PM5 Novel missense change at an amino acid residue where a different missense change determined to be pathogenic has been seen before</p> <p>Example: Arg156His is pathogenic; now you observe Arg156Cys</p> <p>Caveat: Beware of changes that impact splicing rather than at the amino acid/protein level.</p> <p>PM6 Assumed de novo, but without confirmation of paternity and maternity</p>
Supporting	<p>PP1 cosegregation with disease in multiple affected family members in a gene definitively known to cause the disease</p> <p>Note: May be used as stronger evidence with increasing segregation data</p> <p>PP2 Missense variant in a gene that has a low rate of benign missense variation and in which missense variants are a common mechanism of disease</p> <p>PP3 Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.)</p> <p>Caveat: Because many in silico algorithms use the same or very similar input for their predictions, each algorithm should not be counted as an independent criterion. PP3 can be used only once in any evaluation of a variant.</p> <p>PP4 Patient's phenotype or family history is highly specific for a disease with a single genetic etiology</p> <p>PP5 Reputable source recently reports variant as pathogenic, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation</p>

LOF, loss of function; OR, odds ratio.

Abbildung 9 Kriterien zur Klassifizierung pathogener Varianten (Richards et al., 2015)

Evidence of benign impact	Category
Stand-alone	BA1 Allele frequency is >5% in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium
Strong	BS1 Allele frequency is greater than expected for disorder (see Table 6)
	BS2 Observed in a healthy adult individual for a recessive (homozygous), dominant (heterozygous), or X-linked (hemizygous) disorder, with full penetrance expected at an early age
	BS3 Well-established in vitro or in vivo functional studies show no damaging effect on protein function or splicing
	BS4 Lack of segregation in affected members of a family Caveat: The presence of phenocopies for common phenotypes (i.e., cancer, epilepsy) can mimic lack of segregation among affected individuals. Also, families may have more than one pathogenic variant contributing to an autosomal dominant disorder, further confounding an apparent lack of segregation.
Supporting	BP1 Missense variant in a gene for which primarily truncating variants are known to cause disease
	BP2 Observed in <i>trans</i> with a pathogenic variant for a fully penetrant dominant gene/disorder or observed in <i>cis</i> with a pathogenic variant in any inheritance pattern
	BP3 In-frame deletions/insertions in a repetitive region without a known function
	BP4 Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.) Caveat: Because many in silico algorithms use the same or very similar input for their predictions, each algorithm cannot be counted as an independent criterion. BP4 can be used only once in any evaluation of a variant.
	BP5 Variant found in a case with an alternate molecular basis for disease
	BP6 Reputable source recently reports variant as benign, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation
	BP7 A synonymous (silent) variant for which splicing prediction algorithms predict no impact to the splice consensus sequence nor the creation of a new splice site AND the nucleotide is not highly conserved

Abbildung 10 Kriterien zur Klassifizierung benigner Varianten (Richards et al., 2015). CNV, copy number variant

Name	Beschreibung	ACMG-Kriterien
In silico-Vorhersage		
CADD https://cadd.gs.washington.edu/snv	Algorithmus zur Vorhersage des Effektes von CNVs, Insertionen/Deletionen im humanen Genom	PP3, BP4
PolyPhen-2 http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/	Algorithmus zur Vorhersage des Effektes von Aminosäuresubstitution auf die Proteinfunktion und -struktur	PP3, BP4
SIFT https://sift.bii.a-star.edu.sg/www/Extended_SIFT_chromosome_submit.htm	Algorithmus zur Vorhersage des Effektes einer Aminosäuresubstitution auf den Phänotyp basierend auf der evolutionären Konservierung der Aminosäure	PP3, BP4
Krankheitsdatenbanken		
ClinVar https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/	Datenbank berichteter Varianten und deren Bewertung durch Experten	PS1, PS4, PM5, BS2
HGMD http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php	Datenbank berichteter Varianten und deren Bewertung durch Experten	PS1, PS4, PM5, BS2
OMIM https://www.omim.org/	Datenbank für mendelische Erkrankungen, 15.000 Gene und deren Phänotyp	PS3, PS4, BS3, BS2, BP1, BP2, BP3, BP5
Nomenklatur		
Mutalyzer https://mutalyzer.nl/	Überprüfung der Sequenz-Varianten-Nomenklatur nach der HGVS-Nomenklatur	
Populationsdatenbanken		
CCR Browser https://s3.us-east-2.amazonaws.com/ccrs/ccr.html	Model, das auf Basis der Daten aus <i>gnomAD</i> und <i>ClinVar</i> Regionen mit vielen pathogenen Varianten identifiziert	PP2
gnomAD v2.1.1 https://gnomad.broadinstitute.org/	Datenbank der Genome nicht von pädiatrischen Erkrankungen betroffener Individuen	PM2, BA1, BS1, BS2
Sequenzdatenbanken		
UCSC Genome Browser https://genome.ucsc.edu/	Zugang zu allen bekannten genomischen Sequenzen	PVS1, BP7
UniProt https://www.uniprot.org/	Information zu Proteinsequenz und -funktion	PM1, BP3

Tabelle 3 Zur Klassifizierung der Varianten verwendete Datenbanken und Webseiten

2.5 Auswertung

2.5.1 Statistik

Deskriptive Auswertungen wurden mit Mittelwert/Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Kategoriale (binäre) Merkmale wurden mit dem Exakten Fisher-Test und dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet und mittel Odds Ratio (OR) und Interquartilsabstand in ihrer Stärke und Richtung interpretiert. Die Berechnung der OR bei $n = 0$ wurde mit Hilfe einer Näherung durchgeführt (bei der in jeder Zelle der Wert 0,5 aufaddiert wurde). Zu diesem Zweck wurde MedCalc Software Ltd (<https://www.medcalc.org>) verwendet. Im Fall von $n \leq 5$ in einem Feld wurde der zweiseitige p -Wert des Exakten Fisher-Tests angegeben. Im Fall von $n > 5$ wurde der p -Wert des Chi-Quadrat-Tests angegeben. Ein Mittelwertvergleich wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Bei statistisch signifikanten Ergebnissen wurde die Effektstärke Cohens d und die Power angegeben. Zur Berechnung der Effektstärke Cohens d wurde das Rechentool der Webseite www.psychometrica.de verwendet. Die Power wurde mit G*Power Version 3.1.9.6 berechnet. p -Werte $< 0,05$ wurden als signifikant angesehen. Alle statistischen Tests wurden auf Robustheit getestet. Im ersten Schritt wurden alle VUS ($n = 13$) ausgeschlossen. In der zweiten Analyse wurden nur conflicting, tepid und warm VUS ($n = 7$) aus der Kohorte ausgeschlossen. (Test auf Robustheit)

Die erhobenen Daten wurden mit SPSS® Statistics 28 (IBM®, Ehningen, Germany) ausgewertet und graphisch oder tabellarisch illustriert. Weitere Graphiken und Tabellen wurden mit Hilfe von PowerPoint® Version 16 (Microsoft®, Redmond, WA, United States of America) und Microsoft Excel® Version 16 (Microsoft®, Redmond, WA, United States of America) erstellt.

3 Ergebnis

3.1 Kohorteneinteilung

80 Patienten aus 61 verschiedenen Familien wurden in die Studie eingeschlossen. 11 Patienten aus 6 Familien mussten aufgrund nicht erfüllter Einschlusskriterien ausgeschlossen werden. 8 besaßen mindestens eine Variante unklarer Signifikanz, die als cold VUS bewertet wurde, 2 Patienten wiesen konkurrierende (genetische) Diagnosen auf, in einem Fall konnten keine klinischen Daten erhoben werden.

Die finale Gesamtkohorte umfasst 69 Patienten aus 55 verschiedenen Familien. Die Varianten von 56 Patienten wurden nach den Leitlinien und Standards des American College of Medical Genetics und den aktuellen Erweiterungen als (likely) pathogenic bewertet. Die Varianten von 13 Patienten wurden als VUS bewertet. Dabei handelte es sich um 3 Patienten mit einer tepid VUS (HN-F900-II-1, HN-F920-II-4, HN-F920-II-3), 3 Patienten mit einer warm VUS (HN-F642-II-1, HN-F923-I-2, HN-F976-II-2), 6 Patienten mit mindestens einer hot VUS (127, HN-F273-I-2, HN-F273-II-1, HN-F333-II-2, HN-F700-II-2, HN-F746-II-1) und um einen Patienten mit einer conflicting VUS (HN-F53-II-2). HN-F333-II-2 trug zwei hot VUS. Ausgeschlossen wurden cold VUS. In den Einschluss der genannten VUS flossen weitere genetische Kriterien, Einschätzungen erfahrener Humangenetiker und Recherchen ein. Es wurde ein Test auf Robustheit unter Ausschluss der Varianten unklarer Signifikanz durchgeführt (Test auf Robustheit).

Die Kohorte wurde nach zwei mögliche Einteilungsoptionen untersucht. Die erste Einteilung erfolgte nach Erstmanifestationszeitpunkt vor, im Unterschied zu nach der Geburt (pränatale und postnatale Gruppe). Als Erstmanifestationen wurden renale und extrarenale Manifestationen, die sich mit beschriebenen krankheitsassoziierten Symptomen decken, angesehen. Erstbefunde im Sinne von klinisch unauffälligen Patienten mit renalen Auffälligkeiten in der Bildgebung wurden ebenfalls zur Einteilung in die Gruppen herangezogen. Der postnatalen Gruppe gehören Patienten, deren Erstmanifestation postnatal berichtet wurde, an. Probanden, die klinisch renal oder extrarenal pränatal auffielen, wurden der pränatalen Kohorte zugeordnet. Der pränatalen Gruppe gehören 24 Patienten (35%) an. Der postnatalen Gruppe wurden 45 Patienten (65%) zugeordnet.

Als zweite Einteilungsalternative wurde die Einteilung nach Patientenalter bei Erstmanifestation oder Erstbefund gewählt. Unterschieden wurde zwischen Patienten, deren

Erstmanifestation oder erster bekannter klinischer Befund vor Beginn des 19. Lebensjahrs lag und denen, die ab einem Alter von 18 Jahren auffällig wurden (EM/EB < 18 Jahre / EM/EB ≥ 18 Jahre). Als Erstmanifestationen wurden renale und extrarenale Manifestationen, die sich mit beschriebenen krankheitsassoziierten Symptomen decken, angesehen. Die Gruppe mit EM/EB < 18 Jahre umfasst 45 Probanden (65%), die Gruppe mit EM/EB ≥ 18 Jahre umfasst 24 Probanden (35%).

Der Untersuchungszeitraum umfasste den (durch die Patienten) berichteten ersten Manifestationspunkt bis zum Ende der Datenerhebung, Mai 2021. Daten zu Probanden der pränatalen Gruppe wurden im Median 6 Jahre (minimaler Erhebungszeitraum: 0 Jahre, maximaler Erhebungszeitraum 20 Jahre) retrospektiv erhoben. Daten zu Probanden der postnatalen Gruppe wurden im Median 11 Jahre (minimaler Erhebungszeitraum: 1 Jahr, maximaler Erhebungszeitraum 46 Jahre) retrospektiv erhoben. Probanden der Gruppe EM/EB < 18 Jahre wurden im Median 7 Jahre (minimaler Erhebungszeitraum: 0 Jahre, maximaler Erhebungszeitraum: 33 Jahre) retrospektiv beobachtet. Probanden der Gruppe EM/EB ≥ 18 Jahre wurden im Median 12 Jahre (minimaler Erhebungszeitraum: 1 Jahr, maximaler Erhebungszeitraum: 46 Jahre) retrospektiv beobachtet. Es wurde in ganzen Jahren gerechnet, sodass eine pränatale Beobachtung mit Schwangerschaftsabbruch oder Versterben vor abgeschlossenem erstem Lebensjahr als „0 Jahre“ dokumentiert wurde.

3.2 Geno- und Phänotypbeschreibung

42% (29/69) der Ziliopathiekohorte wurden dem Krankheitsbild der ADPKD (inklusive *TSC2/PKD1* contiguous gene syndrome) zugeordnet, 22% (15/69) dem des HNF1B. 17% (12/69) zeigten ein NPH(-assoziiertes) Krankheitsbild, 10% (7/69) ein BBS(-assoziiertes) Krankheitsbild. (Abbildung 12)

Die restlichen 9% (6/69) der Kohorte präsentierten sich mit einer ARPKD. Je nach Einteilung (pränatal / postnatal; EM/EB < 18 Jahre / EM/EB ≥ 18 Jahre) verhielten sich die Anteile der Krankheitsbilder und betroffenen Gene unterschiedlich. In der pränatalen Gruppe präsentierten sich 8% (2/24) der Patienten mit ADPKD, ebenfalls 8% (2/24) zeigten ein *TSC2/PKD1* contiguous gene syndrome. 29% (7/24) präsentierten sich mit HNF1B, 25% (6/24) mit NPH, 17% (4/24) mit BBS und 13% (3/24) mit ARPKD. In der postnatalen Gruppe zeigten 55% (25/45) das Bild einer ADPKD, 18% (8/45) das eines HNF1B. 13% (6/45) dieser Gruppe präsentierten sich mit einer NPH, 7% (3/45) mit BBS und 7% (3/45) mit ARPKD. (Abbildung 11)

Ein Abort besaß neben zwei compound-heterozygoten Varianten in *BBS10* eine likely pathogenic Variante in *PKD1* (HN-F746-II-1). Das Individuum wurde, aufgrund der frühen, schweren Manifestation, der Gruppe mit Bardet-Biedl-Syndrom zugeordnet. Ein Fall präsentierte zwei Varianten in *PKD1*, eine Variante war eine tepid VUS bzw. conflicting VUS (HN-F62-II-1).

Die Gesamtkohorte umfasst 36 in der Literatur bisher nicht beschriebene Varianten in beschriebenen krankheitsverursachenden Genen.

Es wurde die Zeit zwischen klinischer Erstmanifestation oder klinischem Erstbefund und genetischer Diagnose bestimmt. Im Median lag dieser Zeitraum bei einem Jahr [IQR 0 - 5 Jahre] in der pränatalen Gruppe und bei 9 Jahren [2 - 20 Jahre] in der postnatalen Gruppe. In der Gruppe mit EM/EB < 18 Jahre lag der Median bei 2 Jahren [0 - 9 Jahre], in der Gruppe EM/EB ≥ 18 Jahre lag der mediane Wert bei 10 Jahren [2 - 20 Jahre]. Im Mittelwertvergleich zeigte sich, dass die pränatale Gruppe signifikant früher genetisch diagnostiziert wurde als die postnatale Gruppe ($p < 0,001$). Angehörige der Gruppe mit EM/EB < 18 Jahre erhielten signifikant früher die genetische Diagnose als die Gruppe mit EM/EB ≥ 18 Jahre ($p = 0,016$). (Tabelle 4)

Ergebnis

	Gesamte Kohorte		Kohorte		Kohorte	
			Postnatal	Pränatal	EM/EB \geq 18 Jahre	EM/EB < 18 Jahre
Anzahl	<i>n</i>	69	45	24	24	45
Zeitraum zwischen klinischer Erstmanifestation/-befund und genetischer Diagnose	Median (Jahre)	4	9	1	10	2
	IQR (Jahre)	1 - 16	2 - 20	0 - 5	2 - 20	0 - 9
Mann-Whitney-U-Test	Signifikanz	<i>p</i>	< 0,001		0,016	
	Power	$1-\beta$	0,991		0,638	
	Effektstärke	<i>d</i>	1,132		0,608	

Tabelle 4 Zeitraum zwischen klinischer Erstmanifestation/Erstbefund und genetischer Diagnose
IQR = Interquartilsabstand

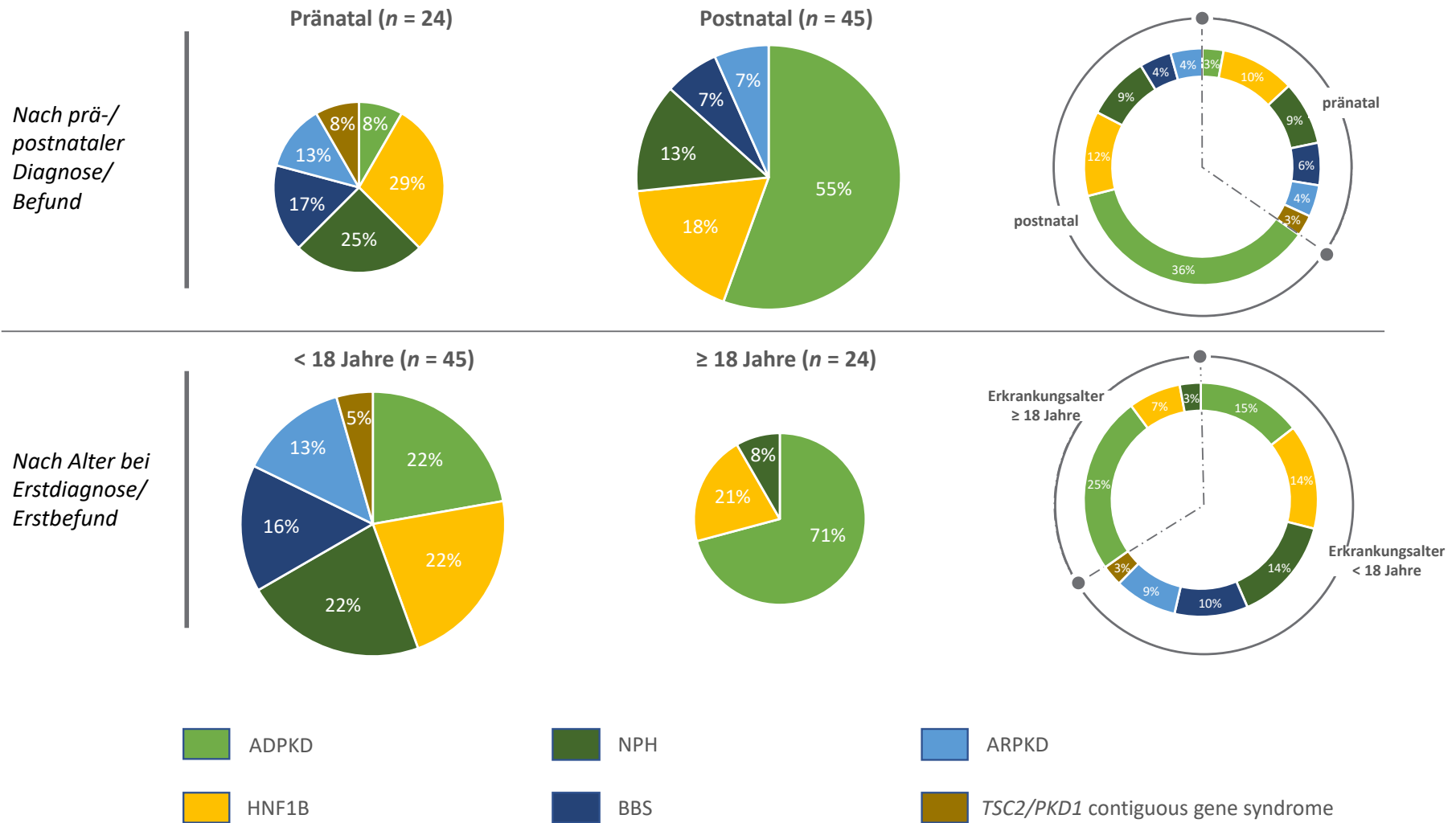


Abbildung 11 Verteilung der Kohorte

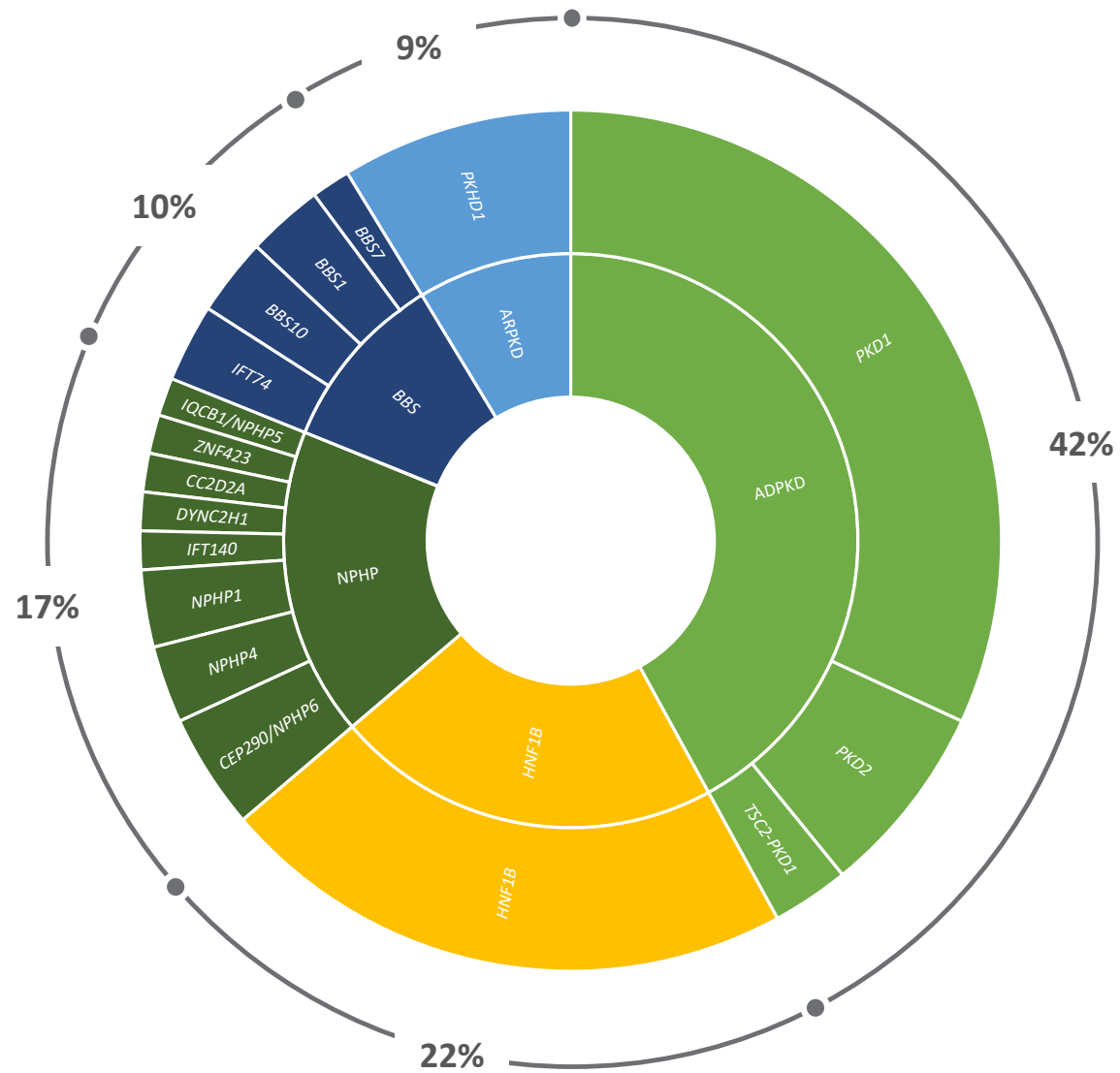


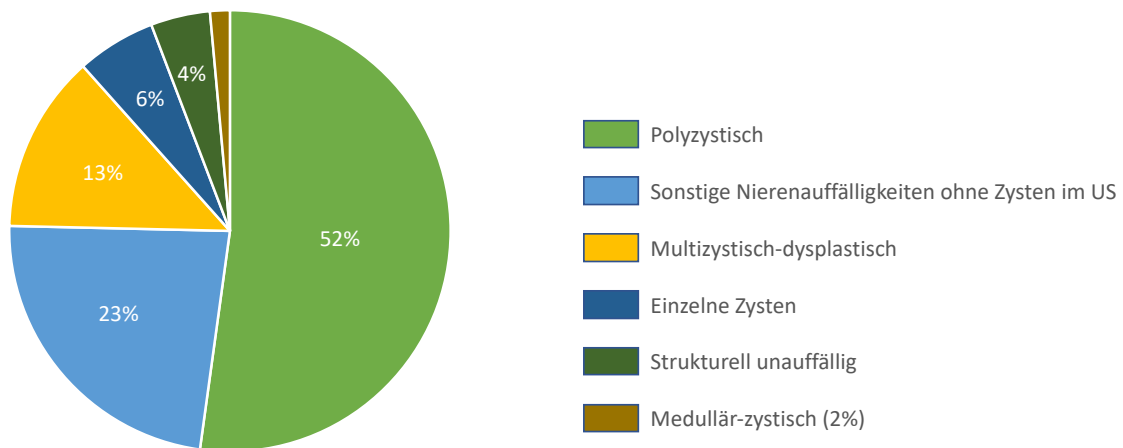
Abbildung 12 Kreisdiagramm Überblick Geno- und Phänotyp der Gesamtkohorte

3.3 Renaler Phänotyp

3.3.1 Ultraschallbefunde

Der renale Phänotyp wurde anhand des ersten auffälligen, berichteten Ultraschallbefundes beschrieben. 52% der Patienten wiesen polyzystische Nieren auf. 13% präsentierten sich mit multizystisch-dysplastischen Nieren, 6% zeigten im Ultraschall einzelne Makrozysten (bis max. 7 Zysten pro Seite), 4% trugen keine strukturelle Auffälligkeit im Ultraschall, eine Person fiel durch sonographisch medullär-zystische Nieren auf. Bei 23% wurden sonstige renale Anomalien ohne sonographisch feststellbare Zysten nachgewiesen. Aus dieser Gruppe zeigte ein Patient eine einseitige Nierenagenesie, in 3 Fällen konnten Nierendysplasien (2 davon im Rahmen von vesiko-uretralem Reflux) nachgewiesen werden. 9 Fälle präsentierten sich mit einer erhöhten (Parenchym-)Echogenität, 3 Fälle zeigten eine regelrechte Echogenität. Ein Patient mit regelrechter Echogenität fiel durch eine Doppelniere, einer durch eine Nierengröße oberhalb der Norm und ein Patient durch eine Nierengröße unterhalb der Norm auf (Abbildung 13).

Bei HN-F198-II-1 lag kein Ultraschallbefund vor. Eine Nephrektomie fand im Alter von einem Jahr statt, sodass die Nierendysplasie im pathologischen Bericht nachvollzogen werden konnte. Die Markschwammniere (HN-F684-II-1) und die medullär-zystische Niere (HN-F64-II-2) wurden ebenfalls in der Pathologie bzw. in der Biopsie beschrieben. Sie wurden im Ultraschall als hyperechogene Nieren beschrieben. Ansonsten stammen alle hier vorliegenden Informationen aus dem ersten vorliegenden, berichteten auffälligen Ultraschallbefund der Patienten.



Sonstige Nierenauffälligkeiten ohne Zysten $n = 16$

	n	Besonderheiten	n
Nierenagenesie	1		
Nierendysplasie	3	Im Rahmen von VUR IV/V ¹	2
Erhöhte Echogenität	9	Marschwammniere ²	1
		Medullär-zystisch ³	1
Regelrechte Echogenität	3	Doppelnieren	1
		Hyperplastisch	1
		Hypoplastisch	1

Abbildung 13 Kreisdiagramm renaler Phänotyp

¹ bei HN-F198-II-1 nur pathologischer Bericht vorliegend

² bei HN-F684-II-1 im Ultraschall hyperechogen, in der Pathologie Bild einer Marschwammniere bds.

³ bei HN-F64-II-2 im Ultraschall hyperechogen, in der Biopsie medullär-zystische Strukturen

3.3.2 ESKD

16 Patienten erlitten im Verlauf ein terminales Nierenversagen. 5 Fälle mit ADPKD, 2 Fälle mit HNF1B, 7 Fälle mit NPH, 2 Fälle mit BBS. ESKD wurde als Notwendigkeit von Dialyse oder präemptiver Nierentransplantation definiert.

Der Mittelwertvergleich des Alters bei ESKD beider Gruppen ergab jeweils ein signifikant jüngeres Alter bei ESKD in der pränatalen sowie in der Gruppe mit EM/EB < 18 Jahre. Die pränatale Gruppe zeigte ein signifikant früheres medianes Alter bei ESKD (7 Jahre [IQR 4 - 9 Jahre]) als die postnatale Gruppe (31 Jahre [13 - 51 Jahre]). Die Gruppe mit EM/EB < 18 Jahre zeigte ein signifikant früheres Alter bei ESKD (7 Jahre [3 - 12 Jahre]) als die Gruppe mit EM/EB \geq 18 Jahre (47 Jahre [31 - 64 Jahre]). (Tabelle 5)

Im Mittelwertvergleich des Alters bei ESKD unter Ausschluss der Fälle mit ADPKD ($n = 5$) ließ sich ein signifikant jüngeres Alter bei ESKD in der Gruppe mit EM/EB < 18 Jahre, jedoch nicht in der pränatalen Kohorte detektieren. Es lagen keine Fälle mit *TSC2/PKD1* contiguous gene syndrome und ESKD vor. (Tabelle 6)

	Gesamte Kohorte		Kohorte		Kohorte	
	Anzahl	n	Postnatal	Pränatal	EM/EB \geq 18 Jahre	EM/EB < 18 Jahre
Alter bei ESKD		16	11	5	7	9
	Median (Jahre)	20	31	7	47	7
	IQR (Jahre)	5 - 45	13 - 51	4 - 9	31 - 64	3 - 12
Mann-Whitney-U-Test						
	Signifikanz	p	0,038		< 0,001	
	Power	$1-\beta$	0,513		0,999	
	Effektstärke	d	1,186		3,026	

Tabelle 5 Alter bei ESKD

	Gesamte Kohorte		Kohorte		Kohorte	
	Anzahl	n	Postnatal	Pränatal	EM/EB \geq 18 Jahre	EM/EB < 18 Jahre
Alter bei ESKD		11	6	5	2	9
	Median (Jahre)	8	20	7	30	7
	IQR (Jahre)	3 - 27	3 - 30	4 - 9	-	3 - 12
Mann-Whitney-U-Test						
	Signifikanz	p	0,329		0,036	
	Power	$1-\beta$	-		0,457	
	Effektstärke	d	-		0,652	

Tabelle 6 Alter bei ESKD unter Ausschluss der Fälle mit ADPKD ($n = 11$)

3.4 Extrarenaler Phänotyp

Nach Einteilung der Kohorte in die beschriebenen Gruppen wurde der Anteil der Patienten in den jeweiligen Gruppen nach Vorhandensein verschiedener extrarenaler Merkmale (extrarenale Manifestation, extrarenale Manifestation bei Erstmanifestation, Augenfehlbildung, neuropsychiatrische Erkrankung, strukturelle ZNS-Beteiligung, Herzfehlbildung, Leberbeteiligung, Skelettbeteiligung, positive Familienanamnese) ausgewertet.

Extrarenale Manifestation (EM) beschreibt eine mit dem krankheitsverursachenden Gen assoziierte klinische Ausprägung. Berücksichtigt wurden Symptome, die sich mit Symptomen aus dem Spektrum der jeweiligen Erkrankung decken und keine Sekundärkomplikationen einer Nierenfunktionseinschränkung (außer Gedeihstörungen) waren. Symptome, die eindeutig auf andere Erkrankungen zurückzuführen waren, wurden nicht berücksichtigt. Eine positive Familienanamnese bezieht sich auf die klinische und genetische Anamnese. Unter Skelettfehlbildung sind dysproportionierter Kleinwuchs, Polydaktylie sowie Deformitäten des Thorax zu verstehen.

3 Patienten wurden aufgrund von konkurrierenden genetischen Varianten in Teilbereichen der Analyse ausgeschlossen. HN-F702-II-2 wies zusätzlich eine Variante in *SGCE*, die mit Störungen im Bewegungsmuster und neuropsychiatrische Erkrankungen assoziiert ist, auf. Bei HN-F207-I-1 und HN-F207-II-1 konnte eine Mikroduplikation (15q11.2; 312kb) detektiert werden, die 4 in OMIM gelistete Gene (*TUBGCP5*, *CYFIP1*, *NIPA2*, *NIPA1*) umfasst. Diese können für neurologische Auffälligkeiten, Entwicklungsverzögerung, Fehlbildungen der Speiseröhre, Genitalfehlbildungen, Krampfanfälle, Katarakt, Herzfehler und Schwerhörigkeit verantwortlich sein. Folglich flossen bei HN-F702-II-2 keine Informationen zu extrarenaler Manifestation und neuropsychiatrischer Erkrankung ein. HN-F207-I-1 und HN-F207-II-1 wurden aus der Analyse der extrarenalen Manifestation, der Augenbeteiligung, neuropsychiatrischer Erkrankungen und Herzfehlbildungen ausgeschlossen. Schwangerschaftsabbrüche oder Totgeburten wurden nicht bei der Auswertung von Augenfehlbildungen und neuropsychiatrischer Erkrankung miteinbezogen.

In der postnatalen Gruppe konnten in 26 von 43 Fällen extrarenale Manifestationen nachgewiesen werden. In der pränatalen Gruppe zeigten 21 von 23 Patienten eine extrarenale Beteiligung. Signifikant mehr Patienten der pränatalen Gruppe besaßen eine extrarenale

Manifestation (OR = 6,87 [KI = 1,42 - 33,13]). Deutlicher unterschied sich die Anzahl der Patienten mit mehr als zwei beteiligten Organsystemen in der pränatalen und postnatalen Gruppe. 12-mal mehr Fälle der pränatalen Gruppe wiesen eine Beteiligung von mehr als zwei Organsystemen auf (OR = 12,27 [3,46 - 43,59]). In der Gruppe der Patienten mit Erstmanifestation oder Erstbefund vor dem 19. Lebensjahr zeigten ebenfalls signifikant mehr Patienten eine extrarenale Beteiligung als in der Gruppe mit späterem Krankheitsbeginn (≥ 18 Jahre) (OR = 5 [1,60 - 15,63]). Angehörige der pränatalen Gruppe wiesen im Vergleich zur postnatalen Gruppe knapp 9-mal (OR = 8,67 [2,36 - 31,93]) häufiger eine strukturelle ZNS-Beteiligung auf. Patienten mit Erstmanifestation < 18 Jahre hatten 10-mal (OR = 10,39 [1,27 - 84,76]) häufiger eine strukturelle ZNS-Beteiligung. In der Gruppe der Betroffenen mit Erstmanifestation vor dem 19. Lebensjahr wiesen signifikant mehr Patienten Herzfehlbildungen auf. Statistisch häufiger besaßen pränatal Betroffene eine Skelettbeteiligung als postnatal auffällige Patienten (OR = 4,0 [1,14 - 14,09]). Bei Patienten mit spätem Erstmanifestationsalter (≥ 18 Jahre) ließ sich häufiger eine positive Familienanamnese erheben (OR = 0,27 [0,08 - 0,85]). (Tabelle 7)

Unter Ausschluss der Fälle mit ADPKD ($n = 29$) konnte im Vergleich der Patienten mit Krankheitsbeginn vor vs. nach dem 19. Lebensjahr signifikant häufiger eine Beteiligung extrarenaler Organsysteme und die Beteiligung von mehr als 2 Organsystemen bei Patienten mit früherem Onset nachgewiesen werden. Eine positive Familienanamnese zeigten signifikant häufiger Patienten mit späterem Onset. Der Vergleich skelettaler Beteiligung und struktureller ZNS-Beteiligung in dieser Einteilung wies keinen signifikanten Unterschied auf. Ebenso wiesen die Gruppenvergleiche in der Einteilung pränatale vs. postnatale Erstmanifestation keine signifikanten Unterschiede auf. Unter ausschließlicher Exklusion der ADPKD-Patienten, nicht aber der Fälle mit *TSC2/PKD1* contiguous gene syndrome wurde eine signifikant häufigere strukturelle ZNS-Beteiligung in Fällen mit Krankheitserstmanifestation vor der Geburt detektiert. (Tabelle 8, Tabelle 9)

Ergebnis

		Kohorte					Kohorte				
		Postnatal	Pränatal	Sig. ¹	Effektst.	OR [KI]	EM/EB ≥ 18 Jahre	EM/EB < 18 Jahre	Sig. ¹	Effektst.	OR [KI]
		<i>n</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	Φ		<i>n</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	Φ	
Extrarenale Manifestationen bei EM ^{3,4}	nein	28	9			2,904	18	19			3,632
	ja	15	14	0,043	0,249	[1,020 - 8,266]	6	23	0,019	0,288	[1,202 - 10,974]
Extrarenale Manifestationen ^{2,3,4}	nein	17	2			6,865	12	7			5,0
	ja	26	21	0,01	0,325	[1,423 - 33,131]	12	35	0,004	0,354	[1,60 - 15,628]
> 2 Organsysteme beteiligt ^{2,3,4,7}	nein	31	4			12,271	21	14			14,0
	ja	12	19	< 0,001	0,522	[3,455 - 43,586]	3	28	< 0,001	0,522	[3,560 - 55,057]
Augenfehlbildungen ^{2,4,5}	nein	40	12			-	23	29			-
	ja	4	5	0,1	-	-	1	8	0,076	-	-
Neuropsychiatrische Erkrankungen ^{2,3,4,5}	nein	41	15			-	24	32			-
	ja	2	2	0,317	-	-	0	4	0,143	-	-
Strukturelle ZNS-Beteiligung ²	nein	41	13			8,673	23	31			10,387
	ja	4	11	0,001	0,427	[2,356 - 31,932]	1	14	0,013	0,311	[1,273 - 84,758]
Herzfehlbildungen ^{2,4}	nein	41	17			-	24	34			13,493
	ja	3	6	0,054	-	-	0	9	0,021	0,294	[0,749 - 242,932] ⁶
Leberbeteiligung ²	nein	28	19			-	13	34			-
	ja	17	5	0,183	-	-	11	11	0,069	-	-
Skelettfehlbildungen ²	nein	40	16			4,0	24	32			20,354
	ja	5	8	0,049	0,271	[1,136 - 14,085]	0	13	0,003	0,352	[1,153 - 359,348] ⁶
Positive Familienanamnese ^{2,8}	nein	14	12			-	5	21			0,265
	ja	29	9	0,060	-	-	18	20	0,033	0,288	[0,083 - 0,848]

Tabelle 7 Kreuztabelle

¹ $n \leq 5$ p = Fisher, $n > 5$ p = Qui²

² im Verlauf oder bei EM

³ Ausschluss: HN-F702-II-2

⁴ Ausschluss: HN-F207-I-1, HN-F207-II-1

⁵ Ausschluss: Schwangerschaftsabbruch, Totgeburt $n = 6$

⁶ berechnet mit Näherung, 0,5 wurde in allen Zellen addiert

⁷ Organsysteme: endokrinologische Beteiligung (Wachstumsverzögerung), neuropsychiatrische Beteiligung, Entwicklungsverzögerung (geistig), skelettale Beteiligung (Polydaktylie, Skelettfehlbildung), pränatale Beteiligung (laterale Halszysten/erweiterte Nackenfalte im Ultraschall), pulmonale Beteiligung (postnatale, pulmonale Anpassungsstörung), gastroenterologische Beteiligung, funktionelle ZNS-Beteiligung, strukturelle ZNS-Beteiligung, Augenbeteiligung, Herzbeteiligung

⁸ in 5 Fällen nicht bekannt

Ergebnis

		Kohorte					Kohorte				
		Postnatal	Pränatal	Sig. ¹	Effektst.	OR [KI]	EM/EB ≥18 Jahre	EM/EB <18 Jahre	Sig. ¹	Effektst.	OR [KI]
		<i>n</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	Φ		<i>n</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	Φ	
Extrarenale Manifestationen bei EM ^{3,4}	nein	8	7			-	4	11			
	ja	10	12	0,638	-	-	3	19	0,408	-	-
Extrarenale Manifestationen ^{2,3,4}	nein	6	2			-	4	4			8,667
	ja	12	17	0,124	-	-	3	26	0,027	0,417	[1,390 - 54,038]
> 2 Organsysteme beteiligt ^{2,3,4,6}	nein	8	4			-	6	6			24,0
	ja	10	15	0,17	-	-	1	24	0,002	0,55	[2,410 - 238,965]
Augenfehlbildungen ^{2,4,5}	nein	16	10			-	7	19			
	ja	3	3	0,666	-	-	0	6	0,296	-	-
Neuropsychiatrische Erkrankungen ^{2,3,4,5}	nein	16	12			-	7	21			
	ja	2	1	1	-	-	0	3	1	-	-
Strukturelle ZNS-Beteiligung ²	nein	18	13			-	7	24			
	ja	2	7	0,127	-	-	0	9	0,175	-	-
Herzfehlbildungen ^{2,4}	nein	16	15			-	7	24			
	ja	3	4	1	-	-	0	7	0,309	-	-
Leberbeteiligung ²	nein	16	15			-	5	26			
	ja	4	5	1	-	-	2	7	0,645	-	-
Skelettfehlbildungen ²	nein	15	12			-	7	20			
	ja	5	8	0,501	-	-	0	13	0,074	-	-
Positive Familienanamnese ^{2,7}	nein	8	11			-	1	18			0,111
	ja	11	7	0,33	-	-	6	12	0,042	0,358	[0,012 - 1,043]

Tabelle 8 Kreuztabelle ohne APDKD (*n* = 40)

¹ $n \leq 5$ *p* = Fisher, $n > 5$ *p* = Qui²

² im Verlauf oder bei EM

³ Ausschluss: HN-F702-II-2

⁴ Ausschluss: HN-F207-I-1, HN-F207-II-1

⁵ Ausschluss: Schwangerschaftsabbruch, Totgeburt *n* = 6

⁶ Organsysteme: endokrinologische Beteiligung (Wachstumsverzögerung), neuropsychiatrische Beteiligung, Entwicklungsverzögerung (geistig), skelettale Beteiligung (Polydaktylie, Skelettfehlbildung), pränatale Beteiligung (laterale Halszysten/erweiterte Nackenfalte im Ultraschall), pulmonale Beteiligung (postnatale, pulmonale Anpassungsstörung), gastroenterologische Beteiligung, funktionelle ZNS-Beteiligung, strukturelle ZNS-Beteiligung, Augenbeteiligung, Herzbeteiligung

⁷ in 3 Fällen nicht bekannt

Ergebnis

		Kohorte					Kohorte				
		Postnatal	Pränatal	Sig. ¹	Effektst.	OR [KI]	EM/EB ≥ 18 Jahre	EM/EB < 18 Jahre	Sig. ¹	Effektst.	OR [KI]
		<i>n</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	Φ		<i>n</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	Φ	
Extrarenale Manifestationen bei EM ^{3,4}	nein	8	7				4	11			
	ja	10	14	0,447	-	-	3	21	0,396	-	-
Extrarenale Manifestationen ^{2,3,4}	nein	6	2				4	4			9,333
	ja	12	19	0,112	-	-	3	28	0,022	0,424	[1,501 - 58,016]
> 2 Organsysteme beteiligt ^{2,3,4,6}	nein	8	4				6	6			26,0
	ja	10	17	0,163	-	-	1	26	0,002	0,557	[2,618 - 258,185]
Augenfehlbildungen ^{2,4,5}	nein	16	12				7	21			
	ja	3	3	1,0	-	-	0	6	0,306	-	-
Neuropsychiatrische Erkrankungen ^{2,3,4,5}	nein	16	13				7	22			
	ja	2	2	1,0	-	-	0	4	0,555	-	-
Strukturelle ZNS-Beteiligung ²	nein	18	13			6,231	7	24			
	ja	2	9	0,035	0,351	[1,150 - 33,771]	0	11	0,161	-	-
Herzfehlbildungen ^{2,4}	nein	16	15				7	24			
	ja	3	6	0,457	-	-	0	9	0,175	-	-
Leberbeteiligung ²	nein	16	17				5	28			
	ja	4	5	1	-	-	2	7	0,631	-	-
Skelettfehlbildungen ²	nein	15	14				7	22			
	ja	5	8	0,514	-	-	0	13	0,79	-	-
Positive Familienanamnese ^{2,7}	nein	8	12				1	19			0,105
	ja	11	7	0,194	-	-	6	12	0,038	0,365	[0,011 - 0,986]

Tabelle 9 Kreuztabelle ohne ADPKD inkl. *TSC2/PKD1* contiguous gene syndrome (*n* = 42)

¹ $n \leq 5$ *p* = Fisher, $n > 5$ *p* = Qui²

² im Verlauf oder bei EM

³ Ausschluss: HN-F702-II-2

⁴ Ausschluss: HN-F207-I-1, HN-F207-II-1

⁵ Ausschluss: Schwangerschaftsabbruch, Totgeburt *n* = 6

⁶ Organsysteme: endokrinologische Beteiligung (Wachstumsverzögerung), neuropsychiatrische Beteiligung, Entwicklungsverzögerung (geistig), skelettale Beteiligung (Polydaktylie, Skelettfehlbildung), pränatale Beteiligung (laterale Halszysten/erweiterte Nackenfalte im Ultraschall), pulmonale Beteiligung (postnatale, pulmonale Anpassungsstörung), gastroenterologische Beteiligung, funktionelle ZNS-Beteiligung, strukturelle ZNS-Beteiligung, Augenbeteiligung, Herzbeteiligung

⁷ in 4 Fällen nicht bekannt

4 Diskussion

Diese Arbeit gibt einen Überblick über eine Münchener Ziliopathiekohorte. Es wurde untersucht, ob ein früherer Zeitpunkt der Erstmanifestation einer Erkrankung aus dem Formenkreis der Ziliopathien, unabhängig von der genauen genetischen Diagnose, mit einem schwereren Phänotyp einhergeht.

Der Querschnitt der humangenetisch beratenen Patienten sollte dargestellt werden. Die Kohorte setzt sich folglich aus infantilen, juvenilen und adulten Patienten zusammen, alle aus dem Spektrum der familiären Ziliopathien.

Die Einteilung nach Zeitpunkt bei Erstmanifestation oder Erstbefund wurde gewählt, um einen Vergleich innerhalb der heterogenen Gruppe der Ziliopathien zu gewährleisten. Es ist bekannt, dass sich Erkrankungen aus dem Formenkreis der Ziliopathien genetisch wie phänotypisch überlappen, daher scheint diese Einteilung sinnvoll (Habbig & Liebau, 2015). Diese große phänotypische Variabilität stellt in der Klinik eine Herausforderung dar. Insbesondere die Zuordnung zu einzelnen Syndromen ist nicht immer trivial. Viele Studien haben den Fokus auf ein einzelnes Gen oder das diagnostizierte Syndrom gerichtet, nicht aber auf das phänotypische Ziliopathiespektrum in seiner Gesamtheit.

Unserem Kenntnisstand entsprechend, präsentiert diese Arbeit als erste den Querschnitt der Ziliopathie-Patienten eines Tertiärsversorgers in der Einteilung nach Alter bei Erstmanifestation oder Erstbefund.

4.1 Kohorte

4.1.1 Wahl der Kohorte

Die Kohorte setzt sich aus 69 Patienten aus 55 verschiedenen Familien zusammen. Einschlusskriterien waren das Vorliegen eines schriftlich dokumentierten Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie, das Vorliegen einer Erkrankung aus dem Formenkreis der Ziliopathien oder HNF1B-assoziierten Erkrankungen mit berichteter Variante in einem krankheitsverursachenden Gen und die renale Beteiligung der Indexpatienten. Die krankheitsverursachenden Gene von 56 Patienten konnten nach ACMG als (likely) pathogenic bewertet werden. 14 Varianten wurden als mindestens tepid VUS klassifiziert. Wie in den Einschlusskriterien festgelegt, wurden diese Varianten den Patienten im klinischen Kontext ebenfalls mitgeteilt. Das illustriert die Schwierigkeit des Umgangs mit Varianten unklarer

Signifikanz in der Praxis, wie auch andere Autoren sie beschreiben (Ellard et al., 2020). Häufig fordert eine weiterführende Bewertung von Varianten unklarer Signifikanz die Kosegregation weiterer Familienmitglieder oder weiterführende genetische Testung (z.B. bei intronischen Varianten), was im klinischen Kontext nicht immer gewährleistet werden kann. Hervorzuheben ist, dass im Rahmen dieser Arbeit ein Transkriptom zur weiteren Bewertung einer intronischen Variante in *PKD1* (HN-F896-II-1, HN-F896-II-2) durchgeführt wurde, woraufhin diese als likely pathogenic bewertet wurde.

Die genannten VUS wurden aus folgenden Gründen in die Studienkohorte aufgenommen. Erstens soll in dieser Arbeit die klinisch-genetische Wirklichkeit darstellen werden, die den adäquaten Umgang mit Varianten unklarer Signifikanz fordert (Ellard et al., 2020). Zweitens kann auf Grundlage der ACMG-Empfehlungen argumentiert werden, dass zur Bewertung in dieser Arbeit die Kriterien PP4 und PP5 (wie in ACGS empfohlen) nicht angewendet wurden. Einige Autoren verwenden diese Kriterien oder machen nicht transparent, welche Kriterien genau angewendet wurden. Drittens wurden in einigen Fällen weitere Familienmitglieder genetisch und klinisch untersucht, deren Phäno- und Genotyp zu einer (wahrscheinlich) pathogenen Variante passt. Zur Anwendung des Kriteriums PP1 fordern die Leitlinien nach ACMG bei autosomal-rezessivem Erbgang mindestens 3 informative Meiosen. Die Familienmitglieder waren teilweise nicht ausreichend kosegregiert, um dieses Kriterium zu erfüllen. Viertens sind einige Varianten noch nicht in der Literatur beschrieben. Deren Bewertung als wahrscheinlich pathogene Variante ist naturgemäß schwieriger. Die ACGS schlägt in ihren Empfehlungen vor, alle VUS (außer cold und ice cold VUS) mit bislang unklarem Ergebnis und der Möglichkeit weiterer (Re-)Klassifizierung den Patienten zu berichten (Ellard et al., 2020).

Der Einfluss der Varianten unklarer Signifikanz wurde durch die statistische Reanalyse der Ergebnisse unter Ausschluss der VUS geprüft. Bei dem „Test auf Robustheit“ wurden die Daten erneut, einmal ohne die 13 Patienten mit VUS (ein Fall mit *PKDH1* trägt zwei hot VUS) und einmal ohne die tepid, warm und conflicting VUS, ausgewertet. Die Ergebnisse der Reanalyse werden im Folgenden im Vergleich mit den Ergebnissen der Gesamtkohorte interpretiert. (Test auf Robustheit)

4.1.2 Geno- und Phänotyp

Den größten Teil der untersuchten Kohorte stellen mit 42% die Patienten mit ADPKD dar (2 davon mit Variante in *PKD1-TSC2*). Die Prävalenz der ADPKD liegt bei < 1:2.000 bis < 1:1.000, deutlich über der anderer hier untersuchter Krankheitsbilder (ARPKD: 1:20.000, 17q12-Mikrodeletionssyndrom: 1:50.000 bis 1:4.000, NPH: 1:1.000.000 bis 1:50.000, BBS: 1:17.500 bis 1:13.500) (Bergmann et al., 2018; Forsythe & Beales, 2013; Harris & Torres, 1993; Lanktree et al., 2018; Martin et al., 2020; Smajlagić et al., 2021; Stokman et al., 1993; Willey et al., 2017). Die weiteren Krankheitsbilder sind weitestgehend adäquat entsprechend ihrer Prävalenz in der Kohorte repräsentiert (22% HNF1B, 17% NPH, 10% BBS, 9% ARPKD).

Es ist bekannt, dass ein Teil der ADPKD-Patienten bereits im Kindesalter oder neonatal im Ultraschall (60% der Kinder < 5 Jahre weisen Nierenzysten im renalen Ultraschall auf) oder mit Symptomen (2% der Kinder < 15 Jahre mit klinischer Manifestation) auffallen (Bergmann, 2012; Bergmann et al., 2011; Ravine et al., 1994). Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der hier analysierten Münchener Kohorte. Im untersuchten Patientenkollektiv fielen pränatal 2 Patienten mit einer Variante in *PKD1* (3% der Gesamtkohorte) und 2 Patienten mit einer Variante in *TSC2/PKD1* (3% der Gesamtkohorte) auf. In dieser Kohorte präsentierten sich folglich 3% bzw. 15% der Gesamtkohorte mit ADPKD pränatal bzw. in einem Alter < 18 Jahre. Die beiden Fälle mit pränataler Manifestation und initialem Verdacht auf Joubert-Syndrom trugen eine große Deletion in *PKD1* (HN-F307-II-1, HN-F307-II-2). Interessanterweise wurde diese vom Vater vererbt, dessen Erstmanifestation im Erwachsenenalter lag. Ein Befund, der beispielhaft die variable Expressivität von *PKD1* und *PKD2* illustriert (Frazier & Huppmann, 2020).

Ein Großteil der ARPKD-Betroffenen präsentierte sich im Neonatal- und Neugeborenenalter. Es sind allerdings Fälle mit deutlich späterer Erstmanifestation/-befund und milderem Verlauf beschrieben (Adeva et al., 2006; Bergmann et al., 2005). In der Münchener Kohorte präsentierte sich die Hälfte der Patienten (3/6) mit Varianten in *PKHD1* nach Geburt (0 Jahre, 1 Jahr, 10 Jahre). In der Studie um M. Adeva et al. wurde die Diagnose ARPKD bei einem Drittel der Patienten vor dem ersten Lebensjahr gestellt (Adeva et al., 2006). K. Zerres et al. beschrieben 1999 ein Patientenkollektiv (rekrutiert aus der Kindernephrologie) mit medianem Alter bei Diagnose von 29 Tagen. Interessanterweise beschrieben M. Adeva et al., dass ein Drittel der Patienten des Kollektivs die Diagnose ARPKD erst nach dem 20. Lebensjahr erhielt. Ein Teil davon war zu diesem Zeitpunkt klinisch ohne Korrelat. (Adeva et al., 2006) Die Befunde

der Münchener Kohorte liegen folglich zwischen den durch die beiden Studien berichteten Zeiträumen. Diese Zahlen sind nur bis zu einem gewissen Grad mit denen der Münchener Kohorte vergleichbar, da dort der Zeitpunkt der ersten Krankheitssymptome erhoben wurde.

Die erste Manifestation HNF1B-assoziiertes Ziliopathies sind zumeist strukturelle Nierenveränderungen (Nierenveränderungen werden bei 85 - 90% beobachtet) (Mitchel et al., 1993). Ein Großteil der Patienten mit renaler Beteiligung zeigen bereits pränatal auffällige (hyperechogene) Nieren im Ultraschall (Heidet et al., 2010). Über die Hälfte der Betroffenen mit MODY5-Diabetes werden vor dem 25. Lebensjahr diagnostiziert (Dubois-Laforgue et al., 2017). Bei der Recherche fiel auf, dass zum mittleren Krankheitsbeginn bei Variante in *HNF1B* in der bestehenden Literatur bis dato keine Aussage getroffen wird. In der vorliegenden Kohorte zeigten 5 von 15 Fällen mit Varianten in *HNF1B* eine Erstmanifestation > 18 Jahre (das Alter bei Erstmanifestation/-befund lag bei 19 - 58 Jahren), davon allerdings nur eine Patientin mit MODY5-Diabetes und zwei ohne (funktionelle oder strukturelle) renale Beteiligung als betroffene Angehörige. In 7 von 15 Fällen wurde von pränatal renal auffälligen Ultraschallbefunden berichtet, die alle bis auf einen Fall eine 17q12-Mikrodeletion aufwiesen. Die funktionelle Nierenbeteiligung bei 17q12-Deletion ist in der Literatur als weniger gravierend als bei intragenischen Varianten beschrieben (Dubois-Laforgue et al., 2017). C. Okorn et al. assoziierten progressive Nierenzysten mit stärkerer GFR-Reduktion (Okorn et al., 2019). Diese Ergebnisse deuten auf einen reziproken Zusammenhang im Vergleich zu den im Rahmen dieser Untersuchung gewonnenen Ergebnissen hin. Einschränkend muss zur Kenntnis genommen werden, dass D. Dubois-Laforgue et al. sich auf die Nierenfunktion und nicht das strukturelle Korrelat bezogen. Erklären kann man diesen Befund einerseits durch die Zusammensetzung der Münchener Kohorte. Lediglich 4 von 15 Fällen wiesen eine Missense-Variante auf, die restlichen Fälle trugen eine große Deletion. Darüber hinaus ist es möglich, dass aufgrund des Studiendesigns ein Selektionsbias vorliegt, da Indexpatienten mit renaler Beteiligung und deren betroffene Angehörige gegebenenfalls ohne renale Beteiligung, rekrutiert wurden. Indexpatienten mit 17q12-Mikrodeletion und ohne renale Beteiligung gehörten der Kohorte nicht an, allerdings gab es keinen Ausschluss vor diesem Hintergrund.

Es liegen Informationen zu 12 Patienten mit Erkrankung aus dem Formenkreis der Nephronphthase vor, 6 davon zeigten pränatal erste NPH-assoziierte Symptome. 6 Patienten wurden postnatal symptomatisch, 2 davon im Alter von über 18 Jahren. In einer Studie um M. F. Stokman et al. wurde ein mittlerer Symptombeginn im Alter von 9 Jahren beschrieben

(Stokman et al., 2018). Adulte NPH ist in der Literatur mit einem medianen Onset bei ESKD im Alter von 19 Jahren beschrieben. Die Originalarbeit beschreibt allerdings nur eine große Familie. Der Zeitpunkt bei Erstmanifestation wurde nicht beschrieben. (Omran et al., 2000) Teil der Münchener Kohorte sind zwei Schwestern mit Variante in *NPHP4* und Erstbefund mit 22 Jahren (HN-F64-II-2) und mit 27 Jahren (HN-F64-II-1) mit fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung. Überraschend ist der geringe Anteil an Varianten in *NPHP1* (2/12) in der vorliegenden Kohorte. In einschlägiger Literatur wird davon ausgegangen, dass bei über 50% der NPH-Patienten mit molekulargenetischer Diagnose Varianten in *NPHP1* vorliegen (Halbritter et al., 2013).

Der Kohorte gehören insgesamt 7 Patienten mit Bardet-Biedl-Syndrom an. Bei 3 Patienten wurden postnatal (0 - 0,5 Jahre) erste Manifestationen detektiert. In den übrigen 4 Fällen waren bereits pränatale Ultraschallbefunde auffällig. Im Gegensatz zu vorliegender Kohorte lag das mittlere Alter bei Diagnose in einer Studie aus 1999 bei 9 Jahren und das mittlere Alter bei zuerst wahrgenommenen Erstsymptomen bei 3 Jahren (Beales et al., 1999; Putoux et al., 2012). Einerseits wurden diese Ergebnisse vor über zwei Jahrzehnten publiziert, als pränatale Diagnostik weniger sensitiv war, andererseits lag eine deutlich größere Kohorte zugrunde.

Zusammenfassend fällt im Vergleich mit publizierter Literatur auf, dass in der Münchener Kohorte Fälle mit einer heterozygoten Variante in *HNF1B* seltener renale Zysten aufwiesen als Fälle mit 17q12-Mikrodeletion. Dies ist ein reziprokes Ergebnis zu beschriebener Literatur (Dubois-Laforgue et al., 2017). In der untersuchten Kohorte trugen überraschend wenige Patienten eine Variante in *NPHP1*, die in der Literatur für mindestens 50% der genetisch gelösten Fälle verantwortlich ist (Halbritter et al., 2013). In dieser Kohorte wurde zu einem früheren Zeitpunkt über die Erstmanifestation eines BBS berichtet, als von anderen Autoren beschrieben.

4.2 Renale Manifestation

4.2.1 Renaler Ultraschallbefund

Die ersten vorliegenden, auffälligen Ultraschallbefunde wurden klassifiziert, um den renalen Phänotyp der Münchener Kohorte darzustellen. In 52% der Fälle lagen polyzystische Nieren vor. Einzelne Zysten ($n < 7$) wurden in 6% (4/69) der Fälle berichtet. In der Literatur ist beschrieben, dass alle Betroffenen einer ADPKD früher oder später im Verlauf zystische Nieren aufweisen. Mindestens 2 Einzelzysten können in einem früheren Krankheitsstadium einen Hinweis auf eine Variante in *PKD1* oder *PKD2* geben (adaptierte Ravine-Kriterien). (Harris & Torres, 1993; Pei et al., 2009) Die Studienkohorte bestand zu 42% aus Patienten mit Varianten in *PKD1* oder *PKD2*. Bis auf 2 Fälle (mit Makrozysten) wiesen alle Patienten polyzystische Nieren auf. Weitere Befunde polyzystischer Nieren entfielen auf NPH (3/69), HNF1B (3/69), ARPKD (3/69). Einige Autoren beschrieben bei diesen Krankheitsbildern andere morphologische Korrelate, die bei Erstmanifestation im Vordergrund stehen. Die ARPKD geht im Kindesalter häufig mit zystischen Nieren einher. Es ist davon auszugehen, dass ein Großteil bereits mit pränatal hyperechogen vergrößerten Nieren, ohne im Ultraschall sichtbaren Zysten, detektiert wird (Chung et al., 2014; Sweeney & Avner, 1993). Für die NPH lassen sich die gewonnenen Ergebnisse durch die bekannte Heterogenität renaler Ultraschallbefunde erklären. Bei ARPKD kann vermutet werden, dass Auffälligkeiten im pränatalen Ultraschall nicht detektiert wurden, oder der berichtete Ultraschallbefund nicht den ersten auffälligen darstellte. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass polyzystische Nieren bei NPH, HNF1B-assoziiertes Ziliopathie und ARPKD bei der Differentialdiagnose bedacht werden sollten, obwohl sie nicht die häufigste renal-sonographische Erstmanifestation sind.

In der Literatur sind für die NPH, das BBS und die ARPKD pränatal und im jungen Kindesalter beschrieben, dass Patienten sich häufig ohne im Ultraschall sichtbare Zysten präsentieren (Chung et al., 2014; Putoux et al., 2012; Stokman et al., 2018; Stokman et al., 2018). Die Arbeitsgruppe um M. F. Stokman et al. beschrieb für NPH in 65% der untersuchten Fälle eine erhöhte Echogenität und in 43% der Fälle renale Zysten im Ultraschallbefund. Über den Zeitpunkt der Ultraschallbefunde wurden keine Angaben getroffen. (Stokman et al., 2018) Zudem werden Zysten bei NPH häufig erst im Verlauf im Ultraschallbild sichtbar (Blowey et al., 1996; Vester et al., 2010). Das Krankheitsbild des BBS zeigt ein breites Spektrum an renalen Strukturveränderungen (Hufeisennieren, Nierenagenesien und weitere strukturelle Auffälligkeiten im Urogenitaltrakt) (Beales et al., 1999; Zacchia et al., 2017). Eine signifikante

funktionelle, renale Beteiligung ist deutlich seltener als bei vergleichbaren Krankheitsbildern. Ein Großteil zeigt morphologische Auffälligkeiten. (Putoux et al., 2012; Zacchia et al., 2016) Mit bestehender Literatur einhergehend wurden auch in der Münchener Kohorte in 23% der Ultraschallbefunde keine Zysten berichtet. Neben den Krankheitsbildern der NPH (7/16), des BBS (6/16) und der ARPKD (2/16) präsentierte sich eine Patientin mit *HNF1B*-Missense-Variante und hypoplastischen Nieren ohne Nierenzysten.

13% der Patienten der untersuchten Kohorte zeigten multizystisch-dysplastische Nieren in der ersten auffälligen Bildgebung. 6 der 15 Patienten mit *HNF1B*-Variante gehören dieser Gruppe an. Das sind weniger als in der Metastudie um M. W. Mitchel beschrieben (81%). Neuere Ergebnisse um R. L. Clissold et al. beschrieben, dass 57% der Patienten mit intragenischer *HNF1B*-Variante oder 17q12-Deletion zystisch(-dysplastische) Nieren aufwiesen. Renale Beteiligung war kein obligates Einschlusskriterium in dieser Studie. Aus dem Studiendesign geht nicht hervor, um welche Bildgebung es sich handelt und wann der Befund erhoben wurde. Die Münchener Kohorte konnte im Vergleich seltener Patienten mit zystisch-dysplastischen Nieren detektieren, als in der Metastudie um M. W. Mitchel beschrieben. Diese Diskrepanz könnte sich darauf zurückführen lassen, dass Teil der Münchner Kohorte Angehörige von Index-Patienten ohne strukturell auffällige Nieren waren. Die im Rahmen vorliegender Studie erhobenen Daten unterstützen die Ergebnisse von R. L. Clissold et al.. Hier wurden vergleichbare Einschlusskriterien angewandt. (Clissold et al., 2018; Mitchel et al., 1993)

3 von 69 Patienten wiesen bisher keine morphologischen Auffälligkeiten im Nierenultraschall auf. Alle 3 (3/15, 20%) Patienten waren weitere Betroffene mit Mikrodeletion in *HNF1B*. In der von D. Dubois-Laforgue et al. beschriebenen Kohorte wiesen 9% der Probanden ebenfalls keine renale strukturelle Beteiligung auf (Dubois-Laforgue et al., 2017).

Im Ultraschallbefund einer Patientin mit Variante in *NPHP4* wurden medullär-zystische Nieren beschrieben.

Der einheitlichste Zeitpunkt zum Vergleich der Ultraschallbefunde war der Zeitpunkt bei erstem auffälligem Befund. Die Beurteilung der Ergebnisse wurde allerdings durch die Mischung aus prä- und postnatal auffälligen Ultraschallbefunden erschwert. Wie beschrieben ist bekannt, dass sich Zysten bei einigen Krankheitsbildern im Verlauf entwickeln.

Die Auswertung der strukturell-renalen Beteiligung der Münchener Kohorte liefert folgende Ergebnisse. Mit der Literatur übereinstimmend zeigten alle ADPKD (und *TSC2/PKD1* contiguous gene syndrome) Patienten polyzystische Nieren oder einzelne Makrozysten. Im Vergleich zu beschriebener Literatur wiesen in der vorliegenden Kohorte weniger HNF1B-Patienten zystisch-dysplastische Nieren auf und mehr Fälle (mit 17q12-Mikrodeletion) zeigten keine strukturellen Auffälligkeiten (Dubois-Laforgue et al., 2017). Eine nicht zu vernachlässigende Zahl an Fällen mit NPH, ARPKD und HNF1B zeigte polyzystische Nieren im Ultraschallbefund, obwohl das nicht die klassische Erstmanifestation darstellt.

4.2.2 Prognose ESKD

In 16 Fällen lag ein terminales Nierenversagen vor. Das mediane Alter bei terminalem Nierenversagen lag bei 20 Jahren. Die Fälle mit früher Diagnosestellung (pränatale Gruppe, EM/EB < 18 Jahre) wiesen im Median ein signifikant früheres Alter bei ESKD auf (7 vs. 31 Jahre, 7 vs. 47 Jahre). Unter Ausschluss der Varianten unklarer Signifikanz war der Mittelwertvergleich nur für die Gruppe < / ≥ 18 Jahre signifikant, ebenso unter Ausschluss der Fälle mit ADPKD.

Die Assoziation einer frühen Diagnose bzw. eines frühen Krankheitsbeginns mit einem schwereren Verlauf deckt sich mit bestehender Literatur. Interessanterweise scheint das für fast alle Erkrankungen aus dem Formenkreis der Ziliopathien gültig zu sein. M. Adeva et al. beschrieben diesen Zusammenhang für die ARPKD, E. Forsythe et al. für das BBS und M. F. Stokman et al. für NPH (Adeva et al., 2006; Forsythe et al., 2017; Stokman et al., 1993). P. C. Harris et al. beschrieben einen schwereren renalen Verlauf für Varianten in *PKD1*, bei denen renale Zysten sich deutlich früher entwickelten. Über den Zeitpunkt der Erstmanifestation bei ADPKD wurde in dieser Studie keine Aussage getroffen. (Harris et al., 2006) Einzig D. Dubois-Laforgue et al. suggerierten für HNF1B ein schlechteres renales Outcome bei später Diagnosestellung eines MODY5-Diabetes oder renaler Insuffizienz. Es wurden allerdings keine Angaben über das Outcome bei früher oder später HNF1B-Erstsymptomatik, die nicht MODY5-Diabetes oder renale Insuffizienz war, getroffen. (Dubois-Laforgue et al., 2017) Der Münchener Kohorte gehörten 2 Patienten mit HNF1B und ESKD an, beide aus der Gruppe der pränatal auffälligen Fälle. Davon wies ein Patient eine Missense-Variante in *HNF1B* und ein Patient eine 17q12-Mikrodeletion auf.

Die ADPKD führt nicht immer, aber zumeist zu einem terminalen Nierenversagen im Erwachsenenalter (Chapman et al., 2015). Auch hier geht letztlich eine frühe Erstmanifestation mit früherem Eintreten von ESKD einher, da Varianten in *PKD1* mit früherer Erstdiagnose und früherem terminalen Nierenversagen einhergehen (Hateboer et al., 1999).

Bei der an dieser Kohorte durchgeführten Evaluation ist einschränkend zu sagen, dass Patienten mit ADPKD nur in der postnatalen Gruppe und in der Gruppe mit EM/EB ≥ 18 Jahre vertreten waren. Diese hatten im Mittel einen deutlich späteren Zeitpunkt des Eintritts eines terminalen Nierenversagens als die restliche Gruppe. Das mittlere Alter bei Diagnose lag zwischen 42 Jahren (*PKD1*) und 56 Jahren (*PKD2*) in einer Studie von N. Hateboer (Hateboer et al., 1999). Für die sinnvolle Auswertung des Outcomes dieser Kohorte bei ADPKD müsste eine dritte Gruppe mit Diagnose im mittleren Erwachsenenalter gebildet werden. Die Fallzahl im vorliegenden Münchener Kollektiv ließ eine weitere Unterteilung nicht zu. Um die Verzerrung durch ADPKD mit späterer Erstmanifestation zu eliminieren, wurde die Statistik erneut unter Ausschluss der Fälle mit ADPKD durchgeführt. Statistisch signifikant konnte ein früheres Alter bei ESKD in der Gruppe mit Erstmanifestation/Erstbefund vor dem 19. Lebensjahr (7 Jahre) im Vergleich zu nach dem 19. Lebensjahr (30 Jahre) detektiert werden. Vor diesem Hintergrund bestätigt sich die Einschätzung, dass der Anteil an ADPKD-Patienten mit ausschließlich berichtetem Krankheitsbeginn nach dem 19. Lebensjahr das Alter bei ESKD hin zu einem späteren Alter bei terminalem Nierenversagen verzerrten.

Der Median des Alters bei ESKD zeigte keinen Unterschied zwischen der pränatalen Gruppe und der Gruppe mit EM/EB < 18 Jahre im vorliegenden Studienkollektiv. Bei beiden Gruppen lag das mediane Alter bei ESKD bei 7 Jahren. Es wurde nur das postnatale Einsetzen einer Niereninsuffizienz berücksichtigt. Ein Anhydramnion wurde nicht als ESKD gewertet. Dem Gesamtkollektiv gehörten 5 Schwangerschaftsabbrüche und eine Totgeburt an. Ein Fall wies ein Anhydramnion auf. Unter Berücksichtigung dieses Falles hätte sich das ESKD in der pränatalen Gruppe vermindert.

Die Häufigkeit von ESKD unterscheidet sich bei einzelnen Krankheitsentitäten deutlich. Rund 5% der BBS-Patienten entwickeln ein ESKD. Über die Hälfte der Betroffenen mit ARPKD, im Verlauf fast alle NPH-Patienten und ein Fünftel der HNF1B-Fälle zeigen ein terminales Nierenversagen. Das mittlere Alter bei ESKD liegt bei BBS, ARPKD und NPH im (frühen) Kindesalter (Forsythe et al., 2017; Hildebrandt et al., 2009; Sweeney & Avner, 1993). Bei

HNF1B und ADPKD ist ein terminales Nierenversagen im Erwachsenenalter beschrieben (Dubois-Laforgue et al., 2017; Harris et al., 2006).

Interessante Ergebnisse der Auswertung des Alters bei ESKD sind einerseits, dass, wie auch in der Literatur für die einzelnen Entitäten beschrieben, eine frühe Erstmanifestation einer Ziliopathie mit einem jüngeren Alter bei ESKD einhergeht. Auffallend ist des Weiteren, dass in dieser Kohorte kein Unterschied zwischen medianem Alter bei ESKD bei pränatalem Erstbefund und Erstbefund bei Alter < 18 Jahre festgestellt werden konnte.

4.3 Extrarenale Manifestation

In dieser Untersuchung wiesen sowohl die Gruppe der Patienten mit pränatalem Krankheitsbeginn als auch die Gruppe mit Erstmanifestation < 18 Jahre eine signifikant häufigere extrarenale Beteiligung (bei Erstmanifestation und im Verlauf) auf. Ebenso wiesen beide Gruppen häufiger eine Beteiligung von 2 und mehr extrarenalen Organsystemen auf. Die Ergebnisse sind unter Ausschluss aller tepid, warm und conflicting VUS signifikant (bis auf den Vergleich extrarenaler Manifestationen bei Erstbefund). Es existieren keine uns bekannten vergleichbaren Studien, die über alle Erkrankungen des Ziliopathie-Formenkreises extrarenale Beteiligungen mit dem Zeitpunkt der bekannten Erstmanifestation vergleichen. Im Folgenden werden die relevantesten Ergebnisse aus bestehender Literatur zu einzelnen Krankheitsbildern mit der im Rahmen dieser Untersuchung durchgeführten Auswertung verglichen.

Patienten mit pränatalem Krankheitsbeginn zeigen knapp 7-mal häufiger und Patienten mit frühem Krankheitsbeginn (< 18 Jahre) 5-mal häufiger eine extrarenale Beteiligung als Fälle mit späterem Krankheitsbeginn. In 19 von 66 Fällen konnte keine extrarenale Beteiligung detektiert werden. 11 der 19 Fälle ohne extrarenale Beteiligung fielen durch Varianten in *PKD1* oder *PKD2* (11/29 ADPKD-Patienten und Patienten mit *TSC2/PKD1* contiguous gene syndrome, 38%), 4 durch Varianten in *HNF1B*, 2 durch Varianten in *NPHP4*, 2 durch Varianten in *PKHD1* auf.

Bekannt ist, dass bis zu 94% der ADPKD-Patienten > 35 Jahre Leberzysten präsentieren und alle ARPKD Patienten eine histologische hepato-fibrotische Beteiligung aufweisen (Bae et al., 2006; Sweeney & Avner, 1993). Neuere Studien schrieben 50% der NPH-Patienten eine extrarenale Beteiligungen zu (Bae et al., 2006; Denniston et al., 2014; König et al., 2017; Sweeney & Avner, 1993; Titieni & König, 2018). Patienten mit Variante in *HNF1B* oder 17q12-Mikrodeletion zeigten eine sehr variable und deutlich geringere extrarenale Beteiligung als die beschriebenen Krankheitsbilder (Mitchel et al., 1993). In den Fällen mit BBS stünden generell extrarenale Manifestationen, im Besonderen die ophthalmologische Beteiligung (94% aller BBS-Patienten), im Vordergrund (Denniston et al., 2014).

Es stellt sich die Frage, warum in der untersuchten Kohorte trotz hohen Anteils an ADPKD-Patienten viele Fälle ohne extrarenale Beteiligung bekannt waren.

K. T. Bae et al. beschrieben bei ADPKD-Patienten im Alter von 25 Jahren und jünger in 55% der Fälle eine polyzystische Leber. Leberzysten entwickelten sich im Laufe des Krankheitsprogresses. (Bae et al., 2006) Unter den Kindern liegt der Anteil der Fälle mit Leberzysten unter 5% (Gimpel, Bergmann, et al., 2019). Rund 80% der Patienten mit polyzystischer Leber seien asymptomatisch (Abu-Wasel et al., 2013). Die aktuellen Leitlinien empfehlen die initiale Beurteilung der Leber, aber kein weiteres Screening (Chapman et al., 2015; Gimpel, Bergmann, et al., 2019).

Zusammenfassend entwickeln sich Leberzysten bei ADPKD nach dem Kindesalter im Verlauf und zeigen in den meisten Fällen kein klinisches Korrelat. Auf Leberzysten soll den Leitlinien nach nicht gescreent werden. Zeigen Patienten bei initialer Diagnose keine Leberzysten und im Verlauf keine Symptomatik, bleibt die PCL (polycystic liver disease) theoretisch undiagnostiziert.

Im Rahmen dieser Untersuchung lag nicht bei allen Patienten ein Abdomen-Ultraschallbefund vor, sondern sie wurden im strukturierten Interview dezidiert zu Komorbiditäten befragt. Es ist denkbar, dass Leberzysten ohne Symptome seltener berichtet wurden. Zudem enthält die Kohorte 9 ADPKD-Patienten jünger als 18 Jahre, die, wie beschrieben, seltener eine hepatische Beteiligung aufweisen. Es ist vorstellbar, dass bei früh auffälliger ADPKD eher extrarenale Beteiligung wie kardiale Komplikationen, Arachnoidalzysten oder abdominale Hernien vorliegen. Vor dieser Datenlage überrascht es nicht, dass in der untersuchten Münchener Kohorte in 41% (11/27) der ADPKD-Fälle keine extrarenale Beteiligung in Form von Leberzysten detektiert wurde. Für die Auswertung der extrarenalen Beteiligung wurden weitere Organsysteme betrachtet, da Leberzysten aber die häufigste Beteiligung bei ADPKD darstellen und ADPKD-Patienten in dieser Kohorte am stärksten vertreten sind, wurde an dieser Stelle besonders auf diese Entität eingegangen.

Zu den Patienten ohne extrarenale Beteiligung gehören, wie ausgeführt, die ADPKD-Patienten, aber auch, mit der Literatur übereinstimmend, 4 (4/15) Fälle mit *HNF1B*-assoziierter Ziliopathie.

Obwohl alle Erkrankungen aus dem Ziliopathie-Formenkreis als systemische Erkrankungen betrachtet werden sollten, liegt in einigen Fällen keine extrarenale Beteiligung vor (Bergmann, 2015). Insbesondere bei später Erstmanifestation kann es sein, dass eine extrarenale Beteiligung seltener detektiert wird.

Wie bereits beschrieben, flossen in die extrarenale Beteiligung bei diesem heterogenen Feld viele verschiedene Beteiligungen ein. Bei der ADPKD im Besonderen die Leberzysten, die selten Sekundärkomplikationen zeigen und damit weniger für eine schwere Erkrankung mit alltäglichen Einschränkungen sprechen. Aufgrund dessen ist, in dieser Betrachtung, ein Schluss von extrarenaler Beteiligung im Verlauf auf eine schwere Erkrankung schwer möglich. Allerdings geben die extrarenale Beteiligung bei Erstmanifestation und die Beteiligung von mehr als 2 extrarenalen Organsystemen einen starken Hinweis auf einen solchen Zusammenhang. Exklusive der Fälle mit ADPKD (Varianten in *PKD1* oder *PKD2*) wurden Patienten mit Krankheitsbeginn vor dem 19. Lebensjahr knapp 9-mal häufiger mit einer extrarenalen Beteiligung diagnostiziert. Unter Ausschluss dieser Fälle legen die Daten einen Schluss von extrarenaler Beteiligung auf einen schwereren Verlauf nahe.

Pränatal auffällige Patienten hatten 12-mal häufiger eine Beteiligung von mehr als 2 extrarenalen Organsystemen, Patienten mit Erstmanifestation vor dem 19. Lebensjahr berichteten 14-mal häufiger von mindestens 3 beteiligten Organsystemen. Es ist denkbar, dass bei diesem Parameter asymptotische Leberzysten eine geringere Rolle spielen, da im Besonderen bei der Manifestation von mindestens 3 Organsystemen weitere Organsysteme wie das zentrale Nervensystem (ZNS), endokrinologische Beteiligung, die psychomotorische Entwicklung, ophthalmologische Beteiligung und kardiovaskuläre Beteiligung miteinbezogen wurden. Von allen genannten Organsystemen ist eine mehr oder weniger starke Beteiligung an Einschränkungen im Alltag auszugehen. Zudem zeigten sich unter Ausschluss der Patienten mit ADPKD 24-mal häufiger eine Beteiligung von mehr als 2 extrarenalen Organsystemen in der Gruppe EM/EB < 18 Jahre. Das belegt den verminderten Einfluss asymptotischer Leberbeteiligung bei ADPKD in dieser Auswertung.

Früh erkrankte Patienten (Gruppe der pränatal auffälligen Fälle und Gruppe der Fälle < 18 Jahre bei Erkrankungsbeginn) wiesen in dieser Untersuchung 8- bis 10-mal häufiger strukturelle ZNS-Beteiligungen und 4- bis 20-mal häufiger Skelettfehlbildungen auf. Im Vergleich prä- vs. postnatale Skelettfehlbildungen lieferte der t-Test unter Ausschluss aller VUS kein signifikantes Ergebnis. Die übrigen Ergebnisse waren unter Ausschluss aller VUS signifikant.

Erkrankungen mit beschriebener struktureller, zentralnervöser Beteiligung sind NPH und BBS im Rahmen des Joubert- und Meckel-Gruber-Syndroms und teilweise bei Bardet-Biedl- und

Senior-Løken-Syndrom (Titieni & König, 2018). Zilien spielen eine kritische Rolle bei der ZNS- und Skelettentwicklung (Barker et al., 2014). Fälle mit betroffenem ZNS und Skelett sind tendenziell stärker eingeschränkt (Barker et al., 2014). Das unterstützt die These, dass Patienten mit frühem Krankheitsbeginn einen schwereren Krankheitsverlauf erwarten.

Es überrascht, dass unter Ausschluss von ADPKD, die seltener an struktureller ZNS-Beteiligung erkrankt sind und zu einem großen Teil der „Lateonset“ Kohorte angehören, der Vergleich struktureller ZNS-Beteiligung nicht signifikant waren. Insbesondere, da bei ADPKD-Patienten intrakranielle Aneurysmen als strukturelle ZNS-Beteiligung gewertet wurden. Diese Patienten gehören tendenziell den Gruppen mit späterem Onset an. Da in der vorliegenden Kohorte 3 der 4 Fälle mit ADPKD und struktureller ZNS-Beteiligung der Gruppe EM/EB < 18 Jahre angehörten, lässt sich dieses Ergebnis erklären. Bei Auswertung einschließlich der Individuen mit *TSC2/PKD1* contiguous gene syndrome als Earlyonset Ziliopathie, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der prä- und postnatal auffälligen Gruppe in Bezug auf die strukturelle ZNS-Beteiligung detektiert werden. Diese Erkenntnis kann für das Verbleiben der Fälle mit *TSC2/PKD1* contiguous gene syndrome in der Auswertung der Ziliopathiekohorte und allgemein bei der Betrachtung von Ziliopathien sprechen. Dieser Befund spricht zudem für die initiale These, dass früh manifeste Ziliopathien einen schwereren Verlauf zeigen.

Die Auswertung der Skelettbeteiligung unter Ausschluss der ADPKD-Patienten und der ADPKD-Fälle inklusive der Individuen mit *TSC2/PKD1* contiguous gene syndrome zeigte sichtbare Tendenzen für eine größere Wahrscheinlichkeit skelettaler Beteiligung bei einem früheren Krankheitsbeginn. Die Ergebnisse waren im Vergleich der prä- und der postnatalen Gruppe signifikant. Es kann diskutiert werden, ob sich dieses Ergebnis auf die geringe Anzahl an Teilnehmern ($n = 40$) zurückführen lässt, oder ob der hohe Anteil an ADPKD das Ergebnis durch das Vorliegen nicht betroffener Fälle in der postnatalen Gruppe und in der Gruppe ≥ 18 Jahre verzerrt.

Ophthalmologische, hepatische und neuropsychiatrische Manifestation zeigten keinen signifikanten Unterschied der Gruppen. Teil der Kohorte waren insgesamt wenige Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen (4/60).

Der Effekt einer engmaschigeren Kontrolle und einer damit einhergehenden besseren Detektion und Dokumentation extrarenaler Beteiligung in früh und schwer auffälligen Fällen darf nicht ausgeschlossen werden. Es sollte sich die Frage gestellt werden, ob früh auffällige

Patienten engmaschiger überwacht wurden und dabei mehr extrarenale Manifestationen detektiert wurden oder ob syndromale Fälle tatsächlich einen früheren Zeitpunkt der Erstmanifestation zeigen. Man muss in diesem Zuge die Wahl der Kohorteneinteilung in die Auswertung miteinbeziehen. Die Verteilung der Krankheitsentitäten war bei pränatal/postnatal ausgeglichener und somit aussagekräftiger als bei Erstmanifestation $< / \geq$ 18 Jahre, da sich hier keine Patienten mit BBS und NPH in der Gruppe mit EM/EB \geq 18 Jahre fanden.

Zusammenfassend kann diskutiert werden, dass einzelne untersuchte Kriterien wie extrarenale Manifestation, ZNS-Beteiligung, etc. nicht zwingend auf einen Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und Zeitpunkt der Erstmanifestation schließen lassen. Die Zusammenschau aller signifikanten Ergebnisse zeigt jedoch, dass einen Zusammenhang zwischen Einschränkungen durch die Erkrankung und Beginn der Erstsymptome suggeriert werden kann – insbesondere in Anbetracht der Signifikanz unter Ausschluss von ADPKD.

4.4 Zeitraum zwischen klinischer Erstmanifestation/klinischem Erstbefund und genetischer Diagnose

Ein früher Krankheitsbeginn ging in dieser Arbeit mit einer früheren genetischen Diagnose einher. Patienten, die pränatal auffielen, erhielten ihre genetische Diagnose im Median 8 Jahre früher als Patienten, die postnatal auffielen. Im Vergleich der Erstmanifestation $<$ zu \geq 18 Jahre waren es im Median ebenfalls 8 Jahre.

In der Auswertung wurde deutlich, dass Patienten mit früher Erstmanifestation häufiger eine extrarenale oder syndromale (mehr als 2 extrarenale Organsysteme) Beteiligung aufwiesen. Es ist denkbar, dass bei Patienten aufgrund eines fulminanteren klinischen Bildes früher klinisch auffällig wurden und schneller eine genetische Diagnostik veranlasst wurde.

4.5 Limitationen der Studie

Die Interpretation der Ergebnisse muss vor der Fallzahl von 69 Patienten betrachtet werden. Neben der geringen Fallzahl sind im Folgenden beschrieben Faktoren als Limitationen zu nennen.

Die Verteilung der einzelnen Krankheitsbilder in den Gruppen war nicht gleichmäßig. Die ADPKD war überrepräsentiert. Sie stellt allerdings in der Klinik die Erkrankung mit der höchsten Prävalenz dar.

Bei einigen Patienten wurde eine Exomsequenzierung durchgeführt, und es wurden weitere Varianten in weiteren Genen detektiert. Diese konnten, wie beschrieben, komplett aus der Kohorte oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen werden. Bei einigen Patienten wurde lediglich eine Paneldiagnostik oder Sanger-Sequenzierung durchgeführt. Weitere Varianten wurden folglich nicht detektiert. Dieser Effekt sollte an dieser Stelle genannt werden. Die darauf resultierende Limitation ist allerdings von geringer Bedeutung, da in der klinisch-genetischen Beratung bei Verdacht auf weitere klinisch krankheitsverursachende Varianten Exomanalysen oder weitere spezifische Panels von den betreuenden Humangenetikern initiiert wurden.

Zur Erhebung des Zeitpunktes bei Erstmanifestation wurden Arztbriefe und ärztliche Berichte eingeholt. Bei Erstmanifestationen, die längere Zeit zurücklagen, waren diese teilweise nicht einsehbar. Es gestaltete sich zudem schwierig, den genauen Zeitpunkt der Erstmanifestation (z.B. bei einer Erstmanifesten arteriellen Hypertonie oder Nierenfunktionseinschränkung) zu erheben, da die Patienten unterschiedlich niederschwellig einen Arzt aufsuchten und unterschiedlich sensitiv Symptome wahrnahmen. Zudem wurden auch vermeintlich asymptomatische Patienten mit strukturellen Nierenveränderungen eingeschlossen, die klinisch noch kein Sekundärsymptom aufwiesen (z.B. als Angehörige oder bei Check-up-Untersuchungen detektiert).

4.6 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv aus dem Formenkreis der Ziliopathien eines Münchener Tertialversorgers. Das Studiendesign vorliegender Arbeit war darauf ausgelegt, Erfahrungen eines Münchener Tertialversorgers zu teilen und einen Hinweis auf den Verlauf je nach Alter bei Erstbefund zu geben.

Die These, dass Patienten mit frühem Krankheitsbeginn einen schwereren Verlauf mit einem früheren Eintritt eines ESKD und häufiger ein syndromales Krankheitsbild aufweisen, konnte unter Einschränkungen bestätigt werden. Signifikant mehr Fälle mit frühem Krankheitsbeginn wiesen extrarenale Beteiligungen, ZNS-Beteiligung und Skelettbeteiligungen auf. Sie zeigten zudem einen signifikant früheren Zeitpunkt bei terminaler Niereninsuffizienz.

In dieser Kohorte konnte gezeigt werden, dass Varianten unklarer Signifikanz, die als hot VUS klassifiziert wurden, einen geringeren Einfluss auf die Auswertung hatten als andere VUS.

Bei der Beschreibung der Kohorte fiel Folgendes im Besonderen auf: In diesem Kollektiv verhielt sich der Zusammenhang zwischen Nierenfunktion bzw. Nierenzysten und Variante in *HNF1B* bzw. 17q12-Mikrodeletion reziprok zu beschriebener Literatur. Ein geringerer Anteil der Patienten mit NPH als in der Literatur beschrieben wies Varianten in *NPHP1* auf. BBS-Patienten dieser Kohorte wurden deutlich früher erstmanifest als in der Literatur beschrieben. Die Auswertung renaler Ultraschallbefund wies eine nicht zu vernachlässigende Zahl an Fällen mit polyzystischen Nieren bei NPH, ARPKD und *HNF1B* auf. Diese Morphologie stellte nicht die übliche renale Erstmanifestation dar.

Obwohl die familiären Ziliopathien mehr als ein halbes Jahrhundert beschrieben sind, werden nach wie vor neue Gene und Varianten aus dem Formenkreis der familiären Ziliopathien beschrieben. Diese Arbeit enthält 36 bisher in der Literatur noch nicht beschriebene Varianten. Diese Tatsache gibt einen Hinweis darauf, dass der Prozess der Entdeckung neuer Varianten lange nicht abgeschlossen ist. Es ist absehbar, dass auch in den nächsten Jahren weiterhin Patienten mit klinischen (isolierten oder syndromalen) Formen einer Ziliopathie eine genetische Beratung ersuchen werden, für deren Erkrankung noch kein genetisches Korrelat bekannt ist. In einer Studie aus 2013 konnte in über 60% der klinischen NPH-RC kein genetisches Korrelat ausfindig gemacht werden (Halbritter et al., 2013). Die Rate genetisch diagnostizierter schwerer Ziliopathien liegt bei 62% bzw. 42% (spezifisches Panel bzw. Exomsequenzierung) (Wheway et al., 2019). Auch dieser Kohorte gehören Patienten, deren

intronische Variante erst durch ein Transkriptom im Forschungskontext als wahrscheinlich pathogen beschrieben werden konnte, an.

In der klinisch-genetischen Beratung verbessert die Studie die Datenlage bezüglich der Assoziation von frühem Krankheitsbeginn und schwererem klinischen Verlauf. Insbesondere während einer Schwangerschaft können die zu erwartenden Komplikationen, wie das frühe Erreichen eines terminalen Nierenversagens oder ein syndromales Krankheitsbild, eingehend besprochen werden.

Weiterführende Untersuchungen im Vergleich von infantiler, juveniler und adulter Ziliopathie aller Ziliopathieentitäten aus der Tertiärversorgung können weitere Ergebnisse aufzeigen, im Besonderen, um die Beratung von Eltern mit pränatal auffälligen Feten bezüglich ihrer Prognose zu verbessern.

Literaturverzeichnis

- Abou Tayoun, A. N., Pesaran, T., DiStefano, M. T., Oza, A., Rehm, H. L., Biesecker, L. G., . . . ClinGen Sequence Variant Interpretation Working, G. (2018). Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. *Hum Mutat*, 39(11), 1517-1524. <https://doi.org/10.1002/humu.23626>
- Abu-Wasel, B., Walsh, C., Keough, V., & Molinari, M. (2013). Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. *World journal of gastroenterology*, 19(35), 5775-5786. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i35.5775>
- Adeva, M., El-Youssef, M., Rossetti, S., Kamath, P. S., Kubly, V., Consugar, M. B., . . . Harris, P. C. (2006). Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine (Baltimore)*, 85(1), 1-21. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000200165.90373.9a>
- Alvelos, M. I., Rodrigues, M., Lobo, L., Medeira, A., Sousa, A. B., Simão, C., & Lemos, M. C. (2015). A novel mutation of the HNF1B gene associated with hypoplastic glomerulocystic kidney disease and neonatal renal failure: a case report and mutation update. *Medicine (Baltimore)*, 94(7), e469. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000469>
- Alzarka, B., Morizono, H., Bollman, J. W., Kim, D., & Guay-Woodford, L. M. (2017). Design and Implementation of the Hepatorenal Fibrocystic Disease Core Center Clinical Database: A Centralized Resource for Characterizing Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Other Hepatorenal Fibrocystic Diseases. *Front Pediatr*, 5, 80. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00080>
- Bae, K. T., Zhu, F., Chapman, A. B., Torres, V. E., Grantham, J. J., Guay-Woodford, L. M., . . . Miller, J. P. (2006). Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1(1), 64-69. <https://doi.org/10.2215/cjn.00080605>
- Barker, A. R., Thomas, R., & Dawe, H. R. (2014). Meckel-Gruber syndrome and the role of primary cilia in kidney, skeleton, and central nervous system development. *Organogenesis*, 10(1), 96-107. <https://doi.org/10.4161/org.27375>
- Beales, P. L., Elcioglu, N., Woolf, A. S., Parker, D., & Flinter, F. A. (1999). New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet*, 36(6), 437-446.
- Bergmann, C. (2012). Educational paper: ciliopathies. *Eur J Pediatr*, 171(9), 1285-1300. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1553-z>
- Bergmann, C. (2015). ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr Nephrol*, 30(1), 15-30. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2706-2>
- Bergmann, C. (2018). Genetics of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Its Differential Diagnoses. *Frontiers in pediatrics*, 5, 221-221. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00221>
- Bergmann, C., Guay-Woodford, L. M., Harris, P. C., Horie, S., Peters, D. J. M., & Torres, V. E. (2018). Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*, 4(1), 50. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0047-y>
- Bergmann, C., Senderek, J., Windelen, E., Küpper, F., Middeldorf, I., Schneider, F., . . . Zerres, K. (2005). Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int*, 67(3), 829-848. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00148.x>
- Bergmann, C., von Bothmer, J., Ortiz Bröchle, N., Venghaus, A., Frank, V., Fehrenbach, H., . . . Zerres, K. (2011). Mutations in multiple PKD genes may explain early and severe polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 22(11), 2047-2056. <https://doi.org/10.1681/asn.2010101080>
- Besse, W., Chang, A. R., Luo, J. Z., Triffo, W. J., Moore, B. S., Gulati, A., . . . Mirshahi, T. (2019). ALG9 Mutation Carriers Develop Kidney and Liver Cysts. *J Am Soc Nephrol*, 30(11), 2091-2102. <https://doi.org/10.1681/asn.2019030298>

- Blowey, D. L., Querfeld, U., Geary, D., Warady, B. A., & Alon, U. (1996). Ultrasound findings in juvenile nephronophthisis. *Pediatric Nephrology*, *10*(1), 22-24. <https://doi.org/10.1007/BF00863431>
- Braun, D. A., & Hildebrandt, F. (2017). Ciliopathies. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, *9*(3). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028191>
- Brook-Carter, P. T., Peral, B., Ward, C. J., Thompson, P., Hughes, J., Maheshwar, M. M., . . . Sampson, J. R. (1994). Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease — a contiguous gene syndrome. *Nature Genetics*, *8*(4), 328-332. <https://doi.org/10.1038/ng1294-328>
- Castro-Sánchez, S., Álvarez-Satta, M., & Valverde, D. (2013). Bardet-Biedl syndrome: A rare genetic disease. *J Pediatr Genet*, *2*(2), 77-83. <https://doi.org/10.3233/pge-13051>
- Chapman, A. B., Devuyst, O., Eckardt, K.-U., Gansevoort, R. T., Harris, T., Horie, S., . . . Wheeler, D. C. (2015). Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, *88*(1), 17-27. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.59>
- Chebib, F. T., & Torres, V. E. (2016). Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *American Journal of Kidney Diseases*, *67*(5), 792-810. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.037>
- Cheung, A. K., Chang, T. I., Cushman, W. C., Furth, S. L., Hou, F. F., Ix, J. H., . . . Mann, J. F. E. (2021). *Kidney International*, *99*(3), S1-S87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
- Chung, E. M., Conran, R. M., Schroeder, J. W., Rohena-Quinquilla, I. R., & Rooks, V. J. (2014). From the radiologic pathology archives: pediatric polycystic kidney disease and other ciliopathies: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*, *34*(1), 155-178. <https://doi.org/10.1148/rg.341135179>
- Clissold, R. L., Ashfield, B., Burrage, J., Hannon, E., Bingham, C., Mill, J., . . . Dempster, E. L. (2018). Genome-wide methylomic analysis in individuals with HNF1B intragenic mutation and 17q12 microdeletion. *Clin Epigenetics*, *10*(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0530-z>
- Clissold, R. L., Hamilton, A. J., Hattersley, A. T., Ellard, S., & Bingham, C. (2015). HNF1B-associated renal and extra-renal disease—an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol*, *11*(2), 102-112. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.232>
- Cole, D. G., Diener, D. R., Himelblau, A. L., Beech, P. L., Fuster, J. C., & Rosenbaum, J. L. (1998). Chlamydomonas kinesin-II-dependent intraflagellar transport (IFT): IFT particles contain proteins required for ciliary assembly in *Caenorhabditis elegans* sensory neurons. *The Journal of cell biology*, *141*(4), 993-1008. <https://doi.org/10.1083/jcb.141.4.993>
- Consugar, M. B., Wong, W. C., Lundquist, P. A., Rossetti, S., Kubly, V. J., Walker, D. L., . . . Harris, P. C. (2008). Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. *Kidney Int*, *74*(11), 1468-1479. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.485>
- Cornec-Le Gall, E., Alam, A., & Perrone, R. D. (2019). Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*, *393*(10174), 919-935. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32782-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32782-x)
- Cornec-Le Gall, E., Audrézet, M. P., Chen, J. M., Hourmant, M., Morin, M. P., Perrichot, R., . . . Le Meur, Y. (2013). Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol*, *24*(6), 1006-1013. <https://doi.org/10.1681/asn.2012070650>
- Cornec-Le Gall, E., Audrézet, M. P., Renaudineau, E., Hourmant, M., Charasse, C., Michez, E., . . . Le Meur, Y. (2017). PKD2-Related Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Prevalence, Clinical Presentation, Mutation Spectrum, and Prognosis. *Am J Kidney Dis*, *70*(4), 476-485. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.01.046>
- Cornec-Le Gall, E., Torres, V. E., & Harris, P. C. (2018). Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. *J Am Soc Nephrol*, *29*(1), 13-23. <https://doi.org/10.1681/asn.2017050483>
- Denniston, A. K., Beales, P. L., Tomlins, P. J., Good, P., Langford, M., Foggensteiner, L., . . . Tsaloumas, M. D. (2014). Evaluation of visual function and needs in adult patients with bardet-biedl syndrome. *Retina*, *34*(11), 2282-2289. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000222>

- Dubois-Laforgue, D., Cornu, E., Saint-Martin, C., Coste, J., Bellanné-Chantelot, C., & Timsit, J. (2017). Diabetes, Associated Clinical Spectrum, Long-term Prognosis, and Genotype/Phenotype Correlations in 201 Adult Patients With Hepatocyte Nuclear Factor 1B (HNF1B) Molecular Defects. *Diabetes Care*, *40*(11), 1436-1443. <https://doi.org/10.2337/dc16-2462>
- Eccles, M. R., & Stayner, C. A. (2014). Polycystic kidney disease - where gene dosage counts. *F1000prime reports*, *6*, 24-24. <https://doi.org/10.12703/P6-24>
- Ellard, S., Baple, E., Callaway, A., Berry, I., Forrester, N., Turnbull, C., . . . McMullan, D. (2020). ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020 v4.01.
- Fanconi, G., Hanhart, E., von, A. A., Uhlinger, E., Dolivo, G., & Prader, A. (1951). [Familial, juvenile nephronophthisis (idiopathic parenchymal contracted kidney)]. *Helv Paediatr Acta*, *6*(1), 1-49. (Die familiäre juvenile Nephronophthise (die idiopathische parenchymatöse Schrumpfnieren).)
- Farag, T. I., & Teebi, A. S. (1989). High incidence of Bardet Biedl syndrome among the Bedouin. *Clinical Genetics*, *36*(6), 463-464. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1989.tb03378.x>
- Fausser, S., Munz, M., & Besch, D. (2003). Further support for digenic inheritance in Bardet-Biedl syndrome. *Journal of Medical Genetics*, *40*(8), e104. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.8.e104>
- Forsyth, R., & Gunay-Aygun, M. (1993). Bardet-Biedl Syndrome Overview. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, G. Mirzaa, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Forsythe, E., & Beales, P. L. (2013). Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet*, *21*(1), 8-13. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.115>
- Forsythe, E., Sparks, K., Best, S., Borrow, S., Hoskins, B., Sabir, A., . . . Beales, P. L. (2017). Risk Factors for Severe Renal Disease in Bardet-Biedl Syndrome. *J Am Soc Nephrol*, *28*(3), 963-970. <https://doi.org/10.1681/asn.2015091029>
- Frazier, R. L., & Huppmann, A. R. (2020). Educational Case: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Acad Pathol*, *7*, 2374289520939257. <https://doi.org/10.1177/2374289520939257>
- Gagnadoux, M. F., Bacri, J. L., Broyer, M., & Habib, R. (1989). Infantile chronic tubulo-interstitial nephritis with cortical microcysts: variant of nephronophthisis or new disease entity? *Pediatr Nephrol*, *3*(1), 50-55. <https://doi.org/10.1007/bf00859626>
- Gerdes, J. M., Davis, E. E., & Katsanis, N. (2009). The vertebrate primary cilium in development, homeostasis, and disease. *Cell*, *137*(1), 32-45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.03.023>
- Gimpel, C., Avni, E. F., Breysem, L., Burgmaier, K., Caroli, A., Cetiner, M., . . . Schaefer, F. (2019). Imaging of Kidney Cysts and Cystic Kidney Diseases in Children: An International Working Group Consensus Statement. *Radiology*, *290*(3), 769-782. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181243>
- Gimpel, C., Bergmann, C., Bockenbauer, D., Breysem, L., Cadnapaphornchai, M. A., Cetiner, M., . . . Schaefer, F. (2019). International consensus statement on the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and young people. *Nature Reviews Nephrology*, *15*(11), 713-726. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0155-2>
- Guay-Woodford, L. M., & Desmond, R. A. (2003). Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics*, *111*(5 Pt 1), 1072-1080. <https://doi.org/10.1542/peds.111.5.1072>
- Gunay-Aygun, M., Font-Montgomery, E., Lukose, L., Tuchman Gerstein, M., Piwnicka-Worms, K., Choyke, P., . . . Heller, T. (2013). Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Gastroenterology*, *144*(1), 112-121.e112. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.09.056>
- Habbig, S., & Liebau, M. C. (2015). Ciliopathies - from rare inherited cystic kidney diseases to basic cellular function. *Mol Cell Pediatr*, *2*(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s40348-015-0019-1>
- Haider, N. B., Carmi, R., Shalev, H., Sheffield, V. C., & Landau, D. (1998). A Bedouin kindred with infantile nephronophthisis demonstrates linkage to chromosome 9 by homozygosity

- mapping. *American journal of human genetics*, 63(5), 1404-1410.
<https://doi.org/10.1086/302108>
- Halbritter, J., Porath, J. D., Diaz, K. A., Braun, D. A., Kohl, S., Chaki, M., . . . Group, G. P. N. S. (2013). Identification of 99 novel mutations in a worldwide cohort of 1,056 patients with a nephronophthisis-related ciliopathy. *Human genetics*, 132(8), 865-884.
<https://doi.org/10.1007/s00439-013-1297-0>
- Harris, P. C., Bae, K. T., Rossetti, S., Torres, V. E., Grantham, J. J., Chapman, A. B., . . . and the, C. C. (2006). Cyst Number but Not the Rate of Cystic Growth Is Associated with the Mutated Gene in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(11), 3013. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080835>
- Harris, P. C., & Torres, V. E. (1993). Polycystic Kidney Disease, Autosomal Dominant. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, G. Mirzaa, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Harris, P. C., & Torres, V. E. (2009). Polycystic Kidney Disease. *Annual Review of Medicine*, 60(1), 321-337. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.101707.125712>
- Hateboer, N., v Dijk, M. A., Bogdanova, N., Coto, E., Saggarr-Malik, A. K., Millan, J. L. S., . . . Ravine, D. (1999). Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *The Lancet*, 353(9147), 103-107. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03495-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03495-3)
- Heidet, L., Decramer, S., Pawtowski, A., Morinière, V., Bandin, F., Knebelmann, B., . . . Salomon, R. (2010). Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 5(6), 1079-1090.
<https://doi.org/10.2215/CJN.06810909>
- Hiesberger, T., Bai, Y., Shao, X., McNally, B. T., Sinclair, A. M., Tian, X., . . . Igarashi, P. (2004). Mutation of hepatocyte nuclear factor-1beta inhibits Pkhd1 gene expression and produces renal cysts in mice. *J Clin Invest*, 113(6), 814-825. <https://doi.org/10.1172/jci20083>
- Hildebrandt, F., Attanasio, M., & Otto, E. (2009). Nephronophthisis: disease mechanisms of a ciliopathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 20(1), 23-35.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2008050456>
- Hildebrandt, F., Otto, E., Rensing, C., Nothwang, H. G., Vollmer, M., Adolphs, J., . . . Brandis, M. (1997). A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1. *Nat Genet*, 17(2), 149-153. <https://doi.org/10.1038/ng1097-149>
- Hildebrandt, F., Waldherr, R., Kutt, R., & Brandis, M. (1992). The nephronophthisis complex: clinical and genetic aspects. *Clin Invest*, 70(9), 802-808. <https://doi.org/10.1007/bf00180751>
- Hildebrandt, F., & Zhou, W. (2007). Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol*, 18(6), 1855-1871. <https://doi.org/10.1681/asn.2006121344>
- Hopp, K., Ward, C. J., Hommerding, C. J., Nasr, S. H., Tuan, H. F., Gainullin, V. G., . . . Harris, P. C. (2012). Functional polycystin-1 dosage governs autosomal dominant polycystic kidney disease severity. *J Clin Invest*, 122(11), 4257-4273. <https://doi.org/10.1172/jci64313>
- Horikawa, Y., Iwasaki, N., Hara, M., Furuta, H., Hinokio, Y., Cockburn, B. N., . . . Bell, G. I. (1997). Mutation in hepatocyte nuclear factor-1β gene (TCF2) associated with MODY. *Nature Genetics*, 17(4), 384-385. <https://doi.org/10.1038/ng1297-384>
- Hoyer, P. F. (2015). Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Curr Opin Pediatr*, 27(2), 186-192. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000196>
- Jin, H., White, S. R., Shida, T., Schulz, S., Aguiar, M., Gygi, S. P., . . . Nachury, M. V. (2010). The conserved Bardet-Biedl syndrome proteins assemble a coat that traffics membrane proteins to cilia. *Cell*, 141(7), 1208-1219. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.05.015>
- Kolatsi-Joannou, M., Bingham, C., Ellard, S., Bulman, M. P., Allen, L. I. S., Hattersley, A. T., & Woolf, A. S. (2001). Hepatocyte nuclear factor-1beta: a new kindred with renal cysts and diabetes and gene expression in normal human development. *J Am Soc Nephrol*, 12(10), 2175-2180.
<https://doi.org/10.1681/asn.V12102175>

- König, J., Kranz, B., König, S., Schlingmann, K. P., Titieni, A., Tönshoff, B., . . . Konrad, M. (2017). Phenotypic Spectrum of Children with Nephronophthisis and Related Ciliopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12(12), 1974-1983. <https://doi.org/10.2215/cjn.01280217>
- Lanktree, M. B., Haghighi, A., Guiard, E., Iliuta, I.-A., Song, X., Harris, P. C., . . . Pei, Y. (2018). Prevalence Estimates of Polycystic Kidney and Liver Disease by Population Sequencing. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 29(10), 2593-2600. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018050493>
- Lehtreck, K. F. (2015). IFT-Cargo Interactions and Protein Transport in Cilia. *Trends in biochemical sciences*, 40(12), 765-778. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.09.003>
- Liebau, M. C., & Serra, A. L. (2013). Looking at the (w)hole: magnet resonance imaging in polycystic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 28(9), 1771-1783. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2370-y>
- Lu, H., Galeano, M. C. R., Ott, E., Kaeslin, G., Kausalya, P. J., Kramer, C., . . . Bergmann, C. (2017). Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nature Genetics*, 49(7), 1025-1034. <https://doi.org/10.1038/ng.3871>
- Luciano, R. L., & Dahl, N. K. (2014). Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant*, 29(2), 247-254. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft437>
- Martin, C. L., Wain, K. E., Oetjens, M. T., Tolwinski, K., Palen, E., Hare-Harris, A., . . . Ledbetter, D. H. (2020). Identification of Neuropsychiatric Copy Number Variants in a Health Care System Population. *JAMA psychiatry*, 77(12), 1276-1285. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2159>
- Mitchel, M. W., Moreno-De-Luca, D., Myers, S. M., Levy, R. V., Turner, S., Ledbetter, D. H., & Martin, C. L. (1993). 17q12 Recurrent Deletion Syndrome. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2020, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Nachury, M. V., Loktev, A. V., Zhang, Q., Westlake, C. J., Peränen, J., Merdes, A., . . . Jackson, P. K. (2007). A Core Complex of BBS Proteins Cooperates with the GTPase Rab8 to Promote Ciliary Membrane Biogenesis. *Cell*, 129(6), 1201-1213. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.03.053>
- Niederlova, V., Modrak, M., Tsyklauri, O., Huranova, M., & Stepanek, O. (2019). Meta-analysis of genotype-phenotype associations in Bardet-Biedl syndrome uncovers differences among causative genes. *Hum Mutat*, 40(11), 2068-2087. <https://doi.org/10.1002/humu.23862>
- Nonaka, S., Tanaka, Y., Okada, Y., Takeda, S., Harada, A., Kanai, Y., . . . Hirokawa, N. (1998). Randomization of left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein. *Cell*, 95(6), 829-837. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81705-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81705-5)
- Okorn, C., Goertz, A., Vester, U., Beck, B. B., Bergmann, C., Habbig, S., . . . Weber, S. (2019). HNF1B nephropathy has a slow-progressive phenotype in childhood-with the exception of very early onset cases: results of the German Multicenter HNF1B Childhood Registry. *Pediatr Nephrol*, 34(6), 1065-1075. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4188-8>
- Omran, H., Fernandez, C., Jung, M., Häffner, K., Fargier, B., Villaquiran, A., . . . Hildebrandt, F. (2000). Identification of a new gene locus for adolescent nephronophthisis, on chromosome 3q22 in a large Venezuelan pedigree. *Am J Hum Genet*, 66(1), 118-127. <https://doi.org/10.1086/302705>
- Onuchic, L. F., Furu, L., Nagasawa, Y., Hou, X., Eggermann, T., Ren, Z., . . . Germino, G. G. (2002). PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats. *American journal of human genetics*, 70(5), 1305-1317. <https://doi.org/10.1086/340448>

- Owen, K. (2014). *Nierenzysten und Diabetes-Syndrom*. Orphanet. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=12168&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Nierenzysten-und-Diabetes-Syndrom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Nierenzysten-und-Diabetes-Syndrom&title=Nierenzysten%20und%20Diabetes-Syndrom&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=12168&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Nierenzysten-und-Diabetes-Syndrom&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Nierenzysten-und-Diabetes-Syndrom&title=Nierenzysten%20und%20Diabetes-Syndrom&search=Disease_Search_Simple)
- Pei, Y., Obaji, J., Dupuis, A., Paterson, A. D., Magistroni, R., Dicks, E., . . . Ravine, D. (2009). Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol*, *20*(1), 205-212. <https://doi.org/10.1681/asn.2008050507>
- Pirson, Y., Chauveau, D., & Torres, V. (2002). Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, *13*(1), 269-276. <https://doi.org/10.1681/asn.V131269>
- Porath, B., Gainullin, V. G., Cornec-Le Gall, E., Dillinger, E. K., Heyer, C. M., Hopp, K., . . . Harris, P. C. (2016). Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II α Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet*, *98*(6), 1193-1207. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.05.004>
- Putoux, A., Attie-Bitach, T., Martinovic, J., & Gubler, M. C. (2012). Phenotypic variability of Bardet-Biedl syndrome: focusing on the kidney. *Pediatr Nephrol*, *27*(1), 7-15. <https://doi.org/10.1007/s00467-010-1751-3>
- Ravine, D., Sheffield, L., Danks, D. M., Gibson, R. N., Walker, R. G., & Kincaid-Smith, P. (1994). Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *The Lancet*, *343*(8901), 824-827. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92026-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92026-5)
- Reeders, S. T. (1992). Multilocus polycystic disease. *Nat Genet*, *1*(4), 235-237. <https://doi.org/10.1038/ng0792-235>
- Reiter, J. F., Blacque, O. E., & Leroux, M. R. (2012). The base of the cilium: roles for transition fibres and the transition zone in ciliary formation, maintenance and compartmentalization. *EMBO reports*, *13*(7), 608-618. <https://doi.org/10.1038/embor.2012.73>
- Reiter, J. F., & Leroux, M. R. (2017). Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol*, *18*(9), 533-547. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.60>
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., . . . Committee, A. L. Q. A. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, *17*(5), 405-424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
- Riedhammer, K. M., Braunisch, M. C., Günthner, R., Wagner, M., Hemmer, C., Strom, T. M., . . . Hoefele, J. (2020). Exome Sequencing and Identification of Phenocopies in Patients With Clinically Presumed Hereditary Nephropathies. *Am J Kidney Dis*, *76*(4), 460-470. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.008>
- Riedhammer, K. M., Schmaderer, C., Heemann, U., & Hoefele, J. (2020). Genetik in der Nephrologie. *Der Nephrologe*, *15*(6), 381-398. <https://doi.org/10.1007/s11560-020-00463-1>
- Riggs, E. R., Andersen, E. F., Cherry, A. M., Kantarci, S., Kearney, H., Patel, A., . . . Martin, C. L. (2020). Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med*, *22*(2), 245-257. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0686-8>
- Rossetti, S., Kubly, V. J., Consugar, M. B., Hopp, K., Roy, S., Horsley, S. W., . . . Harris, P. C. (2009). Incompletely penetrant $\langle em \rangle$ PKD1 $\langle /em \rangle$ alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. *Kidney International*, *75*(8), 848-855. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.686>
- Satir, P., & Christensen, S. T. (2007). Overview of structure and function of mammalian cilia. *Annu Rev Physiol*, *69*, 377-400. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.69.040705.141236>

- Satir, P., Pedersen, L. B., & Christensen, S. T. (2010). The primary cilium at a glance. *Journal of cell science*, 123(Pt 4), 499-503. <https://doi.org/10.1242/jcs.050377>
- Schievink, W. I., Huston, J., 3rd, Torres, V. E., & Marsh, W. R. (1995). Intracranial cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Neurosurg*, 83(6), 1004-1007. <https://doi.org/10.3171/jns.1995.83.6.1004>
- Seo, S., Baye, L. M., Schulz, N. P., Beck, J. S., Zhang, Q., Slusarski, D. C., & Sheffield, V. C. (2010). BBS6, BBS10, and BBS12 form a complex with CCT/TRiC family chaperonins and mediate BBSome assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(4), 1488-1493. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910268107>
- Smajlagić, D., Lavrichenko, K., Berland, S., Helgeland, Ø., Knudsen, G. P., Vaudel, M., . . . Johansson, S. (2021). Population prevalence and inheritance pattern of recurrent CNVs associated with neurodevelopmental disorders in 12,252 newborns and their parents. *European journal of human genetics : EJHG*, 29(1), 205-215. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00707-7>
- Sorokin, S. P. (1968). Reconstructions of Centriole Formation and Ciliogenesis in Mammalian Lungs. *Journal of Cell Science*, 3(2), 207-230. <https://doi.org/10.1242/jcs.3.2.207>
- Stokman, M. F., van der Zwaag, B., van de Kar, N. C. A. J., van Haelst, M. M., van Eerde, A. M., van der Heijden, J. W., . . . Lilien, M. R. (2018). Clinical and genetic analyses of a Dutch cohort of 40 patients with a nephronophthisis-related ciliopathy. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 33(10), 1701-1712. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3958-7>
- Stokman, M. F., Lilien, M., & Knoers, N. (1993). Nephronophthisis. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, G. Mirzaa, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Stokman, M. F., van der Zwaag, B., van de Kar, N. C. A. J., van Haelst, M. M., van Eerde, A. M., van der Heijden, J. W., . . . Lilien, M. R. (2018). Clinical and genetic analyses of a Dutch cohort of 40 patients with a nephronophthisis-related ciliopathy. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 33(10), 1701-1712. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3958-7>
- Su, Q., Hu, F., Ge, X., Lei, J., Yu, S., Wang, T., . . . Shi, Y. (2018). Structure of the human PKD1-PKD2 complex. *Science*, 361(6406). <https://doi.org/10.1126/science.aat9819>
- Sweeney, W. E., & Avner, E. D. (1993). Polycystic Kidney Disease, Autosomal Recessive. In *GeneReviews*(®). University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Sweeney, W. E., Frost, P., & Avner, E. D. (2017). Tesevatinib ameliorates progression of polycystic kidney disease in rodent models of autosomal recessive polycystic kidney disease. *World J Nephrol*, 6(4), 188-200. <https://doi.org/10.5527/wjn.v6.i4.188>
- The UniProt, C. (2021). UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D480-D489. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1100>
- Titieni, A., & König, J. (2018). Nephronophthise und assoziierte Ziliopathien. *medizinische genetik*, 30(4), 461-468. <https://doi.org/10.1007/s11825-018-0213-3>
- Torres, V. E., Chapman, A. B., Devuyst, O., Gansevoort, R. T., Grantham, J. J., Higashihara, E., . . . Investigators, T. T. (2012). Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine*, 367(25), 2407-2418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205511>
- van Dam, T. J. P., Wheway, G., Slaats, G. G., Group, S. S., Huynen, M. A., & Giles, R. H. (2013). The SYSCILIA gold standard (SCGSv1) of known ciliary components and its applications within a systems biology consortium. *Cilia*, 2(1), 7-7. <https://doi.org/10.1186/2046-2530-2-7>
- van Dam, T. J. P., Kennedy, J., van der Lee, R., de Vrieze, E., Wunderlich, K. A., Rix, S., . . . Huynen, M. A. (2019). CiliaCarta: An integrated and validated compendium of ciliary genes. *PLoS one*, 14(5), e0216705-e0216705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216705>

- Verhave, J. C., Bech, A. P., Wetzels, J. F. M., & Nijenhuis, T. (2016). Hepatocyte Nuclear Factor 1 β -Associated Kidney Disease: More than Renal Cysts and Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(2), 345. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050544>
- Vester, U., Kranz, B., & Hoyer, P. F. (2010). The diagnostic value of ultrasound in cystic kidney diseases. *Pediatric Nephrology*, 25(2), 231-240. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0981-0>
- Vivante, A., & Hildebrandt, F. (2016). Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 12(3), 133-146. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.205>
- Wheway, G., G. E. R. C., Mitchison, H. M., Ambrose, J. C., Baple, E. L., Bleda, M., . . . Zarowiecki, M. (2019). Opportunities and Challenges for Molecular Understanding of Ciliopathies—The 100,000 Genomes Project [Review]. *Frontiers in Genetics*, 10(127). <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00127>
- Willey, C. J., Blais, J. D., Hall, A. K., Krasa, H. B., Makin, A. J., & Czerwiec, F. S. (2017). Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*, 32(8), 1356-1363. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw240>
- Wolf, M. T. (2015). Nephronophthisis and related syndromes. *Curr Opin Pediatr*, 27(2), 201-211. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000194>
- Zacchia, M., Di Iorio, V., Trepiccione, F., Caterino, M., & Capasso, G. (2017). The Kidney in Bardet-Biedl Syndrome: Possible Pathogenesis of Urine Concentrating Defect. *Kidney Diseases*, 3(2), 57-65. <https://doi.org/10.1159/000475500>
- Zacchia, M., Zacchia, E., Zona, E., Capolongo, G., Raiola, I., Rinaldi, L., . . . Capasso, G. (2016). Renal phenotype in Bardet-Biedl syndrome: a combined defect of urinary concentration and dilution is associated with defective urinary AQP2 and UMOD excretion. *Am J Physiol Renal Physiol*, 311(4), F686-f694. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00224.2016>
- Zerres, K., Mücher, G., Becker, J., Steinkamm, C., Rudnik-Schöneborn, S., Heikkilä, P., . . . Guay-Woodford, L. M. (1998). Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet*, 76(2), 137-144.
- Zerres, K., Rudnik-Schöneborn, S., Deget, F., Holtkamp, U., Brodehl, J., Geisert, J., & Schäfer, K. (1996). Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische, Nephrologie. *Acta Paediatr*, 85(4), 437-445f29
- Zerres, K., Rudnik-Schöneborn, S., Steinkamm, C., & Mücher, G. (1996). Autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 11(supp6), 29-33. <https://doi.org/10.1093/ndt/11.supp6.29>
- Zhang, Q., Seo, S., Bugge, K., Stone, E. M., & Sheffield, V. C. (2012). BBS proteins interact genetically with the IFT pathway to influence SHH-related phenotypes. *Hum Mol Genet*, 21(9), 1945-1953. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds004>
- Zimmermann, K. W. (1898). Beiträge zur Kenntniss einiger Drüsen und Epithelien. *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 52(3), 552-706. <https://doi.org/10.1007/BF02975837>

Anhang

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1 SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES PRIMÄRZILIUMS	10
ABBILDUNG 2 <i>PKD1</i> - <i>PKD2</i> -HETEROTETRAMER SCHEMATISCHE UND 3-DIMENSIONALE DARSTELLUNG	13
ABBILDUNG 3 MONOGENE NPH- UND NPH-RC-GENE	19
ABBILDUNG 4 ZUSAMMENSETZUNG DER STUDIENKOHORTE	28
ABBILDUNG 5 FRAGEBOGEN ZUR STUDIE	31
ABBILDUNG 6 FRAGEBOGEN ZUR STUDIE	32
ABBILDUNG 7 DARSTELLUNG VERSCHIEDENER EVIDENZLEVEL BEI DER VERGABE VUS	34
ABBILDUNG 8 ALGORITHMUS ZUR INTERPRETATION VON VARIANTEN	36
ABBILDUNG 9 KRITERIEN ZUR KLASSIFIZIERUNG PATHOGENER VARIANTEN	37
ABBILDUNG 10 KRITERIEN ZUR KLASSIFIZIERUNG BENIGNER VARIANTEN	38
ABBILDUNG 11 VERTEILUNG DER KOHORTE	45
ABBILDUNG 12 KREISDIAGRAMM ÜBERBLICK GENO- UND PHÄNOTYP DER GESAMTKOHORTE	46
ABBILDUNG 13 KREISDIAGRAMM RENALER PHÄNOTYP	48

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1 ÜBERBLICK PHÄNO- UND GENOTYPEN DES ZILIOPATHIE-FORMENKREISES	8
TABELLE 2 RENALE UND EXTRARENALE BETEILIGUNG BEI NEPHRONOPHTHISEN	17
TABELLE 3 ZUR KLASSIFIZIERUNG DER VARIANTEN VERWENDETE DATENBANKEN UND WEBSEITEN	39
TABELLE 4 ZEITRAUM ZWISCHEN KLINISCHER ERSTMANIFESTATION/ERSTBEFUND UND GENETISCHER DIAGNOSE	44
TABELLE 5 ALTER BEI ESKD	49
TABELLE 6 ALTER BEI ESKD UNTER AUSSCHLUSS DER FÄLLE MIT ADPKD (<i>N</i> = 11)	49
TABELLE 7 KREUZTABELLE	52
TABELLE 8 KREUZTABELLE OHNE APDKD (<i>N</i> = 40)	53
TABELLE 9 KREUZTABELLE OHNE ADPKD INKL. <i>TSC2/PKD1</i> CONTIGUOUS GENE SYNDROME (<i>N</i> = 42)	54
TABELLE 10 TEST AUF ROBUSTHEIT: ZEIT ZWISCHEN KLINISCHER ERSTMANIFESTATION/-BEFUND UND GENETISCHEM ERSTBEFUND	84
TABELLE 11 TEST AUF ROBUSTHEIT: ZEIT ZWISCHEN KLINISCHER ERSTMANIFESTATION/-BEFUND UND GENETISCHEM ERSTBEFUND	84
TABELLE 12 TEST AUF ROBUSTHEIT: MITTELWERTVERGLEICH DES ALTERS BEI ESKD	85
TABELLE 13 TEST AUF ROBUSTHEIT: KREUZTABELLE (<i>N</i> = 56)	86
TABELLE 14 TEST AUF ROBUSTHEIT: KREUZTABELLE (<i>N</i> = 62)	87

Test auf Robustheit

		Gesamte Kohorte		Kohorte		Kohorte	
				Postnatal	Pränatal	EM/EB ≥ 18 Jahre	EM/EB < 18 Jahre
Zeitraum zwischen klinischer Erstmanifestation/ -befund und genetischer Diagnose	Anzahl <i>n</i>	56	35	21	17	39	
	Median (Jahre)	5	8	1	9	3	
	IQR (Jahre)	1 - 16	3 - 20	0 - 7	2 - 20	0 - 9	
Mann-Whitney-U-Test	Signifikanz <i>p</i>		< 0,001		0,053		
	Power $1-\beta$		0,999		-		
	Effektstärke <i>d</i>		1,985		-		

Tabelle 10 Test auf Robustheit: Zeit zwischen klinischer Erstmanifestation/-befund und genetischem Erstbefund
Ausschluss aller VUS, $n = 56$

		Gesamte Kohorte		Kohorte		Kohorte	
				Postnatal	Pränatal	EM/EB ≥ 18 Jahre	EM/EB < 18 Jahre
Zeitraum zwischen klinischer Erstmanifestation/ -befund und genetischer Diagnose	Anzahl <i>n</i>	62	38	24	19	43	
	Median (Jahre)	5	9	1	9	2	
	IQR (Jahre)	1 - 16	3 - 20	0 - 5	3 - 20	0 - 9	
Mann-Whitney-U-Test	Signifikanz <i>p</i>		< 0,001		0,016		
	Power $1-\beta$		0,999		0,726		
	Effektstärke <i>d</i>		1,285		0,641		

Tabelle 11 Test auf Robustheit: Zeit zwischen klinischer Erstmanifestation/-befund und genetischem Erstbefund
Ausschluss von tepid, warm und conflicting VUS, $n = 62$

Anhang

		Gesamte Kohorte		Kohorte		Kohorte	
				Postnatal	Pränatal	EM/EB \geq 18 Jahre	EM/EB < 18 Jahre
Alter bei ESKD	Anzahl	n	15	10	5	6	9
	Median (Jahre)		13	30	7	44	7
	IQR (Jahre)		4 - 40	11 - 48	4 - 9	31 - 55	3 - 12
Mann-Whitney-U-Test	Signifikanz	p		0,055		< 0,001	
	Power	$1-\beta$		-		0,998	
	Effektstärke	d		-		2,891	

Tabelle 12 Test auf Robustheit: Mittelwertvergleich des Alters bei ESKD
Ausschluss einer VUS, $n = 15$

		Kohorte				Kohorte			
		Postnatal	Pränatal	Sig. ¹	Effektst.	EM/EB ≥18 Jahre	EM/EB <18 Jahre	Sig. ¹	Effektst.
		<i>n</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	Φ	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	Φ
Extrarenale Manifestationen bei EM ^{3,4}	nein	20	9	0,269	-	12	17	0,111	-
	ja	13	11			5	19		
Extrarenale Manifestationen ^{2,3,4}	nein	11	2	0,098	-	7	6	0,053	-
	ja	22	18			10	30		
> 2 Organsystem beteiligt ^{2,3,4,6}	nein	23	4	< 0,001	0,482	15	12	< 0,001	0,513
	ja	10	16			2	24		
Augenfehlbildungen ^{2,4,5}	nein	30	12	0,14	-	16	26	0,241	-
	ja	4	5			1	8		
Neuropsychiatrische Erkrankungen ^{2,3,4,5}	nein	31	15	0,597	-	17	29	0,285	-
	ja	2	2			0	4		
Strukturelle ZNS-Beteiligung ²	nein	31	11	0,04	0,405	16	26	0,043	0,291
	ja	4	10			1	13		
Herzfehlbildungen ^{2,4}	nein	32	15	0,087	-	17	30	0,084	-
	ja	2	5			0	7		
Leberbeteiligung ²	nein	21	16	0,256	-	8	29	0,047	0,265
	ja	14	5			9	10		
Skelettfehlbildungen ²	nein	31	15	0,152	-	17	29	0,023	0,308
	ja	4	6			0	10		
Positive Familienanamnese ⁷	nein	10	11	0,033	0,299	3	18	0,035	0,308
	ja	23	7			13	17		

Tabelle 13 Test auf Robustheit: Kreuztabelle (*n* = 56)

Ausschluss aller VUS (tepid, warm, hot, conflicting VUS)

¹ $n \leq 5$ *p* = Fisher, $n > 5$ *p* = Qui²² im Verlauf oder bei EM³ Ausschluss: HN-F702-II-2⁴ Ausschluss: HN-F207-I-1, HN-F207-II-1⁵ Ausschluss: Schwangerschaftsabbruch, Totgeburt *n* = 3⁶ Organsysteme: endokrinologische Beteiligung (Wachstumsverzögerung), neuropsychiatrische Beteiligung, Entwicklungsverzögerung (geistig), skelettale Beteiligung (Polydaktylie, Skelettfehlbildung), pränatale Beteiligung (laterale Halszysten/erweiterte Nackenfalte im Ultraschall), pulmonale Beteiligung (postnatale, pulmonale Anpassungsstörung), gastroenterologische Beteiligung, funktionelle ZNS-Beteiligung, strukturelle ZNS-Beteiligung, Augenbeteiligung, Herzbeteiligung,⁷ in 5 Fällen nicht bekannt

		Kohorte				Kohorte			
		Postnatal	Pränatal	Sig. ¹	Effektst.	EM/EB ≥18 Jahre	EM/EB <18 Jahre	Sig. ¹	Effektst.
		<i>n</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	Φ	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>p</i>	Φ
Extrarenale Manifestationen bei EM ^{3,4}	nein	23	9	0,063	-	14	18	0,052	-
	ja	13	14			5	22		
Extrarenale Manifestationen ^{2,3,4}	nein	13	2	0,03	0,307	9	6	0,008	0,347
	ja	23	21			10	34		
> 2 Organsysteme beteiligt ^{2,3,4,6}	nein	26	4	< 0,001	0,535	17	13	< 0,001	0,533
	ja	10	19			2	27		
Augenfehlbildungen ^{2,4,5}	nein	33	12	0,121	-	18	27	0,137	-
	ja	4	5			1	8		
Neuropsychiatrische Erkrankungen ^{2,3,4,5}	nein	34	15	0,585	-	19	30	0,284	-
	ja	2	2			0	4		
Strukturelle ZNS-Beteiligung ²	nein	34	13	0,002	0,402	18	29	0,025	0,294
	ja	4	11			1	14		
Herzfehlbildungen ^{2,4}	nein	35	17	0,045	0,296	19	33	0,047	0,267
	ja	2	6			0	8		
Leberbeteiligung ²	nein	23	19	0,167	-	10	32	0,091	-
	ja	15	5			9	11		
Skelettfehlbildungen ²	nein	34	16	0,046	0,281	19	31	0,012	0,326
	ja	4	8			0	12		
Positive Familienanamnese ⁷	nein	10	12	0,028	0,291	3	19	0,039	0,306
	ja	26	9			15	20		

Tabelle 14 Test auf Robustheit: Kreuztabelle (*n* = 62)

Ausschluss von tepid, warm und conflicting VUS

¹ $n \leq 5$ *p* = Fisher, $n > 5$ *p* = Qui²² im Verlauf oder bei EM³ Ausschluss: HN-F702-II-2⁴ Ausschluss: HN-F207-I-1, HN-F207-II-1⁵ Ausschluss: Schwangerschaftsabbruch, Totgeburt *n* = 6⁶ Organsysteme: endokrinologische Beteiligung (Wachstumsverzögerung), neuropsychiatrische Beteiligung, Entwicklungsverzögerung (geistig), skelettale Beteiligung (Polydaktylie, Skelettfehlbildung), pränatale Beteiligung (laterale Halszysten/erweiterte Nackenfalte im Ultraschall), pulmonale Beteiligung (postnatale, pulmonale Anpassungsstörung), gastroenterologische Beteiligung, funktionelle ZNS-Beteiligung, strukturelle ZNS-Beteiligung, Augenbeteiligung, Herzbeteiligung,⁷ in 5 Fällen nicht bekannt