

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Gastroenterologie,
Nephrologie und Stoffwechselmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Phäno- und Genotypisierung von Kindern und Jugendlichen
mit Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract
(CAKUT)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Saskia Isert

aus Berlin

Datum der Promotion: 17. September 2021

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Isert S, Müller D, Thumfart J. Factors Associated With the Development of Chronic Kidney Disease in Children With Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Front Pediatr.* 2020;8:298.

Weiterhin wurden Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit in einem E-Poster mit dem Titel „Phänotypische und genotypische Charakterisierung von Kindern und Jugendlichen mit Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege“ im Rahmen des Online Formats „Kinder- und Jugendmedizin aktuell – Online-Update 2020 aus Berlin“ vom 17.-19. September 2020 (als Ersatz für die Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin aufgrund der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie) präsentiert. Ein weiteres Poster mit dem Titel „Phänotypische und genotypische Charakterisierung von Kindern und Jugendlichen mit Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege“ wurde auf der 12. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie vom 1.-4. Oktober 2020 in Berlin vorgestellt.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Zusammenfassung	10
Abstract	12
1 Einleitung	13
1.1 Congenital anomalies of the kidney and urinary tract	13
1.1.1 Pathogenese	15
1.1.1.1 Physiologische Entwicklung der Niere und des Harntrakts	15
1.1.1.2 Pathologische embryonale Entwicklung bei Patient*innen mit CAKUT	15
1.1.2 Klinische Symptome	18
1.1.3 Apparative Diagnostik	18
1.1.4 Genetische Diagnostik	19
1.1.5 Therapie	22
1.1.6 Verlauf und Prognose	23
1.1.7 Auswirkungen auf die Familie und Kosten für die Gesellschaft	25
1.2 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	25
2 Methodik	27
2.1 Studienpopulation	27
2.2 Datenauswertung	27
2.2.1 Alter	28
2.2.1 Diagnosen aus dem Formenkreis der CAKUT	28
2.2.2 Initiale Auffälligkeiten	28
2.2.3 Ultraschallbefunde	29
2.2.4 Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Datenerhebung	30
2.2.5 Harnwegsinfektionen	31
2.2.6 Nebenbefunde und -diagnosen	31
2.2.7 Genetische Diagnostik	31
2.2.8 Familienanamnese	32
2.2.9 Fehlende Daten	32
2.3 Statistische Analyse	33
3 Ergebnisse	34
3.1 Studienpopulation	34
3.2 Diagnosen aus dem Formenkreis der CAKUT	34
3.3 Initiale Auffälligkeiten	36
3.4 Ultraschallbefunde	36

3.5	Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Datenerhebung	37
3.6	Mit der Entwicklung einer Niereninsuffizienz assoziierte Faktoren	38
3.6.1	Zusammenhang zwischen Geschlecht und Nierenfunktion	38
3.6.2	Zusammenhang zwischen pränatal auffälligen Sonographiebefunden und Nierenfunktion	39
3.6.3	Zusammenhang zwischen Harnwegsinfektionen als initiale Auffälligkeit und Nierenfunktion	40
3.6.4	Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und Nierenfunktion	41
3.6.5	Multivariate Analyse der mit der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz assoziierten Faktoren	42
3.7	Harnwegsinfektionen	43
3.8	Nebenbefunde und -diagnosen	43
3.9	Familienanamnese	44
3.10	Genetische Diagnostik	45
3.10.1	Zytogenetische Untersuchungen	45
3.10.2	Molekulargenetische Untersuchungen	51
4	Diskussion	58
4.1	Zusammenfassung	58
4.2	Diskussion der Methoden	59
4.2.1	Allgemeine Methodik und Evaluation des Phänotyps	59
4.2.2	Evaluation des Genotyps	60
4.3	Diskussion der Ergebnisse	61
4.3.1	Diagnosen aus dem Formenkreis der CAKUT	61
4.3.2	Initiale Auffälligkeiten	62
4.3.3	Ultraschallbefunde	63
4.3.4	Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Datenerhebung	63
4.3.5	Mit der Entwicklung einer Niereninsuffizienz assoziierte Faktoren	64
4.3.6	Harnwegsinfektionen	66
4.3.7	Nebenbefunde und -diagnosen	66
4.3.8	Familienanamnese	67
4.3.9	Genetische Diagnostik	68
4.4	Ausblick	70
	Literaturverzeichnis	71
	Eidesstattliche Versicherung	80
	Anteilsklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	81
	Lebenslauf	82
	Publikationsliste	83
	Danksagung	84

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Illustrative 3D-Modelle von Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) zur Veranschaulichung des phänotypischen Spektrums	14
Abbildung 2:	Ultraschallbild einer zystisch-dysplastischen Niere mit massiv gestautem Nierenbecken	19
Abbildung 3:	Überlebenswahrscheinlichkeit je nach Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT)-Kategorie	23
Abbildung 4:	Altersverteilung bei Beginn eines Nierenersatzverfahrens	25
Abbildung 5:	Schematische Darstellung der Einteilung der Harntransportstörungen	29
Abbildung 6:	Altersverteilung der Patient*innen	34
Abbildung 7:	Überblick über die Verteilung der registrierten Diagnosen aus dem Formenkreis der Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT)	35
Abbildung 8:	Übersicht über häufig angewandte invasive und endoskopische therapeutische Eingriffe	36
Abbildung 9:	Verteilung der Grade der Harntransportstörungen (HTS)	37
Abbildung 10:	Verteilung der Niereninsuffizienzstadien	37
Abbildung 11:	Verteilung der Niereninsuffizienzstadien pro Altersgruppe	38
Abbildung 12:	Vergleich der Nierenfunktion in Abhängigkeit vom Geschlecht	39
Abbildung 13:	Vergleich der Nierenfunktion in Abhängigkeit vom Vorhandensein auffälliger pränataler Befunde der Nieren und/oder Harnwege bzw. einem Oligo-/Anhydramnion	40
Abbildung 14:	Vergleich der Nierenfunktion zwischen den Patient*innen mit Harnwegsinfektionen als initiale Auffälligkeit und den übrigen Patient*innen	41
Abbildung 15:	Vergleich der Nierenfunktion zwischen den ehemals frühgeborenen Patient*innen und den Patient*innen ohne dokumentierte Frühgeburtlichkeit	42
Abbildung 16:	Auswahl an registrierten Nebenbefunden/-diagnosen und die Häufigkeit ihres Auftretens	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die häufigsten Fehlbildungen, die zu den Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) gezählt werden, mit Zuordnung zum betroffenen Organ	13
Tabelle 2:	Monogenetische Ursachen isolierter CAKUT und von Syndromen mit vorherrschendem CAKUT-Phänotyp	21
Tabelle 3:	Ausgewählte Studien zur Übersicht über die Häufigkeit von CAKUT als Ursache chronischer Niereninsuffizienz	24
Tabelle 4:	Einteilung der Harntransportstörungen (HTS)	29
Tabelle 5:	Einteilung der Niereninsuffizienzstadien	30
Tabelle 6:	Binäre logistische Regressionsanalyse von Faktoren, die mit der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz assoziiert sind	43
Tabelle 7:	Zytogenetisch detektierte Chromosomenaberrationen inklusive der jeweiligen Phänotypen und der Beurteilung durch das durchführende Genetiklabor oder durch eigenständige Literaturrecherche	47
Tabelle 8:	Molekulargenetisch detektierte Mutationen in mit CAKUT-assoziierten Genen inklusive der jeweiligen Phänotypen und der Beurteilung durch das durchführende Genetiklabor oder durch eigenständige Literaturrecherche	53

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AGT	Angiotensinogen
AGTR1	Angiotensin II Receptor Type 1
ANKS6	Ankyrin Repeat And Sterile Alpha Motif Domain Containing 6
ARPKD	autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung
Array-CGH	Array-basierte komparative genomische Hybridisierung
BBS10	Bardet-Biedl Syndrome 10
BICC1	BicC Family RNA Binding Protein 1
BMP4	Bone Morphogenetic Protein 4
BOR-Syndrom	Branchio-oto-renales Syndrom
CAKUT	Congenital anomalies of the kidney and urinary tract
CDC5L	Cell Division Cycle 5 Like
CHD1L	Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 1 Like
ClinGen	Clinical Genome Resource
DECIPHER	Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resource
DSTYK	Dual Serine/Threonine And Tyrosine Protein Kinase
EUROCAT	European registration of congenital abnormalities and twins
Eya1	Eyes absent homolog 1
FANCB	Fanconi Anemia-Associated Polypeptide
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FoxC1	Forkhead box C1
FoxD1	Forkhead box D1
FRAS1	Fraser Extracellular Matrix Complex Subunit 1
FREM1	FRAS1-Related Extracellular Matrix Protein 1
FREM2	FRAS1-Related Extracellular Matrix Protein 2
GATA3	GATA Binding Protein 3
GDNF	Glial cell line derived neurotrophic factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GLIS3	GLIS Family Zinc Finger 3

HNF1 β	Hepatocyte nuclear factor 1 β
HTS	Harntransportstörung
ITGA8	Integrin Subunit Alpha 8
KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.
KMT2D	Lysine Methyltransferase 2D
LHX1	LIM homeobox 1
LOVD	Leiden Open Variation Database
MODY 5	Maturity Onset Diabetes of the Young type 5
NGS	Next-Generation-Sequencing
NPHP3	Nephrocystin 3
Pax2	Paired box 2
PAX8	Paired box 8
PIGV	Phosphatidylinositol Glycan Anchor Biosynthesis Class V
PKD2	Polycystin 2
PKHD1	Polycystic kidney and hepatic disease 1
REN	Renin
Ret	Ret-Tyrosinkinase-Rezeptor
Robo2	Roundabout guidance receptor 2
SALL1	Spalt Like Transcription Factor 1
SALL4	Spalt Like Transcription Factor 4
Six1	Sine oculus homeobox homolog 1
Six2	Sine oculus homeobox homolog 2
Six4	Sine oculus homeobox homolog 4
SIX5	Sine oculus homeobox homolog 5
Slit2	Slit guidance ligand 2
SMAD4	SMAD Family Member 4
SOX17	SRY-Box 17
TBX18	T-Box 18
TCF2	Transcription factor 2
TFAP2A	Transcription Factor AP-2 Alpha

UPK2	Uroplakin 2
UPK3	Uroplakin 3
VACTERL-Assoziation	Vertebrale Fehlbildungen, Analtresie, cardiale Fehlbildungen, tracheoösophageale Fistel, renale und Extremitäten-Fehlbildungen
VUR	Vesikoureteraler Reflux
WNT4	Wingless-type MMTV integration site family member 4
Wnt11	Wingless-type MMTV integration site family member 11
WWTR1	WW Domain Containing Transcription Regulator 1

Zusammenfassung

Hintergrund: Angeborene Fehlbildungen im Bereich der Nieren und Harnwege, im angloamerikanischen Raum als „Congenital anomalies of the kidney and urinary tract“ (CAKUT) bezeichnet, treten bei zwei bis fünf von 1000 Geburten auf. Sie sind die häufigste Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz im Kindesalter. Das Patientengut ist durch eine hohe klinische Heterogenität gekennzeichnet aufgrund der Vielfalt an Fehlbildungen und der zahlreichen assoziierten Syndrome. Der genetische Hintergrund der Fehlbildungen bleibt bisher in der Mehrzahl der Fälle unklar, obwohl bereits über 20 Gene identifiziert wurden, in denen Mutationen monogenetisch CAKUT verursachen können. Ziel dieser Arbeit war es, Kinder und Jugendliche mit CAKUT phäno- und genotypisch zu charakterisieren und Faktoren, die mit der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz assoziiert sind, zu ermitteln.

Methodik: Es wurden retrospektiv im Rahmen einer Querschnittsstudie die Patientenakten von Patient*innen mit CAKUT, die in einem Zeitraum von 20 Monaten im KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche in der Charité – Universitätsmedizin Berlin vorstellig wurden, ausgewertet.

Ergebnisse: 405 Patient*innen wurden erfasst. Die häufigste CAKUT-assoziierte Diagnose war die Nierendysplasie/-hypoplasie/-hypodysplasie (65%), gefolgt von der Harntransportstörung (43%). 44% der Kinder hatten eine chronische Niereninsuffizienz, 6% wiesen eine terminale Niereninsuffizienz auf. Die univariate Analyse ergab, dass sich Jungen und Frühgeborene in signifikant höheren Niereninsuffizienzstadien befanden ($p=0,004$ bzw. $p<0,001$). In 47% der Fälle war bereits pränatal ein auffälliger sonographischer Befund der Nieren und/oder der Harnwege einschließlich eines Oligo-/Anhydramnions erhoben worden. Diese Patient*innen hatten ein signifikant höheres Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium IV und V ($p=0,004$). Patient*innen mit Harnwegsinfektionen als initiale Auffälligkeit wiesen hingegen signifikant niedrigere Niereninsuffizienzstadien auf ($p=0,006$). Die multivariate Analyse zum Auftreten von Niereninsuffizienzstadium \geq II zeigte ebenfalls eine signifikante positive Assoziation mit dem Faktor Frühgeburtlichkeit ($p=0,033$) und eine signifikante negative Assoziation mit dem Faktor Harnwegsinfektionen als initiale Auffälligkeit ($p=0,043$). Genetische Untersuchungen waren bei 16% der Kinder erfolgt. Als häufigste, dem Phänotyp zugrundeliegende, genetische Aberration wurde bei sechs Patient*innen eine Mutation im *HNF1 β* -Gen identifiziert.

Schlussfolgerung: Es wurden verschiedene Faktoren, die mit der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz assoziiert sind, identifiziert. Die Ergebnisse sollten mittels prospektiver Studien validiert werden, alternativ bzw. ergänzend wäre die Etablierung eines CAKUT-Registers eine Option. Perspektivisch können die gewonnenen Resultate zur Erstellung von Richtlinien für die Betreuung von CAKUT-Patient*innen, abhängig von den untersuchten Faktoren und den genetischen Befunden, genutzt werden.

Abstract

Introduction: Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) appear in two to five of 1000 births and constitute the most common reason for end-stage renal disease (ESRD) in children. The population of patients with CAKUT is characterized by a high clinical heterogeneity because of the diversity of the malformations and the numerous associated syndromes. The genetic background of these malformations remains unknown in the majority of cases to the present day although more than 20 genes have been identified in which mutations can cause CAKUT monogenetically. Aim of this study was to characterize children and adolescents with CAKUT pheno- and genotypically and to determine factors associated with the development of chronic renal insufficiency.

Methods: Patient charts of children and adolescents with CAKUT presented at the pediatric nephrology outpatient clinic of the Charité, Berlin in a time period of 20 months were analyzed retrospectively in a cross-sectional study.

Results: 405 patients were included. The commonest finding related to CAKUT was renal hypoplasia/dysplasia/hypodysplasia (65%), followed by hydronephrosis (43%). 44% of the patients were suffering from chronic renal insufficiency and 6% were ranked as end-stage renal disease. The univariate analysis revealed that boys and premature infants were in significantly higher chronic kidney disease (CKD) stages ($p=0.004$ resp. $p<0.001$). In 47% of the cases abnormal prenatal ultrasound scans concerning the kidneys or urinary tract including oligo-/anhydramnios were reported. These patients had a significantly higher risk for a CKD stage IV and V ($p=0.004$). In contrast, patients with urinary tract infection as the first symptom had significant lower CKD stages ($p=0.006$). The multivariate analysis of the occurrence of CKD stage \geq II also indicated a significant positive association with the factor preterm birth ($p=0.033$) and a significant negative association with the factor urinary tract infection as the first symptom ($p=0.043$). Genetic analyses were performed in 16% of the patients. As the most frequent genetic aberration underlying the phenotype mutations in *HNF1 β* -gene were identified in six patients.

Conclusion: Several factors associated with the development of CKD have been identified. The results should be validated by means of prospective studies. Alternatively or additionally, the establishment of a CAKUT registry might be an option. In perspective, the acquired results can be used for preparation of guidelines for the care of patients with CAKUT subject to the evaluated factors and the genetic findings.

1 Einleitung

1.1 Congenital anomalies of the kidney and urinary tract

Unter dem Begriff der „Congenital anomalies of the kidney and urinary tract“ (CAKUT) werden angeborene Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege zusammengefasst, die durch Fehler in der Morphogenese der Nieren und/oder des Harntrakts entstehen [1]. Diese Bezeichnung wurde erstmalig um 1998 verwendet (älteste Publikation zum Suchbegriff „CAKUT“ bei PubMed am 03.03.2017). Es ist bisher nicht eindeutig definiert, welche Fehlbildungen dazu gezählt werden. Unter anderem werden darunter Nierenhypoplasien, -dysplasien, -agenesien, multizystisch-dysplastische Nieren, Doppelnieren, Hufeisennieren, Obstruktionen am vesikoureteralen Übergang oder am Nierenbeckenabgang, vesikoureteraler Reflux (VUR), Megaureteren, ektope Uretermündungen, Hydro-nephrosen und Urethralklappen subsummiert [2,3]. Tabelle 1 und Abbildung 1 geben eine Übersicht über Fehlbildungen, die den CAKUT zugerechnet werden.

CAKUT kommen bei zwei bis fünf von 1000 Geburten vor [4–7]. Damit zählen CAKUT zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen, nach Herz- und Extremitätenfehlbildungen sowie den klassischen Chromosomenaberrationen wie Trisomie 21 oder 13 [5]. Viele der einzelnen Entitäten, die als CAKUT kategorisiert werden, fallen alleingegenommen hingegen unter die seltenen Nierenerkrankungen. CAKUT treten isoliert oder als Teil eines Multiorgansyndroms auf, was wiederum die Heterogenität des Patientenguts mit solchen Fehlbildungen erhöht [2].

Aufgrund des variablen klinischen Phänotyps unterscheidet sich die Symptomatik, Diagnostik und Therapie von Individuum zu Individuum.

Tabelle 1: Übersicht über die häufigsten Fehlbildungen, die zu den Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) gezählt werden, mit Zuordnung zum betroffenen Organ (die Zuordnung ist nicht immer eindeutig möglich)

Niere	Ureter	Harnblase	Urethra
Nierenagenesie	Ureterabgangsstenose	Hutch-Divertikel	Urethralklappen
Nierendysplasie	Uretermündungsstenose	Blasenekstrophie	Hypospadie
Nierenhypoplasie	Ureterstenose		Epispadie
multizystische Nierendysplasie	Megaureter		Meatusstenose
Hufeisenniere	ektope Uretermündung		Urethra duplex
Doppelniere	Ureter duplex		
Nierendystopie	Ureter fissus		
Nierenmalrotation	Ureterozele		
	Harntransportstörung vesikoureteraler Reflux		

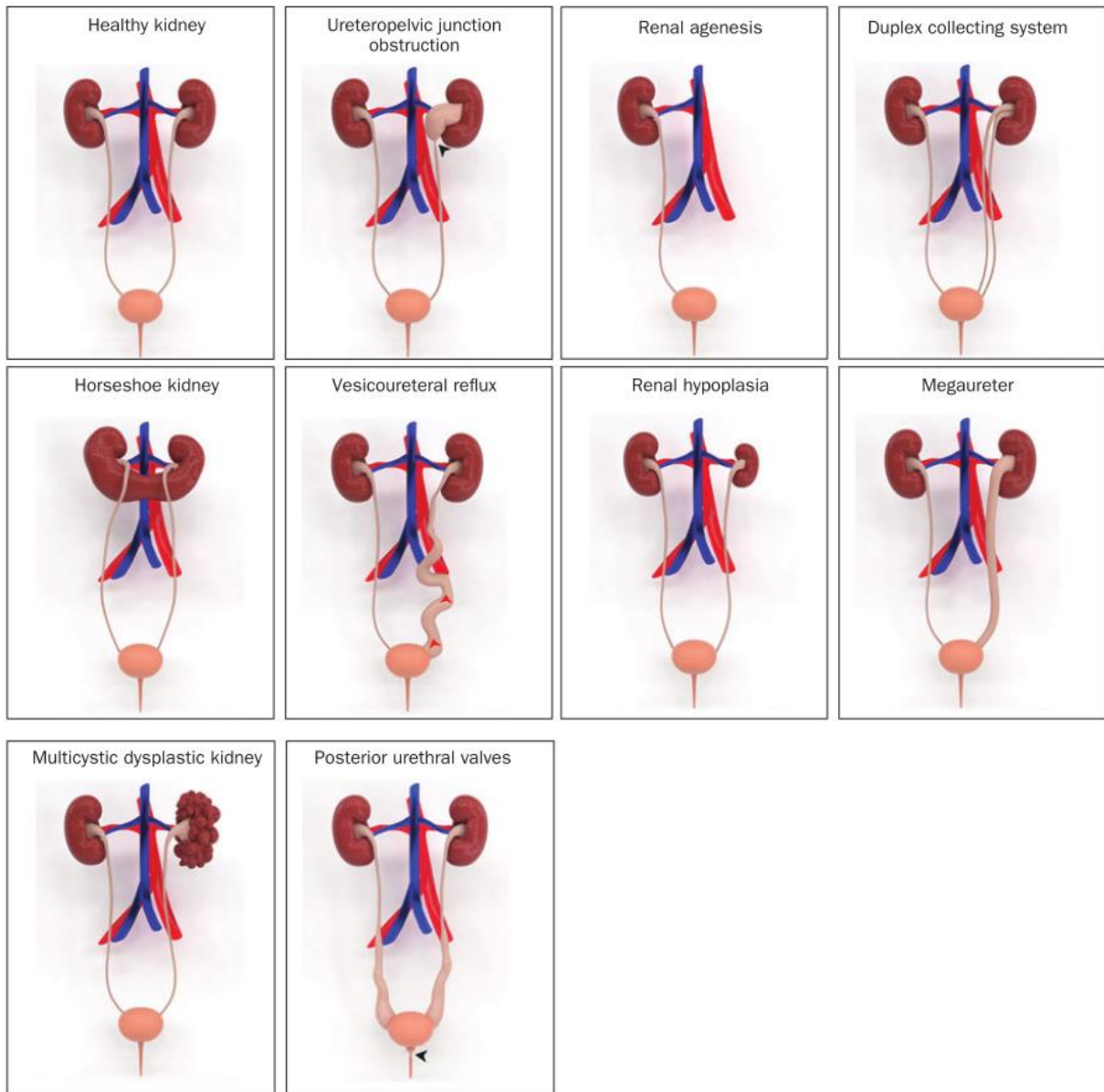


Abbildung 1: Illustrative 3D-Modelle von Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) zur Veranschaulichung des phänotypischen Spektrums

Die schwarzen Pfeile markieren den Ort der Obstruktion bei Nierenbeckenabgangsstenosen und Urethralklappen. Die roten Pfeile zeigen den abnormen Urinfluss von der Blase zum Ureter und zur Niere, der beim vesikoureteralen Reflux (VUR) auftritt. (übersetzt mit Erlaubnis von Springer Nature: *Nature, Nature Reviews Nephrology, Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT*, Nayia Nicolaou, Kirsten Y. Renkema, Ernie M. H. F. Bongers, Rachel H. Giles, Nine V. A. M. Knoers, 2015 [3])

1.1.1 Pathogenese

1.1.1.1 Physiologische Entwicklung der Niere und des Harntrakts

Die Entstehung der Niere beginnt mit der Bildung des nephrogenen Strangs aus dem intermediären Mesoderm [8]. Dieser verlängert sich nach kaudal und induziert im umliegenden Mesoderm die Bildung zweier transienter Nierentypen, Pronephros (Vorniere) und Mesonephros (Urnieren), die sich beide wieder zurückbilden [8]. Am 28. Tag der Embryonalentwicklung bildet sich am kaudalen Teil des Urnierengangs (Wolff Gang), ein epithelialer Auswuchs, die Ureterknospe [8,9]. Diese wächst in das metanephrogene Blastem ein, welches aus dem kaudalen Anteil des intermediären Mesoderms hervorgeht [8,9]. Reziproke Interaktionen zwischen Ureterknospe und metanephrogenem Blastem führen zum Wachstum und zur Verzweigung der Ureterknospe, woraus das Sammelrohrsystem der definitiven Niere resultiert [8]. Die Interaktionen führen im metanephrogenen Blastem zur Proliferation, mesenchymal-epithelialen Transition und Entwicklung von Nephronen [8,10]. Damit entsteht ab der fünften bis sechsten Schwangerschaftswoche die Nachnieren, Metanephros, die schließlich zur definitiven Niere wird [8]. Die ersten Generationen der Verzweigungen der Ureterknospe werden in das Nierenbecken und die Kelche umgeformt [9]. Der Teil der Ureterknospe, der nicht in das metanephrogene Blastem einwächst, wird zum Ureter und verbindet die Niere mit der Harnblase [2]. Durch das Längenwachstum des Embryos im Sakral- und Lumbalbereich kommt es im Laufe der Zeit zu einem relativen Aszensus der Niere aus dem kleinen Becken nach kranial [8]. Die Nephrogenese dauert bis zur ca. 36. Schwangerschaftswoche an [10].

Harnblase und Urethra entstehen aus dem Sinus urogenitalis, welcher aus der Kloake hervorgeht [9].

*1.1.1.2 Pathologische Embryonalentwicklung bei Patient*innen mit CAKUT*

Die Pathogenese von CAKUT basiert auf einer Störung der normalen Embryonalentwicklung von Nieren und Harnwegen [8]. Genetische, epigenetische und Umweltfaktoren können in die Pathogenese involviert sein [3,11]. In Bezug auf Umweltfaktoren wurden verschiedene Substanzen identifiziert, die die normale Morphogenese von Nieren und Harntrakt beeinträchtigen [8]. Aber auch Umstände wie ein bereits vor der Gestation bestehender mütterlicher Diabetes mellitus scheinen das Risiko für die Entstehung von CAKUT zu erhöhen [3].

Genetische Faktoren können Mutationen in Genen sein, die die Embryonalentwicklung der Nieren und Harnwege steuern [12]. Eine Nierenagenesie und -hypodysplasie kann beispielsweise durch fehlende Interaktion von metanephrogenem Blastem und Ureterknospe entstehen, eine Doppelniere durch übermäßige Verzweigung der Ureterknospe und Nierenbeckenabgangs- sowie Uretermündungsstenosen durch Abweichungen in der Ureterentwicklung [9–11]. Fehler in der Bildung der Nierenkapsel können zu Verschmelzungsanomalien wie Hufeisennieren führen [9,10]. Spätere Defekte in der Entwicklung und Differenzierung der Nephrone können in einer multizystischen Nierendysplasie resultieren [10]. Die Bedeutung der Position der Ureterknospung wurde in der „Budding Hypothese“ formuliert [12]. Diese besagt, dass die präzise Position, an der die Ureterknospe aussprosst, kritisch für die spätere normale Entwicklung der Nieren und Harnwege ist [12]. Der Hypothese nach ist eine Ektopie der Ureterknospe sowohl verantwortlich für eine ektopie Uretermündung als auch für eine Hypo- oder Dysplasie der Nieren [13]. Dies wird dadurch erklärt, dass eine ektopie Ureterknospe kaum in Kontakt kommt mit metanephrogenem Blastem, was eine fehlerhafte Induktion der Nierenentwicklung bedingt [13].

Die Induktion der Ureterknospe wird vermittelt durch den vom metanephrogenen Blastem sezernierten Glial cell line derived neurotrophic factor (GDNF) [9]. Dieser bindet an den Ret-Tyrosinkinase-Rezeptor (Ret), der an den Spitzen der Ureterknospe exprimiert wird und zur Proliferation sowie Verzweigung der Ureterknospe führt [10]. Die GDNF-Spiegel und die räumliche Expression werden reguliert durch verschiedene Transkriptions- und Wachstumsfaktoren wie Paired box 2 (Pax2), Eyes absent homolog 1 (Eya1), Sine oculus homeobox homolog 1 (Six1), Sine oculus homeobox homolog 2 (Six2), Sine oculus homeobox homolog 4 (Six4), Forkhead box C1 (FoxC1), Roundabout guidance receptor 2 (Robo2), Slit guidance ligand 2 (Slit2) und Wingless-type MMTV integration site family member 11 (Wnt11) [9]. Mutationen in den Genen einiger dieser Faktoren werden als ursächlich für die Entwicklung von CAKUT betrachtet [9]. *GDNF*- und *Ret*-Mutationen können ein Ausbleiben des Auswachsens der Ureterknospe vom nephrogenen Strang und damit eine Nierenagenesie verursachen [9]. Ein Verlust des stromalen Transkriptionsfaktors Forkhead box D1 (FoxD1) führt bei Mäusen zu Doppelnieren, *Robo2*-Mutationen werden assoziiert mit familiärem VUR [10]. Manche Gene haben neben der Nephrogenese weitere Funktionen [13]. Daher können die Auswirkungen einer Mutation sehr heterogen sein [13]. Beim Branchio-oto-renalen Syndrom (BOR-Syndrom) aufgrund einer *Eya1*-Mutation sind beispielsweise neben

Nierenagenesien, -dysplasien und Anomalien des Sammel-systems auch extrarenale Symptome wie eine Innenohrschwerhörigkeit möglich [9].

Bisher wurden bei Patient*innen mit CAKUT am häufigsten Mutationen im *Hepatocyte nuclear factor 1 β /Transcription factor 2*-Gen (*HNF1 β /TCF2*) und im *PAX2*-Gen gefunden, mit einem Anteil von 10-15% der Patient*innen mit Nierenhypodysplasie und chronischer Niereninsuffizienz [14–16]. Bei *HNF1 β /TCF2* handelt es sich um einen für die Differenzierung der Nierentubuli essentiellen Transkriptionsfaktor, der unter anderem in epithelialen Zellen der Nieren, des Pankreas und der Leber exprimiert wird [10,13]. Dominante Mutationen in diesem Gen wurden zuerst als Ursache des renalen Zysten- und Diabetes-Syndrom (Maturity Onset Diabetes of the Young type 5 (MODY 5)) identifiziert [12,13]. Mittlerweile werden Mutationen in diesem Transkriptionsfaktor auch mit isoliert auftretenden CAKUT wie Nierenhypodysplasie, multizystisch-dysplastischen Nieren, zystischer Nierendysplasie und Einzelnieren sowie verschiedenen extrarenalen Manifestationen, wie zum Beispiel Hyperurikämie und Fehlbildungen des Genitaltraktes, assoziiert [12]. *HNF1 β* reguliert unter anderem die Expression von Genen, die in die Pathogenese zystischer Nierenerkrankungen involviert sind (beispielsweise das Gen Polycystic kidney and hepatic disease 1 (*PKHD1*)) [10,12].

PAX2 kodiert für einen Transkriptionsfaktor, der direkt die Aktivität von GDNF reguliert und in Nieren, Augen sowie Ohren exprimiert wird [11,13]. So können Mutationen in *PAX2* das renale Kolobom-Syndrom verursachen, das durch Nierenfehlbildungen, Kolobome des Nervus opticus oder Sehnervdysplasie und teilweise zusätzlich durch eine Schallempfindungsschwerhörigkeit gekennzeichnet ist [10,13]. Während der Nephrogenese wird *PAX2* unter anderem in den Nephron-Vorläufern und in der Ureterknospe exprimiert [10]. Mutationen führen zu einer geringeren Verzweigung der Ureterknospe in Assoziation mit einer geringeren Nephronanzahl und einer Reduktion des Nierenvolumens [17,18]. Das Spektrum der Nierenfehlbildungen umfasst vor allem Nierenhypodysplasien, VUR, Nierenzysten, multizystische Nierendysplasien und unilaterale Nierenagenesien, wobei fast 100% der Patient*innen mit *PAX2*-assoziierter Nierenhypoplasie eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln [10,13].

CAKUT werden häufig nicht nach den klassischen Mendelschen Regeln vererbt [11]. Der Phänotyp bei verschiedenen Familienmitgliedern mit der gleichen zugrundeliegenden Mutation kann sehr variabel sein [11]. Er reicht von asymptomatischen Fehlbildungen bis zur Niereninsuffizienz [11]. Die hohe Variabilität in der Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei

CAKUT resultiert möglicherweise aus einem Zusammenspiel von genetischen und epigenetischen Faktoren sowie der Umwelt [9]. Als genetische Faktoren spielen eine inkomplette Penetranz bei autosomal-dominanten Erbgängen und modifizierende Geneffekte in Form von Mutationen, die nur zu CAKUT beim Vorhandensein weiterer Veränderungen in anderen Genen führen, eine Rolle [3,9]. Außerdem können CAKUT auch durch eine Kombination von Mutationen in verschiedenen, niedrig penetranten Genen entstehen [3]. Epigenetische Modifikationen werden postuliert als ein reversibler Mechanismus, der die Interaktion zwischen Umweltfaktoren und Genom erleichtert und so Auswirkungen auf die Empfänglichkeit für Krankheiten haben kann, indem die Genexpressionsmuster zeitweilig verändert werden [3]. Relevant für die Pathogenese von CAKUT ist eine Verbindung zwischen dem für die renale Morphogenese wichtigem Transkriptionsfaktor Pax2 und Chromatinmethylierung sowie der Einfluss von microRNAs und Histonmethylierungen auf die renale Entwicklung [3,9,10].

1.1.2 Klinische Symptome

Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Verläufen bis zur terminalen Niereninsuffizienz [18]. Eine bereits pränatal eingeschränkte Nierenfunktion oder ausgeprägte Obstruktion der Harnwege kann zu einem Oligo- bzw. Anhydramnion führen [18,19]. Eine mögliche Folge ist die Potter-Sequenz (benannt nach der amerikanischen Pathologin Edith Louise Potter) mit Potter-Fazies (flache Nase, Retrognathie, rotierte und flache Ohren, Hypertelorismus etc.), Lungenhypoplasie, Ausbildung von Klumpfüßen und Gelenkkontrakturen [18]. Andere initiale Auffälligkeiten können beispielsweise Harnwegsinfektionen, arterielle Hypertension oder eine abdominelle Raumforderung, bedingt durch eine vergrößerte Niere oder Harnblase, sein [3,18].

Wenn die Fehlbildungen als Teil eines Syndroms auftreten, können entsprechend des Syndroms weitere Merkmale vorhanden sein [18]. Da jedoch ein nicht unwesentlicher Anteil der Patient*innen asymptomatisch ist, fallen diese oft im Rahmen einer bildgebenden Untersuchung aus einem anderen Anlass auf [20].

1.1.3 Apparative Diagnostik

Das Standardverfahren der Diagnostik stellt die Sonographie dar [18]. Zum Teil ist bereits eine pränatale Diagnosestellung im Rahmen der fetalen Ultraschalldiagnostik möglich,

wobei die pränatale Detektionsrate in der Literatur mit 18% bis 87% angegeben wird [4,7,21].

Einen typischen Ultraschallbefund mit einer zystisch-dysplastischen Niere sowie einem massiv gestauten Nierenbecken einer Patientin mit CAKUT zeigt Abbildung 2.



Abbildung 2: Ultraschallbild einer zystisch-dysplastischen Niere mit massiv gestautem Nierenbecken (abgedruckt mit freundlicher Genehmigung von Frau PD Dr. med. Julia Thumfart, Charité – Universitätsmedizin Berlin)

Als weiteres Diagnostikum werden Miktionsurosonographien oder Miktionszystourethrographien durchgeführt [18].

1.1.4 Genetische Diagnostik

Aufgrund der zahlreichen involvierten Gene und der unterschiedlichen Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist auch die genetische Diagnostik bei den betroffenen Patient*innen komplex [11,22]. Es konnten bereits über 20 Gene beschrieben werden, bei denen Mutationen monogenetisch CAKUT verursachen können [12]. Dennoch lassen sich beim Großteil der Patient*innen bisher keine Gendefekte identifizieren, die als ursächlich für die Fehlbildungen angenommen werden können [11]. Eine Übersicht über bisher charakterisierte Gene, in denen Mutationen monogenetisch CAKUT verursachen können und die damit verbundenen Phänotypen liefert Tabelle 2.

Um neue CAKUT-Gene ausfindig zu machen, wurde unter anderem auf Kandidatengen-Studien, Kopplungsanalysen in Familien und Assoziationsstudien zurückgegriffen [3,11]. Mittels Kopplungs- und Assoziationsanalysen konnten nur bei wenigen Patient*innen ursächliche Varianten entdeckt werden, unter anderem aufgrund sporadischer Mutationen, inkompletter Penetranz oder phänotypischer Heterogenität, [3,11,12]. Die für die Kandidatengen-Studien gewählten Gene wurden zum Beispiel in Familienstudien

bestimmt oder spielen eine wichtige Rolle in der Nephrogenese [11]. Eine weitere Möglichkeit zur Identifikation von Kandidatengenen sind Tiermodelle, bei denen Veränderungen in den jeweiligen Genen zu CAKUT führen [11].

Das Next-Generation-Sequencing (NGS) erlaubt als Hochdurchsatz-Sequenzierungsverfahren DNA-Sequenzierung in zeiteffizienterer und kosteneffektiverer Weise im Vergleich zu älteren Methoden wie der Sanger-Sequenzierung [23]. Das NGS kann zur Sequenzierung eines Satzes an Genen, die mit einem Phänotyp assoziiert sind, verwendet werden oder als Whole-Exome- bzw. als Whole-Genome-Sequencing zum Einsatz kommen [22,23]. Kopienzahlvariationen, die mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), Array-basierter komparativer genomischer Hybridisierung (Array-CGH) oder Single-Nucleotide-Polymorphism-Microarrays detektiert werden können, können einen Fokus für ein zielgerichtetes NGS bei Patient*innen mit CAKUT liefern [3,22]. Für die klinische Praxis bietet sich als Screening bei Patient*innen mit CAKUT, die phänotypisch keine Charakteristika eines speziellen Syndroms aufweisen, das gezielte NGS von Gen-Panels an [24]. Die Gen-Panels enthalten die Gene, die bereits in Verbindung mit CAKUT gebracht werden. Es konnte aber gezeigt werden, dass Patient*innen mit isolierten CAKUT in unter 10% der Fälle Varianten von zuvor mit der Entstehung von CAKUT in Zusammenhang gebrachten Genen, wie *HNF1β*, *PAX2*, *EYA1*, *Sine oculus homeobox homolog 1 (SIX5)* und *RET*, tragen [3,15].

Das Whole-Exome- und das Whole-Genome-Sequencing stellen weitere Möglichkeiten zur Ermittlung von krankheitsverursachenden Mutationen dar [3,11,22]. Beim Whole-Exome-Sequencing bleiben jedoch im Gegensatz zum Whole-Genome-Sequencing potentiell relevante Varianten in nicht-kodierenden Regionen unbemerkt [3]. Datenbanken, wie beispielsweise PhenomeCentral, DECIPHER (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resource), ClinGen (Clinical Genome Resource), LOVD (Leiden Open Variation Database) und Matchmaker Exchange können dabei helfen, Patient*innen mit ähnlichen oder gleichen Phänotypen zu entdecken, die die gleichen Kandidatenvarianten tragen, aber an verschiedenen Zentren untersucht wurden [3]. Die Kombination von NGS mit Kopplungsanalysen in Familien mit mehreren betroffenen Familienmitgliedern kann ebenfalls dazu beitragen, neue Gene, in denen Mutationen zur Entstehung von CAKUT führen können, zu identifizieren [11].

Tabelle 2: Monogenetische Ursachen isolierter CAKUT und von Syndromen mit vorherrschendem CAKUT-Phänotyp (übersetzt und modifiziert nach Vivante et al. [12])

Gen	Renaler Phänotyp	Extrarenaler Phänotyp	Assoziierte Syndrome
A. DOMINANTE CAKUT			
<i>BMP4</i>	Nierenhypodysplasie	Lippenspalte, Mikrophthalmie	Bakrania-Ragge-Syndrom
<i>EYA1</i>	multizystische Nierendysplasie, Nierenaplasie	Taubheit, Ohrenfehlbildungen, branchiogene Zysten, Anomalien des anterioren Segments mit oder ohne Katarakt	Branchiotoisches Syndrom Typ 1, BOR- (Branchio-otorenales) Syndrom, mit oder ohne Katarakt, Oto-faziovervikales Syndrom
<i>GATA3</i>	Nierendysplasie	Hypoparathyreoidismus, Herzfehler, Immundefekt, (sensorineurale) Taubheit	HDR-Syndrom (Hypoparathyroidism, sensorineural deafness and renal anomaly syndrome)
<i>HNF1β</i>	Nierenhypodysplasie, Nierenzysten, Einzelniere, Hufeisenniere	Diabetes mellitus (MODY 5), Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, erhöhte Leberenzyme	renales Zysten- und Diabetes-Syndrom
<i>KAL1^a</i>	Nierenagenesie	Mikropenis, bilateraler Kryptorchismus, Anosmie	hypogonadotroper Hypogonadismus mit oder ohne Anosmie (Kallmann-Syndrom)
<i>PAX2</i>	VUR, Nierenhypoplasie	Kolobom des Sehnervs, Schwerhörigkeit	renales Kolobom-Syndrom
<i>RET</i>	Nierenagenesie	Medulläres Schilddrüsenkarzinom, multiple endokrine Neoplasie, Phäochromozytom	kongenitales zentrales Hypoventilationssyndrom
<i>ROBO2</i>	VUR, Uretermündungsstenose	-	-
<i>SALL1</i>	Nierenhypodysplasie, Nierenagenesie	Extremitäten-, Ohr-, anale Fehlbildungen	Townes-Brocks Syndrom
<i>SIX1</i>	Nierenhypodysplasie, VUR	Taubheit, Ohrfehlbildungen, branchiogene Zysten	Branchiotoisches Syndrom Typ 3
<i>SIX2</i>	Nierenhypodysplasie	-	-
<i>SIX5</i>	Nierenhypodysplasie, VUR	Taubheit, Ohrfehlbildungen, branchiogene Zysten	Branchio-oto-renales Syndrom
<i>SOX17</i>	VUR, Ureterabgangsstenose	-	-
<i>TNXB</i>	VUR	Gelenkhypermobilität	Ehlers-Danlos-Syndrom
<i>UPK3A</i>	Renale Adysplasie	Gesichts- und Extremitätenfehlbildungen	-
<i>WNT4^b</i>	Nierenhypodysplasie	Weiblich-zu-Männlich-Geschlechtsumkehr, Aplasie der Müller-Gänge und Hyperandrogenismus, Nebennierendysplasie, Lungendysplasie	Müller-Gang-Aplasie und Hyperandrogenismus-Syndrom, SERKAL-Syndrom (sex reversion, kidneys, adrenal and lung dysgenesis)
<i>CHD1L</i>	Nierenhypodysplasie, VUR, Ureterabgangsstenose	-	-
<i>DSTYK</i>	Nierenhypodysplasie, Ureterabgangsstenose	Epilepsie bei 2 von 7 Betroffenen	-
<i>MUC1</i>	Medullär-zystische Nierenerkrankung Typ 1	-	-
<i>UMOD</i>	Medullär-zystische Nierenerkrankung Typ 2	Hyperurikämie	HNFJ - Familiäre juvenile hyperurikämische Nephropathie

Gen	Renaler Phänotyp	Extrarenaler Phänotyp	Assoziierte Syndrome
B. REZESSIVE CAKUT			
<i>ACE</i>	fehlende oder inkomplette Differenzierung der proximalen Tubuli, renal tubuläre Dysgenese (RTD)	pulmonale Hypoplasie (Potter-Sequenz), Schädeldefehlbildungen	-
<i>AGT</i>	ähnlich wie <i>ACE</i>	ähnlich wie <i>ACE</i>	-
<i>AGTR1</i>	ähnlich wie <i>ACE</i>	ähnlich wie <i>ACE</i>	-
<i>REN</i>	ähnlich wie <i>ACE</i>	ähnlich wie <i>ACE</i>	-
<i>FGF20</i>	bilaterale Nierenagenese	-	-
<i>TRAP1</i>	VUR, Nierenagenese	VACTERL-Assoziation (vertebrale Fehlbildungen, Analtresie, cardiale Fehlbildungen, tracheoösophageale Fistel, renale und Extremitäten-Fehlbildungen)	-
<i>FRAS1</i>	Nierenagenese	Kryptophthalmus, Nasen, Ohr- und Larynx-Fehlbildungen, gelegentlich mentale Retardierung und Syndaktylie	Fraser-Syndrom
<i>FREM2</i>	Nierenagenese	Kryptophthalmus, Nasen, Ohr- und Larynx-Fehlbildungen, gelegentlich mentale Retardierung und Syndaktylie	Fraser-Syndrom

Legende: ^a X-chromosomal rezessiv, ^b Vererbungsmodus kann autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv sein
 CAKUT – Congenital anomalies of the kidney and urinary tract, MODY 5 – Maturity Onset Diabetes of the Young type 5, VUR – vesikoureteraler Reflux

1.1.5 Therapie

Die Therapie der CAKUT besteht aus chirurgischen Interventionen und der Therapie der Niereninsuffizienz.

Wenn bereits pränatal der Verdacht auf CAKUT gestellt wurde, erfolgt eine umfassende Beratung der Familie und Versorgung durch ein interdisziplinäres Team aus der Geburtshilfe, Neonatologie, Kinderneurologie und –urologie [18]. Schon vor Geburt des erkrankten Kindes können Maßnahmen zur Entlastung einer Harnwegsobstruktion und zur Förderung der pulmonalen Reifung ergriffen werden, wobei die Entlastung einer Harnwegsobstruktion in utero eine mit der Harnwegsobstruktion assoziierte Nierendysplasie nicht sicher verhindern kann [18].

Bei Neugeborenen mit subvesikaler Obstruktion kann in Abhängigkeit vom Ausmaß des Harnstaus das Legen eines transurethralen oder suprapubischen Blasenkatheters indiziert sein [18]. Chirurgische Interventionen können bei manchen Harnabflussstörungen angezeigt sein, bei anderen Patient*innen genügen regelmäßige Ultraschallkontrollen [18]. Als typische endoskopische und chirurgische Eingriffe sind beispielsweise Deflux®-Injektionen, Ureterreimplantationen und Nierenbeckenplastiken zu nennen [25].

1.1.6 Verlauf und Prognose

Nef et al. berichteten, dass ein Drittel der Patient*innen mit pränatal diagnostizierten CAKUT in ihrer Studie eine exzellente Prognose aufwies, da es bei diesen Patient*innen zu einer Normalisierung der Sonographiebefunde kam [26]. Der Zeitraum der Normalisierung lag zwischen der ersten Lebenswoche und dem neunten Lebensjahr [26]. Die postnatalen Ultraschalluntersuchungen zeigten bei den betroffenen Kindern meist ein- oder beidseitige milde Hydronephrosen [26]. Bei einem weiteren Drittel der Patient*innen wurden chirurgische Interventionen durchgeführt, bei über einem Drittel dieser Kinder in den ersten drei Lebensmonaten [26]. Über die Hälfte der operierten Patient*innen wies eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion auf [26]. Bei 5,9% der operierten Kinder trat eine terminale Niereninsuffizienz auf [26]. Die am häufigsten durchgeführten Operationen in den ersten Lebensmonaten waren Urethralklappenresektionen und Nierenbeckenplastiken [26]. Vor allem Kinder mit einem pränatalen Oligohydramnion wurden chirurgischen Interventionen zugeführt [26]. Das übrige Drittel der Patient*innen wies persistierende Anomalien auf, ohne dass Operationen durchgeführt wurden [26]. Bei dieser Patientengruppe kam es in 30% der Fälle zu einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR), wofür das Auftreten von einem Oligohydramnion und/oder einer postnatalen bilateralen Fehlbildung als Risikofaktoren ermittelt werden konnten [26]. Außerdem sind das Vorhandensein von Proteinurie und VUR mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz assoziiert [20]. Urethralklappen werden ebenfalls in Zusammenhang mit einer ungünstigen Prognose gebracht, wie in Abbildung 3 veranschaulicht ist [20].

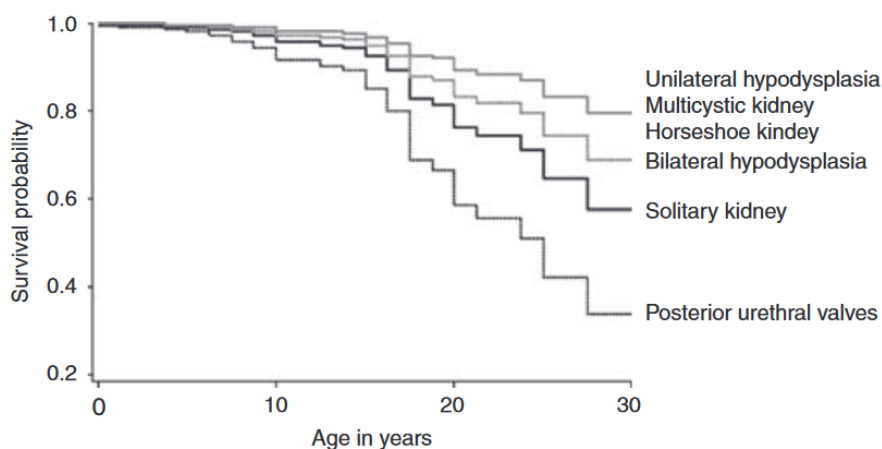


Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit je nach Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT)-Kategorie (übersetzt nach Sanna-Cherchi et al. [20])

CAKUT bilden insgesamt mit rund 40% die häufigste Ursache für terminale Niereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter, siehe auch Tabelle 3 [27–29]. Die Mortalität bei Kindern und Jugendlichen mit terminaler Niereninsuffizienz ist 55-74fach erhöht im Vergleich zur gesunden kindlichen Bevölkerung [28,29]. Die Haupttodesursachen bei Kindern und Jugendlichen mit terminaler Niereninsuffizienz sind kardiovaskuläre Erkrankungen und Infektionen [30,31].

Tabelle 3: Ausgewählte Studien zur Übersicht über die Häufigkeit von CAKUT als Ursache chronischer Niereninsuffizienz [27–29,32,33]

Studie	CKD-Stadium	Alter	Zeitraum	CAKUT als Ursache für	
				CKD	ESRD
NAPRTCS [33]	CKD (GFR<75)	0-20 Jahre	registriert 1994-2001	49,7%	
BPNR [32]	CKD (GFR<60)	0-19 Jahre	inzident 2001-2005	58,8%	
ItaKid Project [27]	CKD (GFR<75) ESRD (RRT)	0-19 Jahre	registriert 1990-2000	57,6%	39,6%
ESPN/ERA-EDTA [29]	ESRD (RRT)	0-14 Jahre	inzident 2009-2011		41,3%
Polish Registry [28]	ESRD (RRT)	0-18 Jahre	inzident 2000-2007		39%

Legende: BPNR – Belgian Pediatric Nephrology Registry, CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CKD – chronic kidney disease/chronische Niereninsuffizienz, ESPN/ERA-EDTA – European Registry for Children on Renal Replacement Therapy, ESRD – end-stage renal disease/terminale Niereninsuffizienz, GFR – glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m²), ItaKid Project – Italian Paediatric Register of Chronic Kidney Failure, NAPRTCS – North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies, Polish Registry – Polish Registry of Children on Renal Replacement Therapy, RRT – renal replacement therapy/Nierenersatztherapie

Die 10-Jahres-Überlebensrate bei Patient*innen, bei denen ein Nierenersatzverfahren im Alter von unter 18 Jahren begonnen wurde, beträgt 92% [34]. Das mediane Alter des Beginns einer Nierenersatztherapie bei Patient*innen mit CAKUT liegt bei 31 Jahren und damit deutlich unterhalb des medianen Alters von Patient*innen, die aufgrund einer anderen Erkrankung eine Nierenersatztherapie benötigen, siehe dazu Abbildung 4 [34].

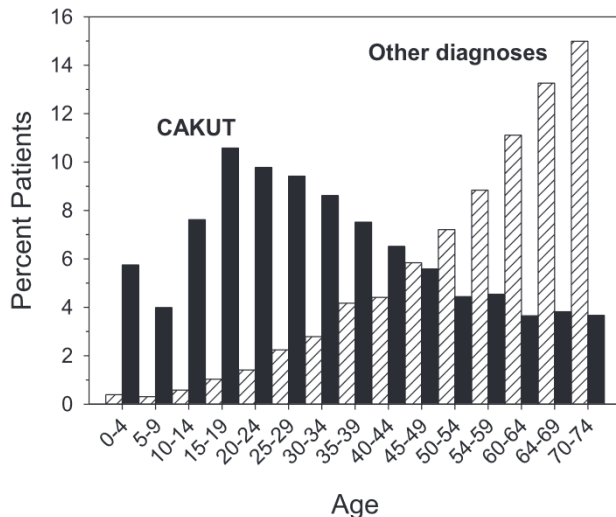


Abbildung 4: Altersverteilung bei Beginn eines Nierenersatzverfahrens

Prozentsatz der Patient*innen mit Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) (ausgefüllte Balken), die eine Nierenersatztherapie in einem bestimmten Alter beginnen, verglichen mit Patient*innen mit einer primären nicht-CAKUT Nierenerkrankung (schraffierte Balken) im European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association registry (übersetzt nach Wuhl et al. [34])

1.1.7 Auswirkungen auf die Familie und Kosten für die Gesellschaft

In der Literatur gibt es keine Untersuchungen zu den Auswirkungen von CAKUT auf der gesellschaftlichen und der familiären Ebene. Es finden sich aber Studien, die die familiären Gegebenheiten bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz analysierten. Familien mit an hochgradig chronischer Niereninsuffizienz leidenden Kindern sind häufig in einer schwierigen finanziellen Lage [35,36]. Da in der Regel die Eltern ihr krankes Kind versorgen, können Elternteile häufig keiner bezahlten Arbeit nachgehen und die Wege zum Krankenhaus sind oft weit und teuer, was wiederum eine Anstellung erschwert. Zudem treten nicht selten Schwierigkeiten auf, finanzielle Unterstützung durch staatliche oder andere Organisationen zu erhalten [35,36]. Es kommt gehäuft zur sozialen Isolation der Eltern, alle Ressourcen werden zur Versorgung des Kindes aufgewendet, soziale Kontakte reduziert, die eigene Gesundheit und Pläne vernachlässigt, oftmals mit der Folge einer körperlichen und psychischen Erschöpfung [35,36].

1.2 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, Patient*innen mit CAKUT des KfH-Nierenzentrums für Kinder und Jugendliche in der Charité – Universitätsmedizin Berlin phäno- und genotypisch zu charakterisieren und Faktoren, die mit der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz assoziiert sind, zu ermitteln. Diesbezüglich wurde folgenden Fragen nachgegangen:

1. Gibt es Geschlechterunterschiede hinsichtlich der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz bei Patient*innen mit CAKUT?

2. Sind pränatale Auffälligkeiten der Nieren und Harnwege im Ultraschall bei Kindern mit CAKUT mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz assoziiert?
3. Haben Kinder mit CAKUT, die durch Harnwegsinfektionen auffällig wurden, ein höheres Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz gegenüber den übrigen Patient*innen?
4. Ist das Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz bei Frühgeborenen gegenüber Reifgeborenen mit CAKUT erhöht?
5. Haben Kinder mit CAKUT ein erhöhtes Risiko, vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren zu werden?
6. Wie viele Patient*innen mit CAKUT leiden an Harnwegsinfektionen?
7. Wie häufig treten bei Kindern mit CAKUT weitere Fehlbildungen auf und um welche Fehlbildungen handelt es sich hierbei?
8. Wie häufig ist eine positive Familienanamnese bei Patient*innen mit CAKUT?
9. Welche genetischen Aberrationen, die den Phänotypen zugrunde liegen, konnten bei den Patient*innen identifiziert werden und wie ist deren Häufigkeitsverteilung?

2 Methodik

Für die Erstellung dieser Doktorarbeit wurde die Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis beachtet.

Alle Patient*innen bzw. deren Erziehungsberechtigte haben der wissenschaftlichen Auswertung ihrer Daten zugestimmt.

2.1 Studienpopulation

Für diese Arbeit wurden die Akten der im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 01.09.2015 in der Ambulanz des KfH-Nierenzentrums für Kinder und Jugendliche in der Charité – Universitätsmedizin Berlin vorstellig gewordenen Patient*innen im Rahmen einer Querschnittsstudie retrospektiv ausgewertet. Der Zeitraum der Datenerfassung reichte vom 06. Mai 2015 bis zum 28. Februar 2017. Für die Analyse wurden alle Patient*innen mit bekannten CAKUT eingeschlossen. Berücksichtigt wurden auch Patient*innen mit syndromalen Erkrankungen, die neben CAKUT noch weitere angeborene Fehlbildungen hatten. Ausgeschlossen wurden hingegen Patient*innen mit dem alleinigen Befund einer Doppelniere, ohne weitere zu CAKUT zählende Fehlbildungen oder Komplikationen.

2.2 Datenauswertung

Zur Extraktion der relevanten Patientendaten wurde eine Tabelle mithilfe des Programms Microsoft Excel 365 angelegt, bei der jede Patientin und jeder Patient in eine Zeile eingetragen wurde. Der Tabellenkopf enthielt folgende Spalten: „Patient*innen-Identifikationsnummer“, „Geburtsdatum“, „Geschlecht“, „Diagnosen“, „initiale Auffälligkeiten“, „Ultraschallbefund“, „derzeitige Nierenfunktion“, „Harnwegsinfektionen“, „Nebenbefunde und -diagnosen“, „genetische Testung“ und „Familienanamnese“. Anhand dieser Gesichtspunkte wurden die Patientenakten systematisch aufgearbeitet und die relevanten Informationen in die jeweilige Spalte eingetragen. Wenn aus den Akten zu einem der ausgewerteten Aspekte keine Informationen hervorgingen, wurde dies entsprechend protokolliert.

2.2.1 Alter

Zur Errechnung des durchschnittlichen Alters der Patient*innen zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie wurde mithilfe der Geburtsdaten das Alter der Patient*innen in Monaten zum festgelegten Stichtag, dem 01.09.2015, entsprechend des letzten Tages des Einschlusszeitraums, ermittelt.

2.2.1 Diagnosen aus dem Formenkreis der CAKUT

In der Spalte „Diagnosen“ wurde sich auf diejenigen Diagnosen, die dem CAKUT-Formenkreis zuzuordnen sind, sowie andere assoziierte Erkrankungen der Nieren und Harnwege beschränkt, einschließlich aller „Zustand nach“-Diagnosen. Wenn eine Patientin oder ein Patient unter einem Syndrom litt, das mit dem Auftreten von CAKUT in Zusammenhang zu stehen scheint, wurde dieses dort aufgeführt. Zusätzlich zu den klassischen Diagnosen sind dort auch operative Maßnahmen aufgelistet worden, wie beispielsweise „Zustand nach Ureterozystoneostomie“ oder „Zustand nach Sober-Plastik“. Nicht berücksichtigt wurden hingegen Komplikationen nach Nierentransplantation. Bei der Auswertung wurde ebenso Abstand davon genommen, Phimosen und Zirkumzisionen zu evaluieren, da anhand der vorhandenen Daten nicht immer ersichtlich war, ob eine Zirkumzision aus medizinischer oder religiöser Indikation vollzogen worden war.

2.2.2 Initiale Auffälligkeiten

Bei den „initialen Auffälligkeiten“ wurde protokolliert, welche Symptome Anlass für eine Diagnostik im Hinblick auf Fehlbildungen der Nieren und Harnwege gaben. Dazu zählen zum Beispiel Auffälligkeiten in der Pränataldiagnostik, Frühgeburtlichkeit oder Harnwegsinfektionen. Außerdem sind die bei der Diagnosestellung erhobenen Hauptbefunde kurz zusammengefasst worden.

Für die Evaluation eines potentiellen Zusammenhangs zwischen pränatalen Auffälligkeiten und der Entwicklung einer Niereninsuffizienz wurden alle Patient*innen als pränatal auffällig klassifiziert, bei denen pränatal sonographisch eine Anomalie im Bereich der Nieren bzw. Harnwege und/oder ein Oligo- bzw. Anhydramnion festgestellt wurde.

2.2.3 Ultraschallbefunde

Bei der Auswertung der Ultraschallbefunde wurden ausschließlich die sonographischen Befunde der Nieren und Harnwege berücksichtigt, wobei möglichst aktuelle Befunde herangezogen wurden. Ausnahmen bilden hierbei nierentransplantierte Patient*innen, bei denen Befunde vor der Nierentransplantation gewählt wurden, wenn diese verfügbar waren.

Harntransportstörungen (HTS) wurden anhand der nachstehenden Tabelle 4 klassifiziert.

Tabelle 4: Einteilung der Harntransportstörungen (HTS). Erfüllung eines der angegebenen Kriterien genügt zur Zuordnung in den jeweiligen Grad (*modifiziert nach Beetz et al. [37]*)

Grad der HTS	Kriterien
HTS I°	Erweiterung des Nierenbeckens (>10 mm) ohne Erweiterung der Nierenkelche und/oder Erweiterung des proximalen Ureters (>2-3 mm)
HTS II°	Erweiterung der Nierenkelche, erhaltene Papillenspitzen, spitze Fornixwinkel
HTS III°	Verplumpte Kelche, das heißt abgeflachte Papillen und stumpfe Fornixwinkel und/oder verschmälertes Nierenparenchym (<10 mm)
HTS IV°	Vollständiger oder nahezu vollständiger Schwund des Nierenparenchyms, extreme Nierenbecken-Kelch-Erweiterung, „hydronephrotische Sackniere“

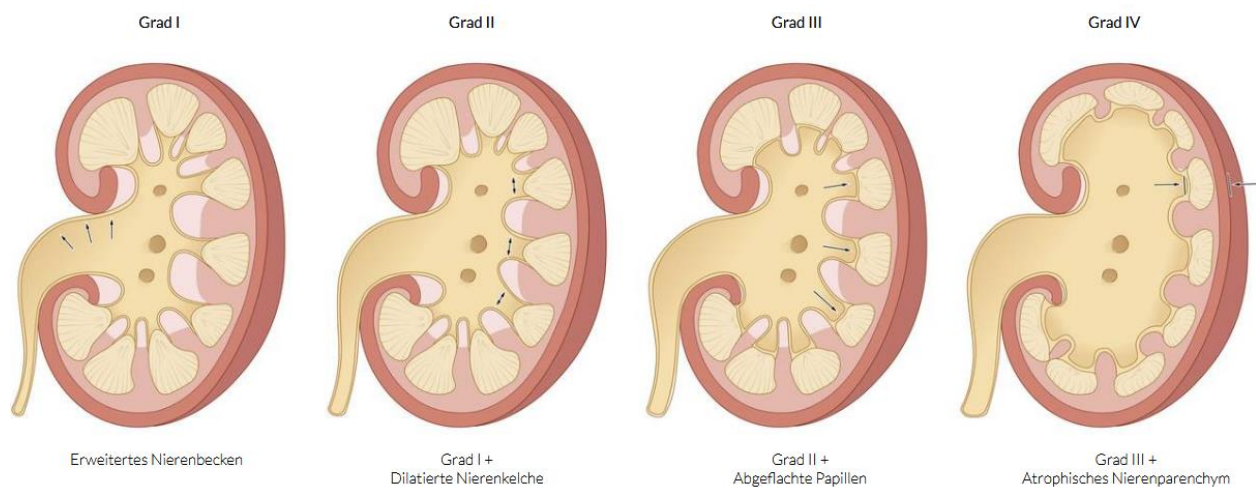


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Einteilung der Harntransportstörungen (nachgedruckt mit Genehmigung der AMBOSS GmbH [38])

Neben HTS wurden Nierenhypoplasien und -dysplasien (Veränderungen der Echogenität des Nierenparenchyms, Reduktion der kortikomedullären Differenzierung) erfasst.

Bei einseitig pathologischen Befunden wurde überprüft, ob die zweite Niere kompensatorisch hypertrophiert war bzw. ihre Größe über der 50. Perzentile lag, was in die Beurteilung der Nierenfunktion einbezogen wurde (siehe unten). Zur Größenbeurteilung ist,

soweit vorhanden, das Nierenvolumen oder ansonsten die Nierenlänge verwendet worden. Das Nierenvolumen wurde entweder über die Software des Sonographiergerätes Siemens ACUSON Antares™ oder nach der Formel $V = a \cdot b \cdot c \cdot 0,5$ (a, b, c – Länge, Breite und Höhe der Niere) berechnet.

2.2.4 Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Datenerhebung

Zur Einschätzung der Nierenfunktion wurde anhand der vorhandenen Daten überprüft, ob bei den Patient*innen bereits eine Niereninsuffizienz vorlag. War dies der Fall, ist das zum Zeitpunkt der Datenerhebung bestehende Stadium der Niereninsuffizienz registriert worden. Die Einteilung der Niereninsuffizienzstadien erfolgte anhand der GFR in fünf Stadien, wie in der folgenden Tabelle 5 dargestellt ist.

Tabelle 5: Einteilung der Niereninsuffizienzstadien
(modifiziert nach National Kidney Foundation [39])

Stadien der Niereninsuffizienz	GFR in ml/min/1,73m ²
I	≥90*
II	60 - 89
III	30 - 59
IV	15 - 29
V	<15

Legende: *Für die Einordnung ins Stadium I ist zusätzlich ein pathologischer Befund der Nieren oder Harnwege in einem bildgebenden Verfahren erforderlich.

Als pathologischer Befund der Nieren oder Harnwege in der Sonographie für die Zuordnung zum Stadium I wurde ein beidseitig pathologischer Befund gewertet oder ein einseitiger Befund, wenn die zweite Niere eine Größe unter der 50. Perzentile aufwies.

Die Ermittlung der GFR zur Einteilung der Patient*innen in die Stadien erfolgte durch Berechnung, in den meisten Fällen mithilfe der revidierten Bedside-Formel von Schwartz oder aus der Cystatin C-Konzentration, wenn eine Cystatin C-Bestimmung erfolgt war [40]. Wenn die nötigen Laborparameter zur Beurteilung der Nierenfunktion nicht vorlagen, wurde dies entsprechend kenntlich gemacht.

Die Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde auch zur Analyse von möglichen Zusammenhängen zwischen der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz und eventuell assoziierten Faktoren verwendet.

2.2.5 Harnwegsinfektionen

Es wurde die Anzahl der Harnwegsinfektionen (einmalig oder rezidivierend) und, soweit bekannt war, ob es sich um obere Harnwegsinfektionen (Pyelonephritis, Urosepsis) handelte, vermerkt.

2.2.6 Nebenbefunde und -diagnosen

In die Spalte „Nebenbefunde/-diagnosen“ wurden Symptome und Diagnosen eingetragen, die nicht die Nieren oder Harnwege betreffen, aber trotzdem relevant erscheinen. Dazu zählen beispielsweise angeborene Fehlbildungen anderer Organsysteme und Erkrankungen, die operativ therapiert werden mussten oder in Zusammenhang mit einem Syndrom stehen. Ebenso wurden hier angeborene Minoranomalien genannt, falls vorhanden. Darunter werden relativ häufige, strukturelle Alterationen ohne direkte Auswirkungen auf die Gesundheit des Betroffenen verstanden [41]. Nicht aufgeführt wurden Folgeerscheinungen der chronischen Niereninsuffizienz wie beispielsweise renale Azidose, renale Anämie, renale Hyperkaliämie, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Dystrophie und renal bedingter arterieller Hypertonus. Unbeachtet blieben außerdem allergische Erkrankungen sowie andere, für das Kindesalter sehr typische Erkrankungen und Operationen, wie beispielsweise das Seromukotympanon und die Adenotomie, die mutmaßlich keinen Bezug zu den Nieren oder Harnwegen haben.

2.2.7 Genetische Diagnostik

Zur Klärung der Ätiologie waren verschiedene genetische Untersuchungen durchgeführt worden: Chromosomenanalysen, Array-CGH, FISH, Sanger-Sequenzierung und NGS. Beim NGS wurden Exons von Genen untersucht, die bereits in Zusammenhang mit der Morphogenese und/oder mit Fehlbildungen der Niere und Harnwege gebracht wurden. Die Anzahl dieser Gene hat im Lauf der Zeit zugenommen. Die bei den zuletzt sequenzierten Proben überprüften CAKUT-Gene sind die Folgenden: Angiotensin Converting Enzyme (*ACE*), Angiotensinogen (*AGT*), Angiotensin II Receptor Type 1 (*AGTR1*), BicC Family RNA Binding Protein 1 (*BICC1*), Bone Morphogenetic Protein 4 (*BMP4*), Cell Division Cycle 5 Like (*CDC5L*), Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 1 Like (*CHD1L*), Dual Serine/Threonine And Tyrosine Protein Kinase (*DSTYK*), *EYA1*, Fanconi Anemia-Associated Polypeptide (*FANCB*), Fraser Extracellular Matrix Complex Subunit 1 (*FRAS1*), FRAS1-Related Extracellular Matrix Protein 1 (*FREM1*),

FRAS1-Related Extracellular Matrix Protein 2 (*FREM2*), GATA Binding Protein 3 (*GATA3*), *GDNF*, GLIS Family Zinc Finger 3 (*GLIS3*), *HNF1 β* , Integrin Subunit Alpha 8 (*ITGA8*), LIM homeobox 1 (*LHX1*), *PAX2*, Paired Box 8 (*PAX8*), Renin (*REN*), *RET*, *ROBO2*, Spalt Like Transcription Factor 1 (*SALL1*), Spalt Like Transcription Factor 4 (*SALL4*), *SIX1*, *SIX2*, *SIX5*, *SLIT2*, SRY-Box 17 (*SOX17*), T-Box 18 (*TBX18*), Uroplakin 2 (*UPK2*), Uroplakin 3 (*UPK3A*), Wingless-type MMTV integration site family member 4 (*WNT4*) sowie WW Domain Containing Transcription Regulator 1 (*WWTR1*). Die genetischen Analysen sowie deren Interpretation wurden durch Humangenetik-Labore getätigt (hauptsächlich Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH und Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik der Charité - Universitätsmedizin Berlin).

Die Auswahl der Patient*innen, bei denen genetische Untersuchungen durchgeführt wurden, wurde vom behandelnden Arzt getroffen, wobei diese hauptsächlich vom Schweregrad der Niereninsuffizienz, der Familienanamnese und vom Vorhandensein einer syndromalen Erkrankung beeinflusst wurde.

In einigen Fällen waren Informationen zu detektierten Mutationen und Syndromen nur in Arztbriefen erwähnt, die vollständigen genetischen Befunde lagen jedoch nicht vor. Diese Daten flossen ebenfalls in die Auswertung ein.

2.2.8 Familienanamnese

Hierfür wurden vor allem Angaben zu Nierenerkrankungen und Anomalien der Harnwege, zu anderweitigen Fehlbildungen sowie zu eventuell durchgeführten genetischen Analysen bei Familienangehörigen erfasst. Weiterhin wurden dort beispielsweise mütterlicher Alkohol- oder Nikotinkonsum während der Schwangerschaft, vorangegangene Aborte und Konsanguinität der Eltern registriert. Wenn keine relevanten Angaben zur Familienanamnese in den Patientenakten dokumentiert waren oder die Familienanamnese unauffällig war, wurde dies unter der Bezeichnung „negativ/keine Angabe“ zusammengefasst.

2.2.9 Fehlende Daten

Bei insgesamt 271 Patient*innen konnten zu mindestens einem der untersuchten Punkte in der Patientenakte keine Informationen gefunden werden (ausgenommen die beiden Punkte „Harnwegsinfektionen“ und „Familienanamnese“ aufgrund der dort in vielen Fällen nicht möglichen Differenzierung zwischen „negativ“ und „fehlender Angabe“). Dieser Wert reduziert sich auf 173 Patient*innen, wenn der Aspekt „Nebenbefunde/-diagnosen“

nicht berücksichtigt wird. Es ist davon auszugehen, dass bei einem hohen Anteil der Patient*innen, bei denen keine Informationen hierzu gefunden wurden, keine relevanten Nebenbefunde vorlagen.

2.3 Statistische Analyse

Die deskriptive Statistik zur Auswertung der erhobenen Daten wurde mittels Microsoft Excel 365 durchgeführt, wobei bei prozentualen Angaben auf eine Stelle nach dem Komma gerundet wurde. Signifikanztestungen wurden mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics 24 durchgeführt. Dazu wurde der Chi-Quadrat-Test bei nominalskalierten Daten oder der Mann-Whitney-U-Test, wenn es sich um ordinalskalierte oder nicht-normalverteilte metrisch skalierte Daten handelte, verwendet. Die Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk-Test aufgrund seiner hohen statistischen Power überprüft. Für die Altersverteilung wurde bei fehlender Normalverteilung der Median errechnet, wegen seiner Robustheit gegenüber Ausreißern. Für die multivariate Analyse wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt aufgrund der nicht erfüllten „proportional odds assumption“ in einer ordinalen logistischen Regressionsanalyse. Untersucht wurden die Auswirkungen von Frühgeburtlichkeit, Harnwegsinfektionen als initiale Auffälligkeit, pränatal auffälligen Befunden und Geschlecht (weibliches Geschlecht als Referenzkategorie) auf das Auftreten von Niereninsuffizienzstadien \geq II. P-Werte unter 0,05 wurden bei allen durchgeführten statistischen Tests als signifikant gewertet.

Bei der Analyse der Daten wurde nicht auf ein- bzw. beidseitiges Auftreten von Pathologien eingegangen. Außerdem wurde nicht zwischen gesicherten sowie Verdachtsdiagnosen und Zustand nach einer Diagnose unterschieden.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 405 Patient*innen (234 männlich, 171 weiblich) eingeschlossen. Das mediane Alter der Patient*innen lag bei sieben Jahren und vier Monaten (Minimum 0,08 Jahre; Maximum 19 Jahre). Die Altersverteilung zeigt Abbildung 6.

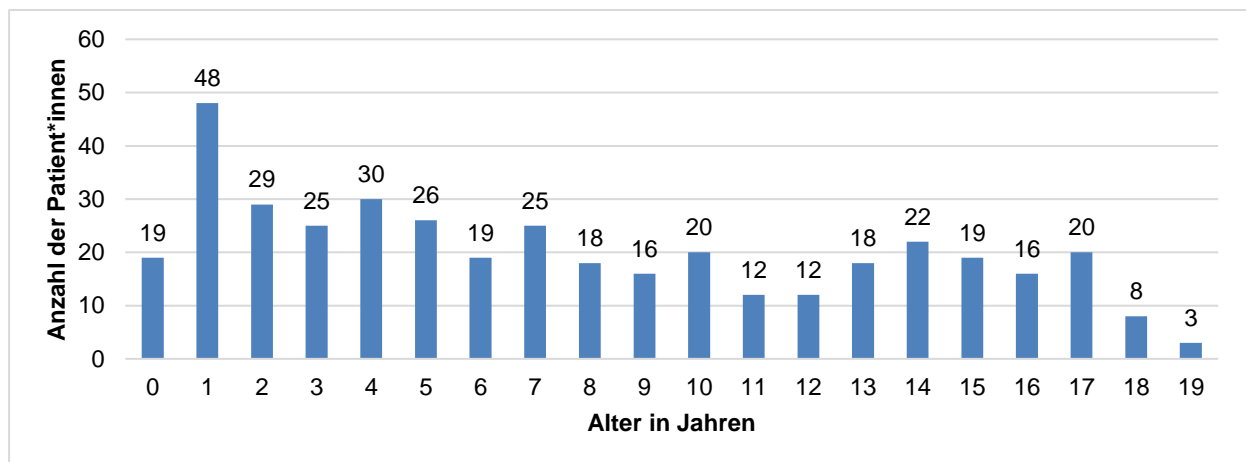


Abbildung 6: Altersverteilung der Patient*innen

3.2 Diagnosen aus dem Formenkreis der CAKUT

265 Kinder (65,4%) hatten eine ein- oder beidseitige Nierenhypoplasie/-dysplasie/-hypodysplasie. Bei 174 Patient*innen (43,0%) lag eine HTS vor. Danach folgten die Diagnosen VUR (164 Patient*innen, 40,5%), Megaureter (90 Patient*innen, 22,2%), multizystische Nierendysplasie (81 Patient*innen, 20,0%) und Urethralklappen (60 Patienten, 25,6% der Jungen). Oft lagen gleichzeitig mehrere Diagnosen vor. Eine Zusammenfassung der gestellten Diagnosen zeigt Abbildung 7.

Syndromale Erkrankungen mit CAKUT fanden sich bei 75 Patient*innen (18,5%). Folgende Syndrome konnten identifiziert bzw. als Verdachtsdiagnose gestellt werden: das *HNF1 β* -Mutationssyndrom (6 Patient*innen), das kaudale Regressionssyndrom (4 Patient*innen), das Prune-Belly-Syndrom (3 Patient*innen), das BOR-Syndrom (3 Patient*innen), das GATA3-Mutationssyndrom (3 Patient*innen), die Trisomie 21 (2 Patient*innen), das Tricho-Rhino-Phalangeale Syndrom Typ I (2 Patient*innen), die Trisomie 18, das Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom, das Kabuki-Syndrom, das Wolf-Hirschhorn-Syndrom, das Noonan-Syndrom, das Williams-Beuren-Syndrom, das Mabry-Syndrom, das Myhre-Syndrom, die VACTERL-Assoziation (vertebrale Fehlbildungen, Analtresie,

cardiale Fehlbildungen, tracheoösophageale Fistel, renale und Extremitäten-Fehlbildungen), die VACTERL-Assoziation mit Hydrozephalus, das Deletion-22q13-Syndrom und das Mikrodeletionssyndrom 1q21.1 (je 1 Patientin oder Patient). Bei 40 der 75 Patient*innen (53,3%) mit syndromalen Erkrankungen konnte das Krankheitsbild bisher keinem bekannten Syndrom zugeordnet werden.

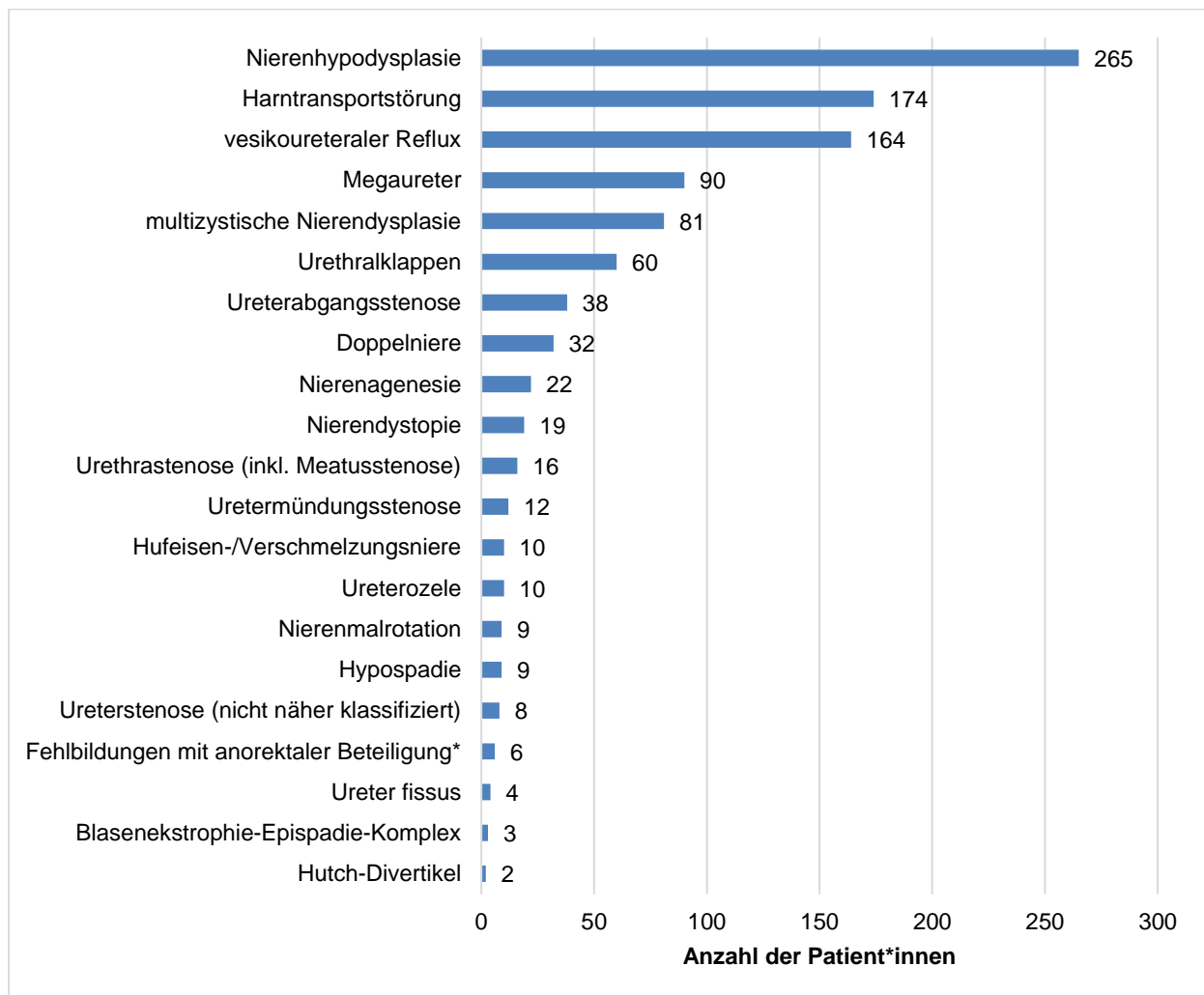


Abbildung 7: Überblick über die Verteilung der registrierten Diagnosen aus dem Formenkreis der Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT)

Anzahl der Patient*innen mit der jeweiligen Diagnose, mehrere Diagnosen pro Patient*in können vorkommen. Keine Berücksichtigung, ob die Diagnosen ein- oder beidseitig bestanden.

Legende: *kombinierte Fehlbildungen der Harnwege und des Anus/Rektums, i.d.R. mit Fistelbildung

Als häufigstes invasives therapeutisches Verfahren wurde bei 75 Patient*innen die Ureterozystoneostomie angewendet. Die Häufigkeit weiterer invasiver und endoskopischer Eingriffe zeigt Abbildung 8.

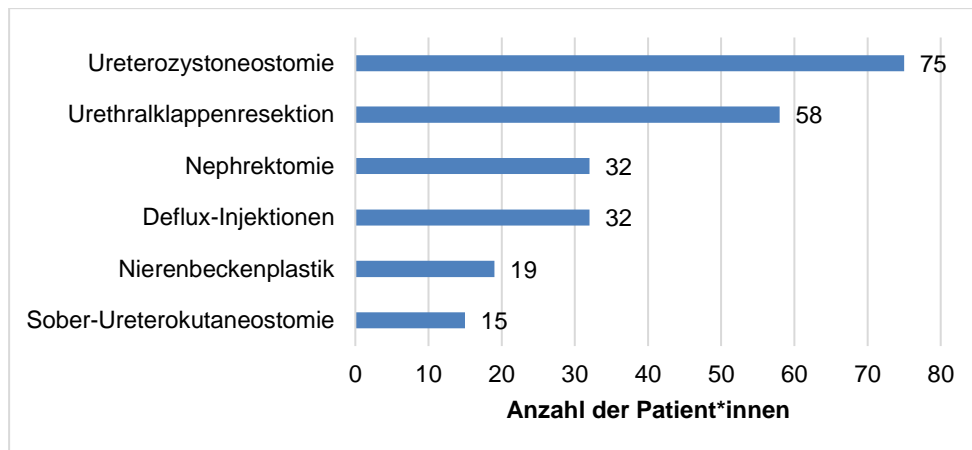


Abbildung 8: Übersicht über häufig angewandte invasive und endoskopische therapeutische Eingriffe

Anzahl der Patient*innen, bei denen der jeweilige Eingriff mindestens einmal durchgeführt wurde. Pro Patient*in konnten mehrere Verfahren angewendet werden.

3.3 Initiale Auffälligkeiten

Insgesamt wurden 189 der eingeschlossenen 405 Patient*innen (46,7%) als pränatal auffällig eingestuft aufgrund pränatal erhobener auffälliger sonographischer Befunde der Nieren und/oder der Harnwege (187 Patient*innen, 46,2%) und/oder eines pränatal diagnostizierten Oligo- oder Anhydramnion (28 Patient*innen, 6,9%). Bei 55 Patient*innen (13,6%) gaben Harnwegsinfektionen den Anlass zur Durchführung einer bildgebenden Diagnostik und damit Diagnosestellung der CAKUT. 52 Patient*innen (12,8%) waren ehemalige Frühgeborene und 11 Patient*innen (2,7%) kamen hypotroph als Reifgeborene zur Welt. Andere, weniger häufige initiale Auffälligkeiten waren zum Beispiel das Vorhandensein von Minoranomalien/Fehlbildungen eines anderen Organs (6 Patient*innen, 1,5%), Bauch- oder Flankenschmerzen (6 Patient*innen, 1,5%), Enuresis (5 Patient*innen, 1,2%) und sichtbare äußere urogenitale oder anale Missbildungen (4 Patient*innen, 1,0%). Bei 13 Patient*innen (3,2%) war dokumentiert, dass die Diagnose als Zufallsbefund gestellt wurde während einer Ultraschalluntersuchung, die aufgrund einer anderen Fragestellung durchgeführt wurde.

Bei 82 Patient*innen (20,2%) waren keine Angaben zu den initialen Auffälligkeiten vorhanden.

3.4 Ultraschallbefunde

129 Patient*innen (31,9%) hatten eine Nierenhypoplasie. Eine erhöhte Echogenität des Nierenparenchyms wurde bei 124 Patient*innen (30,6%) nachgewiesen, eine reduzierte

oder aufgehobene kortikomedulläre Differenzierung bestand bei 91 Patient*innen (22,5%) und eine reduzierte Parenchybreite bei 48 Patient*innen (11,9%).

127 Kinder (31,4%) wiesen in den aktuellen Sonographiebefunden eine HTS auf. Wie sich die Verteilung auf die verschiedenen Grade der HTS darstellte, zeigt Abbildung 9.

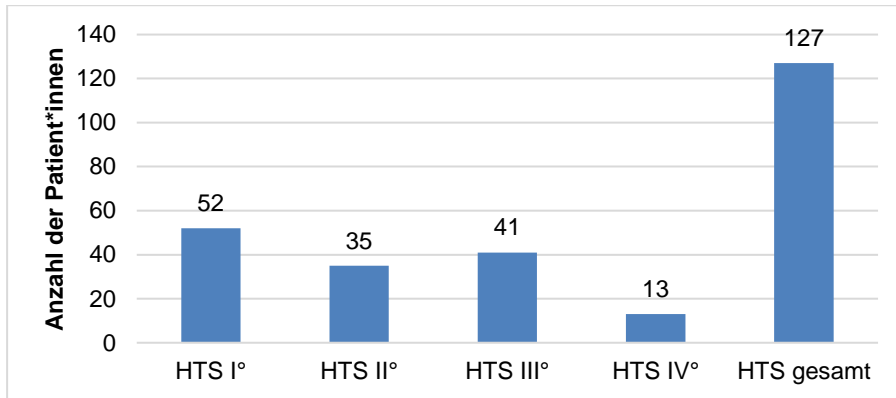


Abbildung 9: Verteilung der Grade der Harntransportstörungen (HTS)

Anzahl der Patient*innen mit einer oder beiden Nieren mit dem entsprechenden HTS-Grad, daher zwei verschiedene Grade pro Patient*in möglich.

3.5 Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Datenerhebung

177 Patient*innen (43,7%) wiesen bereits eine chronische Niereninsuffizienz auf, 155 Patient*innen (38,3%) befanden sich in einem Niereninsuffizienzstadium mit reduzierter GFR (Stadium II-V). Eine Übersicht über die Verteilung auf die einzelnen Niereninsuffizienzstadien liefert Abbildung 10. Von den Patient*innen im Stadium V waren 20 nierentransplantiert worden. Abbildung 11 zeigt die Nierenfunktion in verschiedenen Altersgruppen.

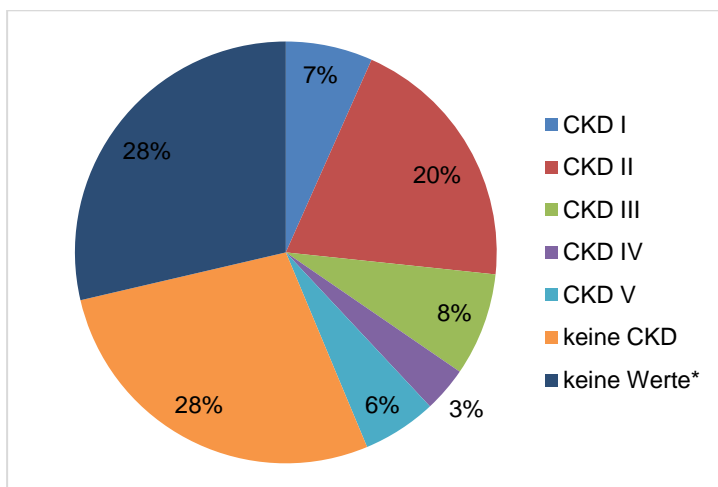


Abbildung 10: Verteilung der Niereninsuffizienzstadien

Legende: *keine Laborwerte zur Beurteilung der Nierenfunktion vorliegend, CKD – chronische Niereninsuffizienz

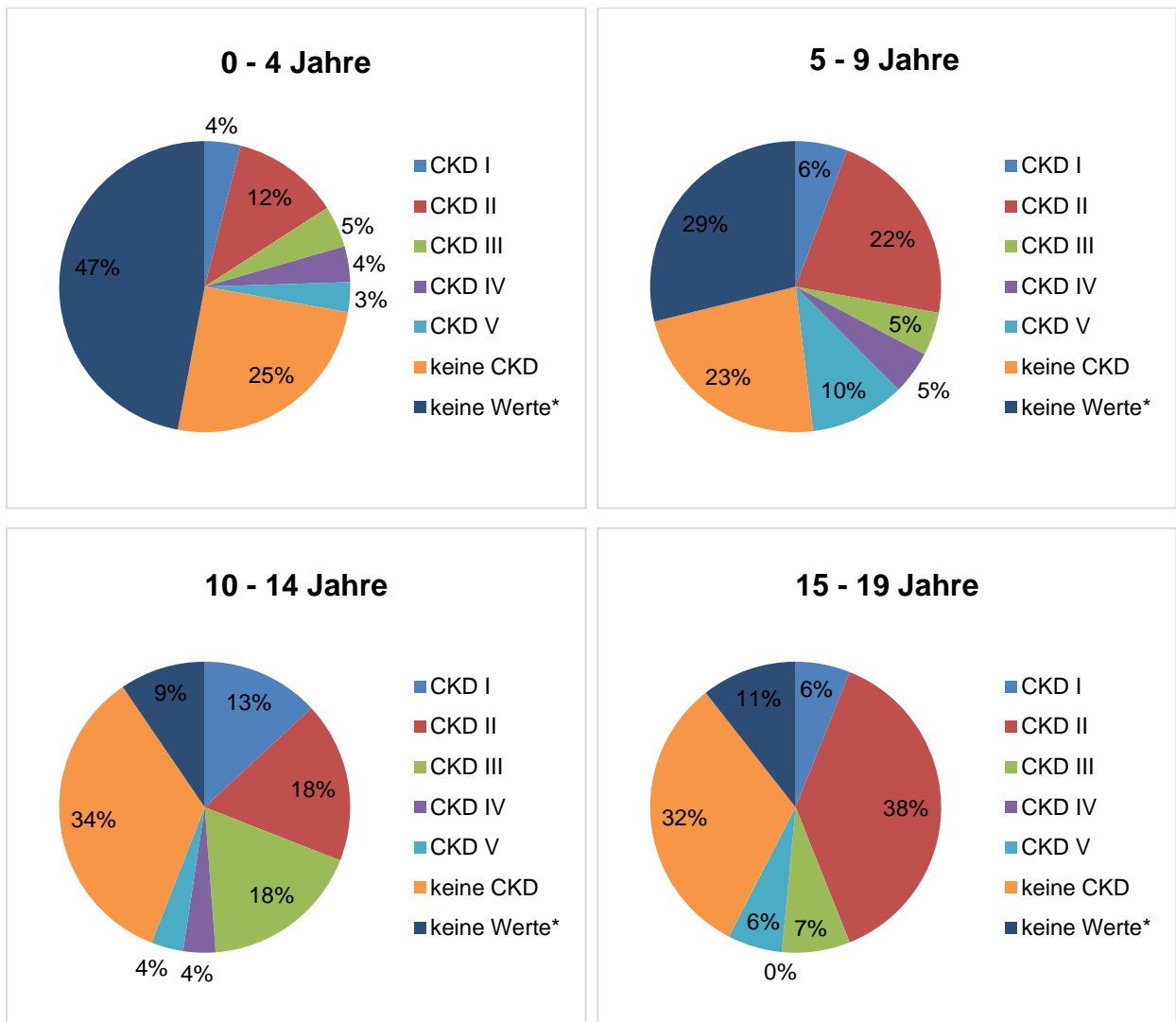


Abbildung 11: Verteilung der Niereninsuffizienzstadien pro Altersgruppe

Legende: *keine Laborwerte zur Beurteilung der Nierenfunktion vorliegend, CKD – chronische Niereninsuffizienz

3.6 Mit der Entwicklung einer Niereninsuffizienz assoziierte Faktoren

3.6.1 Zusammenhang zwischen Geschlecht und Nierenfunktion

116 der insgesamt 234 Jungen (49,6%) waren chronisch niereninsuffizient. 56 Jungen (23,9%) waren nicht niereninsuffizient und bei 62 Jungen (26,5%) lagen keine Laborwerte zur Ermittlung der Nierenfunktion vor. Von den insgesamt 171 Mädchen waren 61 (35,7%) chronisch niereninsuffizient. Der Anteil der nicht niereninsuffizienten Mädchen lag bei 56 (32,7%) und bei 54 Mädchen (31,6%) lagen keine Laborwerte zur Ermittlung der Nierenfunktion vor. In Abbildung 12 ist die Verteilung der Niereninsuffizienzstadien geschlechterabhängig dargestellt. Es zeigte sich, dass die Niereninsuffizienzstadien bei den Jungen statistisch signifikant höher waren (medianes Niereninsuffizienzstadium II

gegenüber Stadium I, $p=0,004$). Diese Geschlechterdifferenz konnte auch bei einer separaten Analyse der Patient*innen mit Syndrom-assoziierten CAKUT ($p=0,011$) und Patient*innen mit isolierten CAKUT ($p=0,002$) beobachtet werden.

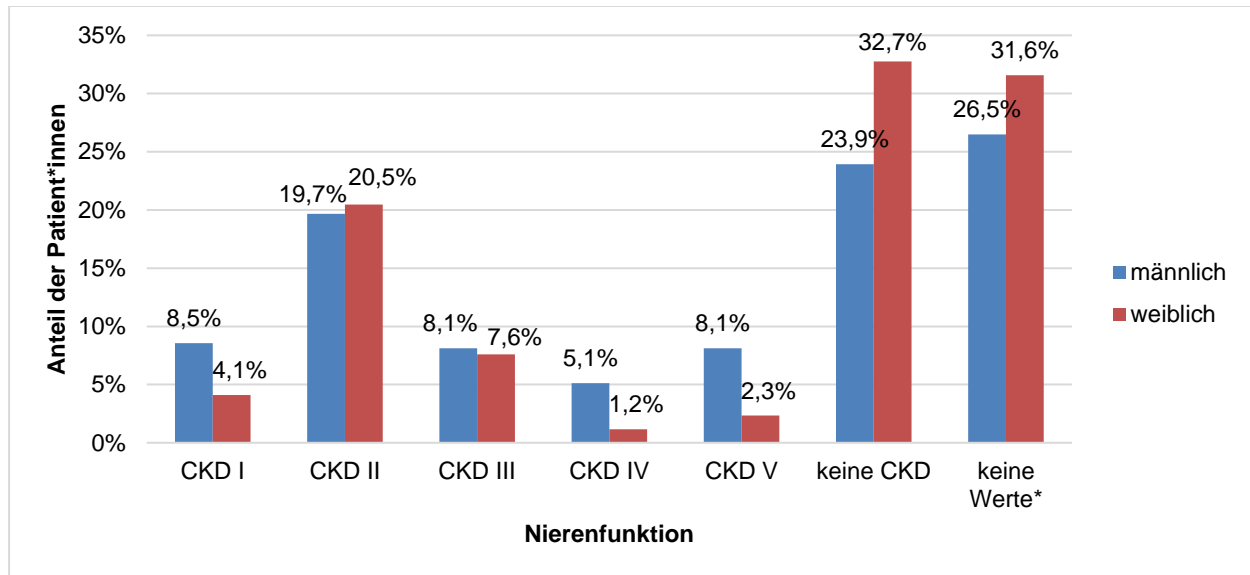


Abbildung 12: Vergleich der Nierenfunktion in Abhängigkeit vom Geschlecht

Legende: *keine Laborwerte zur Beurteilung der Nierenfunktion vorliegend, CKD – chronische Niereninsuffizienz

3.6.2 Zusammenhang zwischen pränatal auffälligen Sonographiebefunden und Nierenfunktion

Von den 189 Patient*innen (46,7%), bei denen bereits pränatal sonographisch Auffälligkeiten im Bereich der Nieren und/oder Harnwege bzw. ein Oligo- oder Anhydramnion detektiert wurden, waren zum Untersuchungszeitpunkt 86 Patient*innen (45,5%) niereninsuffizient. Nicht niereninsuffizient waren in dieser Gruppe 46 Patient*innen (24,3%), bei den restlichen 57 Patient*innen (30,2%) lagen keine Laborwerte zur Ermittlung der Nierenfunktion vor. Der Anteil der niereninsuffizienten Kinder in der Gruppe der Patient*innen ohne dokumentierte auffällige pränatale Sonographiebefunde der Nieren und/oder Harnwege betrug 91 von 216 Patient*innen (42,1%). 66 Patient*innen (30,6%) hatten keine Niereninsuffizienz, bei den übrigen 59 Patient*innen (27,3%) lagen keine Laborwerte zur Ermittlung der Nierenfunktion vor. Die Verteilung der Nierenfunktion in beiden Patientengruppen stellt Abbildung 13 gegenüber.

Zwischen den Niereninsuffizienzstadien und dem Vorhandensein auffälliger pränataler Untersuchungsbefunde der Nieren und/oder Harnwege zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Kinder mit auffälligen pränatalen Sonographiebefunden der

Nieren und/oder Harnwege wiesen aber signifikant häufiger ein Niereninsuffizienzstadium IV und V auf (18,9% gegenüber 7,6% der Patient*innen mit bekannter Nierenfunktion, $p=0,004$). Die Kinder mit bekannten pränatalen Auffälligkeiten waren statistisch signifikant jünger ($p<0,001$, Median 6 Jahre und 10,5 Monate bzw. 11 Jahre und 2 Monate). Die Geschlechterverteilung zwischen den beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant.

In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit isolierten CAKUT, separat analysiert, konnte die signifikante Assoziation zwischen dem Vorhandensein pränatal auffälliger Befunde und dem Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium IV und V ebenso festgestellt werden ($p=0,002$). Bei den Patient*innen mit Syndrom-assoziierten CAKUT zeigte sich hingegen kein signifikanter Zusammenhang.

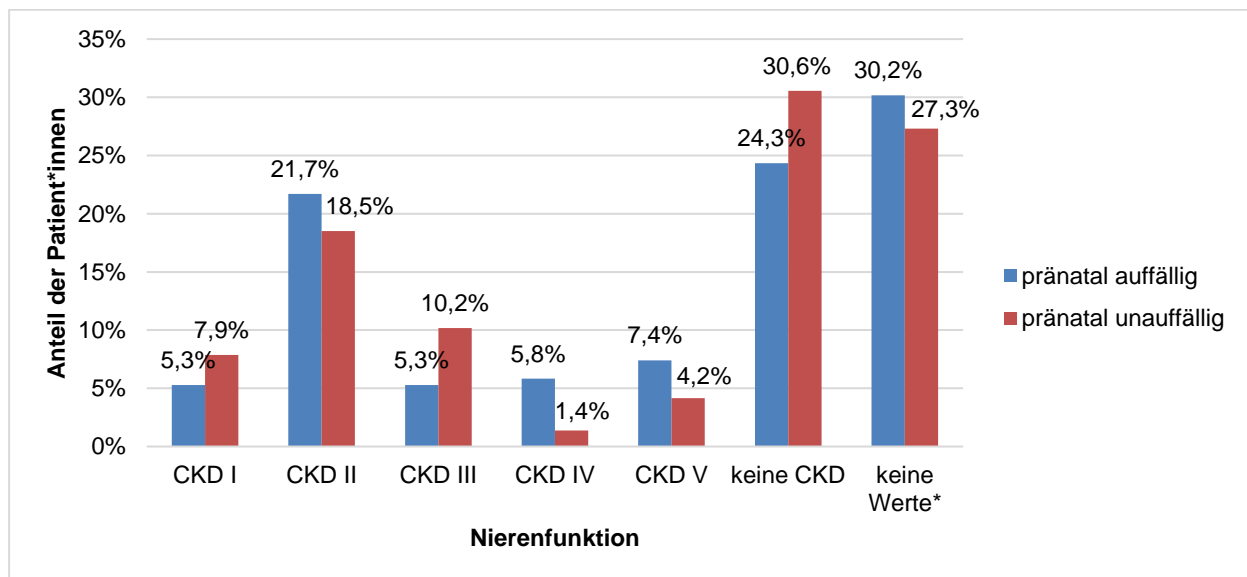


Abbildung 13: Vergleich der Nierenfunktion in Abhängigkeit vom Vorhandensein auffälliger pränataler Befunde der Nieren und/oder Harnwege bzw. einem Oligo-/Anhydramnion
 Legende: *keine Laborwerte zur Beurteilung der Nierenfunktion vorliegend, CKD – chronische Niereninsuffizienz

3.6.3 Zusammenhang zwischen Harnwegsinfektionen als initiale Auffälligkeit und Nierenfunktion

Von den 55 Patient*innen (13,6%), bei denen CAKUT im Rahmen von Harnwegsinfektionen diagnostiziert wurden, waren 14 (25,5%) niereninsuffizient. 24 Patient*innen (43,6%) waren nicht niereninsuffizient, bei 17 Kindern (30,9%) lagen keine Laborwerte vor. Der Anteil der niereninsuffizienten Patient*innen in der Gruppe der Kinder, bei denen nicht dokumentiert war, dass Harnwegsinfektionen die initiale Auffälligkeit waren, betrug 163 von 350 (46,6%). Nicht niereninsuffizient waren 88

Patient*innen (25,1%), bei 99 Kindern (28,3%) lagen keine Laborwerte vor. In Abbildung 14 ist die Verteilung der Niereninsuffizienzstadien in beiden Gruppen verglichen.

Patient*innen mit Harnwegsinfektionen als initiale Auffälligkeit und Auslöser der CAKUT-Diagnosestellung wiesen statistisch signifikant niedrigere Niereninsuffizienzstadien gegenüber den übrigen Patient*innen auf (medianes Niereninsuffizienzstadium 0, entsprechend keiner Niereninsuffizienz, gegenüber Stadium II, $p=0,006$). Bezüglich der Alters- und der Geschlechterverteilung bestand kein signifikanter Unterschied.

Bei der getrennten Analyse von Patient*innen mit isolierten CAKUT waren die Niereninsuffizienzstadien ebenfalls signifikant niedriger, wenn Harnwegsinfektionen die initiale Auffälligkeit darstellten ($p=0,014$). Bei Patient*innen mit Syndrom-assoziierten CAKUT konnte wiederum kein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden.

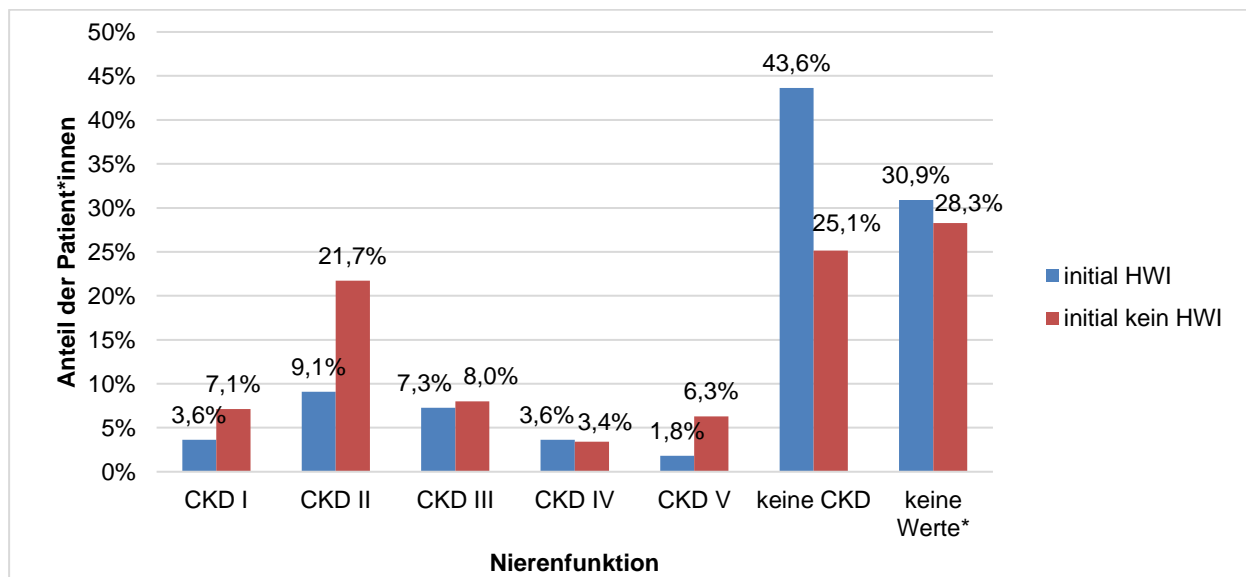


Abbildung 14: Vergleich der Nierenfunktion zwischen den Patient*innen mit Harnwegsinfektionen als initiale Auffälligkeit und den übrigen Patient*innen

Legende: *keine Laborwerte zur Beurteilung der Nierenfunktion vorliegend, CKD – chronische Niereninsuffizienz, HWI – Harnwegsinfektion

3.6.4 Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und Nierenfunktion

52 Patient*innen (12,8%) waren ehemalige Frühgeborene, 36 (69,2%) dieser Patient*innen waren bereits niereninsuffizient. 11 (21,2%) der frühgeborenen Kinder waren nicht niereninsuffizient, bei den restlichen 5 (9,6%) lagen keine Laborwerte zur Ermittlung der Nierenfunktion vor. Von den 353 Patient*innen (87,2%), bei denen keine Frühgeburtlichkeit bekannt war, waren 141 (39,9%) niereninsuffizient. 101 Patient*innen (28,6%) waren nicht niereninsuffizient, bei 111 Kindern (31,4%) lagen keine Laborwerte vor. In Abbildung

15 ist die Aufteilung auf die Niereninsuffizienzstadien in Abhängigkeit von bekannter Frühgeburtlichkeit dargestellt.

Ehemals frühgeborene Kinder wiesen statistisch signifikant höhere Niereninsuffizienzstadien gegenüber den restlichen Patient*innen auf (medianes Niereninsuffizienzstadium II gegenüber Stadium I, $p < 0,001$). Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant in ihrer Altersverteilung ($p = 0,032$, medianes Alter 6 Jahre und 10 Monate bei den ehemals Frühgeborenen gegenüber 9 Jahren und 9 Monaten bei den übrigen Patient*innen). Außerdem war in der Gruppe der Frühgeborenen der Anteil der Jungen mit 74,5% statistisch signifikant größer als in der Gruppe der übrigen Patient*innen mit einem Jungenanteil von 56,6% ($p = 0,022$).

Bei den Patient*innen mit isolierten CAKUT konnte gleichfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und den Niereninsuffizienzstadien bestätigt werden ($p = 0,008$), jedoch nicht bei den Patient*innen mit Syndrom-assoziierten CAKUT.

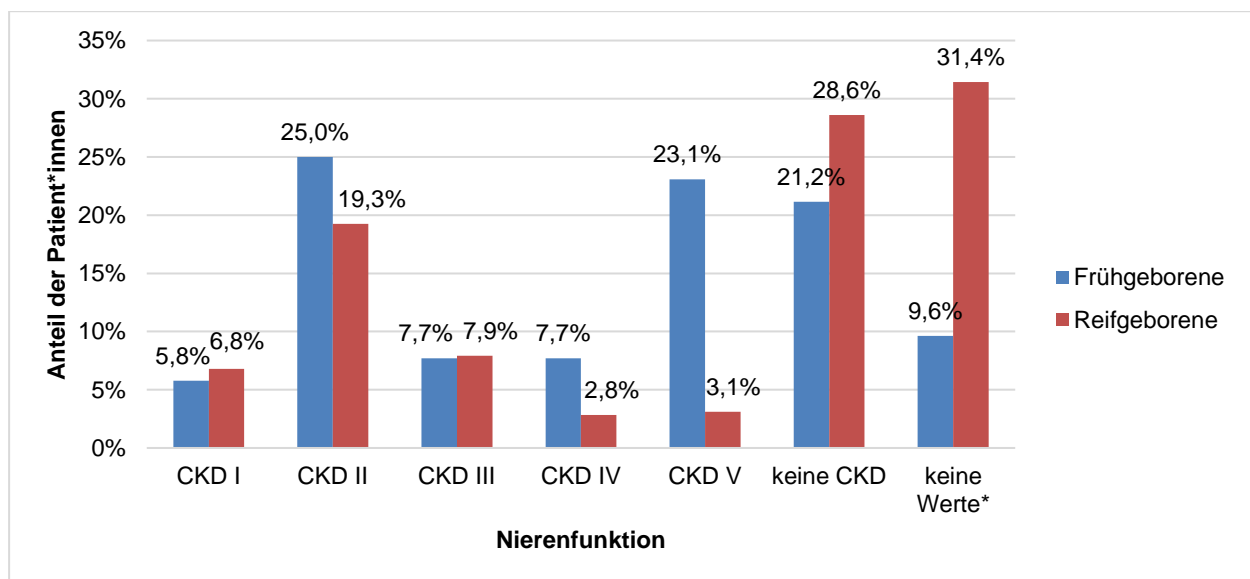


Abbildung 15: Vergleich der Nierenfunktion zwischen den ehemals frühgeborenen Patient*innen und den Patient*innen ohne dokumentierte Frühgeburtlichkeit

Legende: *keine Laborwerte zur Beurteilung der Nierenfunktion vorliegend, CKD – chronische Niereninsuffizienz

3.6.5 Multivariate Analyse der mit der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz assoziierten Faktoren

Eine binäre logistische Regressionsanalyse zum Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz mit einem Stadium \geq II ergab, dass das Modell als Ganzes ($p = 0,006$), als auch die Koeffizienten der Variablen Frühgeburtlichkeit ($p = 0,033$) und Harnwegsinfektion als erste Auffälligkeit ($p = 0,043$) signifikant waren (siehe Tabelle 6). Die Wahrscheinlichkeit

des Auftretens einer Niereninsuffizienz im Stadium II oder höher war im Falle von Frühgeburtlichkeit um das 2,2-fache erhöht. Wenn eine Harnwegsinfektion die erste Auffälligkeit war, war die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Niereninsuffizienz mit einem Stadium \geq II 2,2-mal geringer. Die Variablen pränatal auffälliger Befund und Geschlecht waren nicht signifikant.

Tabelle 6: Binäre logistische Regressionsanalyse von Faktoren, die mit der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz assoziiert sind

Variable	OR	95% KI	P-Wert
Frühgeburtlichkeit	2.153	1.065-4.354	0.033
Harnwegsinfektion als erste Auffälligkeit	0.448	0.206-0.975	0.043
Geschlecht (Referenz: weiblich)	1.285	0.792-2.085	0.311
Pränatal auffällige Befunde	1.060	0.630-1.781	0.827

Legende: OR – Odds Ratio, KI – Konfidenzintervall

3.7 Harnwegsinfektionen

Bei 215 Patient*innen (53,1%) war dokumentiert, dass mindestens eine Harnwegsinfektion aufgetreten war. Uroseptitiden wurden bei 25 Patient*innen (6,2%) erwähnt.

3.8 Nebenbefunde und -diagnosen

Bei den Nebenbefunden und -diagnosen stand das persistierende Foramen ovale mit 28 betroffenen Patient*innen (6,9%) an erster Stelle. Danach folgten Hodenhochstand (22 Patienten, 9,4% der Jungen), persistierender Ductus arteriosus (20 Patient*innen, 4,9%) und das Vorhandensein multipler Minoranomalien, wie zum Beispiel Epikanthus, Hypertelorismus, Vierfingerfurche, Makroglossie, Klinodaktylie etc. (18 Patient*innen, 4,4%). Angeborene strukturelle kardiovaskuläre Anomalien waren bei insgesamt 57 Patient*innen (14,1%) bekannt. Weitere Nebenbefunde und -diagnosen sowie deren Häufigkeitsverteilung sind der Abbildung 16 zu entnehmen.

Bei 227 Patient*innen (56,0%) fanden sich keine Angaben zu Nebenbefunden oder -diagnosen in den Akten.

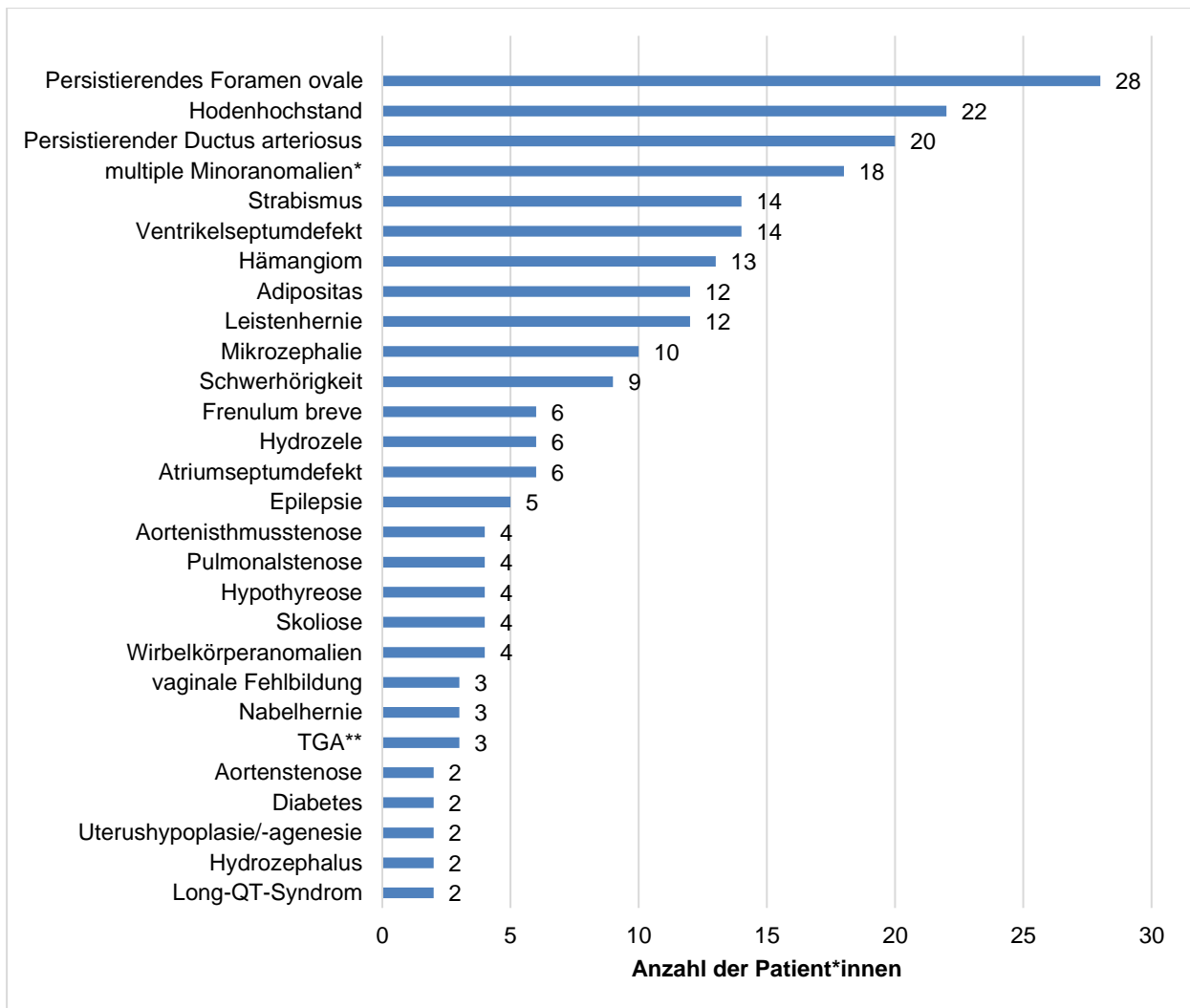


Abbildung 16: Auswahl an registrierten Nebenbefunden und -diagnosen sowie die Häufigkeit ihres Auftretens

Mehrfachnennungen pro Patient*in möglich. „Zustand nach“-Nennungen wurden eingeschlossen.
 Legende: *z.B. Epikanthus, Hypertelorismus, Vierfingerfurche, Makroglossie, Klinodaktylie etc., **Transposition der großen Arterien

3.9 Familienanamnese

Bei 291 Patient*innen war die Familienanamnese unauffällig oder es fanden sich keine Angaben dazu. Eine positive Familienanamnese bezüglich CAKUT war bei 31 Patient*innen (7,7%) bekannt. Davon handelte es sich bei fünf Patient*innen um Doppelnieren, die für die vorliegende Studie kein Einschlusskriterium bildeten. Rezidivierende Harnwegsinfektionen oder Pyelonephritiden bei Familienmitgliedern waren bei sechs Patient*innen dokumentiert. Mütterlicher Nikotinabusus in der Schwangerschaft war bei acht Patient*innen bekannt, Alkohol- oder anderweitiger Drogenabusus bei je einer Patientin oder einem Patienten. Bei fünf Patient*innen war eine Konsanguinität der Eltern dokumentiert.

3.10 Genetische Diagnostik

Bei 66 Patient*innen (16,3%) war eine genetische Untersuchung erfolgt. Die Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt.

3.10.1 Zytogenetische Untersuchungen

Zwölf Patient*innen wiesen pathologische zytogenetische Befunde auf, die wahrscheinlich oder möglicherweise die genetische Ursache für die jeweiligen CAKUT sind. Mittels Chromosomenanalysen wurden eine Translokations-Trisomie 21, eine freie Trisomie 21 und eine Trisomie 18 detektiert. Zwei weitere Kinder wiesen balancierte Translokationen auf. Bei einem der beiden Kinder erfolgte zusätzlich die Diagnosestellung eines BOR-Syndroms, ein entsprechender Genetik-Befund war nicht vorhanden. In einem weiteren Fall lag eine Chromosomenanomalie mit einer Verlängerung am p-Arm von Chromosom 13 ohne klinische Bedeutung vor. Bei insgesamt 16 Patient*innen wurde eine Chromosomenanalyse, zum Teil bereits pränatal, durchgeführt, die einen unauffälligen Befund ergab.

Eine mithilfe einer Array-CGH identifizierte unbalancierte Translokation zwischen Chromosom 10 und 16 (Arr[hg19] 10q26.13-q26.3(127,402,538-135,427,143)x1 und 16q23.2-q24.3(79,941,571-90,155,062)x3) wurde in einem Fall als Ursache für das klinische Bild angesehen. Bei einer weiteren Patientin wurde aufgrund der Detektion einer Mikrodeletion auf Chromosom 8 (Arr 8q13.2q13.3 (70.062.424-72.691.550)x1), die unter anderem das Gen *EYA1* umfasst, der Verdacht auf ein BOR-Syndrom gestellt und daher die Deletion als vermutlich krankheitsursächlich angesehen. Als potentielle Ursache für die Klinik eines anderen Patienten wurde eine Mikrodeletion auf Chromosom 15 (Arr 15q13.2 bis 15q13.3) eingestuft. Mit einer unklaren klinischen Relevanz wurde in einem Fall eine Duplikation auf Chromosom 22 (Arr 22q13.31) und in einem anderen Fall drei Duplikationen auf den Chromosomen 1 und 2 (Arr 1q43(238.916.739-239.236.252)x3, 1q43(240.263.353-240.621.644)x3, 2p14(64.651.967-64.694.125)x3) bewertet. Vermutlich ohne Krankheitsrelevanz ist die bei einem Patienten detektierte Duplikation auf Chromosom 5 (Arr 5q14.3). Bei zwei Patient*innen erbrachte eine Array-CGH unauffällige Ergebnisse. Ein DiGeorge-Syndrom konnte bei zwei weiteren Patient*innen ausgeschlossen werden.

Mittels einer FISH-Untersuchung konnte bei einem Patienten eine Deletion auf Chromosom 4 (4p16.1) und damit ein Wolf-Hirschhorn-Syndrom nachgewiesen werden.

Bei drei Patient*innen mit einem Mikrodeletionssyndrom 22q13, einem Mikrodeletionsyndrom 1q21.1 bzw. einem Williams-Beuren-Syndrom waren die Genetikbefunde nicht vorhanden. Die drei Syndrome bedingen gemäß den Ergebnissen der Literaturrecherche vermutlich auch die Fehlbildungen der Nieren und Harnwege der drei betroffenen Patient*innen [42–47].

Eine Übersicht über die im ausgewerteten Patientengut mithilfe zytogenetischer Methoden identifizierte Chromosomenaberrationen und den Phänotyp der jeweiligen Patient*innen gibt Tabelle 7.

Tabelle 7: Zytogenetisch detektierte Chromosomenaberrationen inklusive der jeweiligen Phänotypen und der Beurteilung durch das durchführende Genetiklabor oder durch eigenständige Literaturrecherche

Chromosom	Art der Aberration	Locus	renaler Phänotyp	extrarenale Auffälligkeiten	Beurteilung
1	Deletion	1q21.1*	Nierenhypodysplasie li., VUR II° bds.	Mikrodeletionssyndrom 1q21.1, Adipositas, keine weiteren Angaben	in der Literatur sind bereits einige Patient*innen mit Mikrodeletionen in diesem Bereich beschrieben, die ebenfalls Fehlbildungen der Nieren und Harnwege aufwiesen [42,43] → Mikrodeletion vermutlich für renalen Phänotyp der Patientin ursächlich
1 und 2	drei Duplikationen	Arr 1q43(238.916.739-239.236.252)x3, 1q43(240.263.353-240.621.644)x3, 2p14(64.651.967-64.694.125)x3	hypodysplastische Nieren bds.	syndromale Erkrankung mit u.a. Muskelschwäche, Leukenzephalopathie, Hypopituitarismus, Hypothyreose, cerebralen Krampfanfällen, Skoliose, pulmonaler Partialinsuffizienz mit intermittierender Maskenbeatmung seit 2008, Tibia valga li. trotz Z.n. Umstellungsosteotomie bei Morbus Blount, partielle Syndaktylie II und III, Füße schmal und spitz zulaufend, beim Laufen außenrotierte Füße, Watschelgang, Mikrophthalmie, leichte Ptosis bds., inkonstanter Strabismus convergens, kleine Nase, Nasenwurzel etwas vorspringend	die Duplikationen betreffen partiell folgende Gene: <i>RGS7</i> , <i>PLD5</i> und <i>AFTPH</i> , ähnliche Fälle in keiner Datenbank bisher beschrieben → klinische Relevanz daher unklar; aufgrund des Vererbungsmusters (eine Duplikation maternal, die anderen beiden paternal vererbt) bei gesunden Eltern keine abschließende Beurteilung möglich
4	Deletion	4p16.1	Wolf-Hirschhorn-Syndrom mit u.a. zystischer Nierenhypodysplasie bds.	Wolf-Hirschhorn-Syndrom mit u.a. globaler Entwicklungsverzögerung, Mikrozephalie, Hypertelorismus mit breiter Nasenwurzel, Retrognathie sowie relativ großen und tiefsitzenden Ohren, Gedeihstörung, Z.n. Leistenhernie	durch die Deletion Bestätigung des Wolf-Hirschhorn-Syndroms, bei ca. einem Drittel der Patient*innen mit einem Wolf-Hirschhorn-Syndrom wurden Fehlbildungen im Bereich des Harntrakts berichtet, darunter auch zystische Nierendysplasien und -hypoplasien [48] → genetischer Befund wahrscheinlich ursächlich für den renalen Phänotyp des Patienten
5	Duplikation	Arr 5q14.3	Nierenhypodysplasie bds., Z.n. HTS und Megaureter li.	PDA mit winzigem Restfluss, Gedeihstörung	in diesem Bereich bekanntes Gen <i>PTP4a1pa</i> , aber keine bekannte assoziierte Krankheit und keine bekannten Polymorphismen in diesem Bereich vorhanden → vermutlich ohne Krankheitsrelevanz

Chromosom	Art der Aberration	Locus	renaler Phänotyp	extrarenale Auffälligkeiten	Beurteilung
7	Deletion	Befund nicht vorliegend	Nierenagenesie li., Z.n. VUR	Williams-Beuren-Syndrom mit u.a. supralvalvulärer Aortenstenose und mentaler Retardierung, Refluxösophagitis	in der Literatur wird von einer deutlich erhöhten Prävalenz von Fehlbildungen der Nieren und Harnwege bei Patient*innen mit einem Williams-Beuren-Syndrom berichtet [44–46] → Mikrodeletion vermutlich für renalen Phänotyp der Patientin ursächlich
8	Deletion	Arr 8q13.2q13.3 (70.062.424-72.691.550)x1	Nierenhypodysplasie re., Nierenhypoplasie li.	V.a. BOR-Syndrom: V.a. Hörstörung, faciale Dismorphie mit Ohranhängsel re. und derb-knotige Hautveränderung im Mittelgesicht, Mikrozephalie	die Deletion umfasst 6 bekannte Gene: <i>SULF1</i> , <i>SLCO5A1</i> , <i>PRDM14</i> , <i>NCOA2</i> , <i>TRAM</i> und <i>EYA1</i> ; Mutationen im <i>EYA1</i> -Gen sind u.a. mit dem BOR-Syndrom assoziiert → klinischer Befund sehr wahrscheinlich durch die Mikrodeletion erklärbar
10 und 16	unbalancierte Translokation	Arr[hg19] chr10q26.13-q26.3(127,402,538-135,427,143)x1 und chr16q23.2-q24.3(79,941,571-90,155,062)x3	VUR bds. (li. II°-III°, re. II°), HTS bds.	PFO, PDA, leichte Minoranomalien wie Brachycephalus, vorgewölbte Stirn, hoch angesetzte 3. Zehe bds., zentrale Sehstörung mit u.a. Strabismus convergens, kombinierte umschriebene Entwicklungsstörung	als Ursache des klinischen Bildes der Patientin anzusehen (in Fachliteratur beschriebenes Mikrodeletionssyndrom 10q26; Duplikationen im entsprechenden Bereich des Chromosoms 16 betrifft 74 Gene mit OMIM Referenzen, von denen 21 Gene in Zusammenhang mit Krankheiten beschrieben sind)
15	Deletion	Arr 15q13.2 bis 15q13.3	Hufeisenniere	Stuhlinkontinenz, kombinierte umschriebene Entwicklungsstörung, Verhaltensstörungen mit motorischer Unruhe	die bei dieser Deletion auftretenden Syndrome sind sehr heterogen, sodass die Deletion Ursache für das klinische Bild des Patienten sein könnte, was jedoch noch durch die genetische Untersuchung der Eltern verifiziert werden sollte (genetische Untersuchung der Eltern erfolgt, aber Befund nicht vorliegend)
18	Trisomie	–	zystische Nierendysplasie bds., VUR li. IV°-V° und Z.n. VUR III° re., Z.n. Urethralklappen	Trisomie 18 mit u.a. obstruktivem Schlafapnoesyndrom bei Mikrognathie, weiteren Minoranomalien wie u.a. Syndaktylie, Hepatopathie, Z.n. Herniotomie li. und Orchidopexie bds. bei Hodenhochstand bds.	Nierenfehlbildungen treten häufig auf bei Patient*innen mit einer Trisomie 18, jedoch in erster Linie als Hufeisennieren, Hydronephrosen und zystische Nierendysplasien sind deutlich seltener beschrieben [49–51] → vermutlich sind die Fehlbildungen der Nieren und Harnwege bei diesem Patienten dennoch durch die Trisomie bedingt

Chromosom	Art der Aberration	Locus	renaler Phänotyp	extrarenale Auffälligkeiten	Beurteilung
21	freie Trisomie	–	Nierendysplasie bds., Z.n. Urethralklappen mit HTS bds. und Megaureteren bds.	Down-Syndrom mit u.a. Z.n. subaortalem VSD, Z.n. passagerer pulmonaler Hypertonie, muskulärer Hypotonie und diversen Minoranomalien: geschrägte Lidachsenstellung, Epikanthus, Brushfield-Spots, tiefliegende Nasenwurzel, Makroglossie, abgewinkelte tiefsitzende Ohren, Vierfingerfurche, plumpe Hände, angedeutete Sandalenfurche	Fehlbildungen der Nieren und Harnwege treten gehäuft im Zusammenhang mit einer Trisomie 21 auf [52–54] → genetischer Befund wahrscheinlich ursächlich für den renalen Phänotyp des Patienten
21 und ?	Translokations-Trisomie	Befund nicht vorliegend	Nierenhypodysplasie bds., HTS bds., VUR IV°-V° bds., V.a. Uretermündungsstenosen bds., neurogene Blasenentleerungsstörung, Megaureter bds.	Down-Syndrom mit u.a. Z.n. PFO, ASD, Arteria lusoria, Hüftreifungsverzögerung li., diversen Minoranomalien: Epikanthus medialis, geschrägte Lidachsen, weiter Mamillenabstand, Glockenthorax, Makroglossie, kurzer Hals, kurze Oberarme/-schenkel, Vierfingerfurche bds., Sandalenlücke bds., Mikrozephalie, muskuläre Hypotonie, V.a. Schallleitungsschwerhörigkeit, globale Entwicklungsverzögerung, Hyperopie, Pendelnystagmus, Strabismus convergens, Hypothyreose	Fehlbildungen der Nieren und Harnwege treten gehäuft im Zusammenhang mit einer Trisomie 21 auf [52–54] → genetischer Befund wahrscheinlich ursächlich für den renalen Phänotyp der Patientin
22	Deletion	22q13*	Nierenhypodysplasie re., Z.n. VUR bds. (re. IV°, li. II°), Malrotation der li. Niere, Doppelanlage li. Nierenarterie	22q13-Deletionssyndrom mit u.a. Hypoplasie der Vena cava inferior rechtsseitig, akzessorischer Vena cava inferior linksseitig, Aortenklappeninsuffizienz II° bei trikuspidaler Klappe, psychomotorischer Entwicklungsretardierung, Lymphödem im Bereich des re. Fußrückens, Adipositas	im Rahmen eines Mikrodeletionssyndroms 22q13 wird das Auftreten von Fehlbildungen der Nieren und Harnwege in über 25% der Fälle berichtet [47] → renaler Phänotyp wahrscheinlich durch die Mikrodeletion bedingt

Chromosom	Art der Aberration	Locus	renaler Phänotyp	extrarenale Auffälligkeiten	Beurteilung
22	Duplikation	Arr 22q13.31	VUR in beide Anlagen einer dysplastischen Verschmelzungsniere li. mit dystop gekreuzten Ureteren und HTS beider Anlagen, Megaureter, neurogene Blasenentleerungsstörung	syndromale Erkrankung; VACTERL-Assoziation mit u.a. Z.n. ASD; Rest-mitralinsuffizienz bei Z.n. Mitralklappenraffung, geringer Rest-VSD; Z.n. Tethered Cord; Z.n. operativer Korrektur bei kaudalem Regressionssyndrom bei Embryopathia diabetica; Meningozele Höhe SWK1; Dysplasie Unterschenkel und Fuß li.; Hüftdysplasie bds.; Schwerhörigkeit bds.; Z.n. Analatresie mit Fistel; kombinierte umschriebene Entwicklungsstörung	Duplikation umfasst 8 bekannte Gene (<i>C22orf26</i> , <i>PPARA</i> , <i>C22orf40</i> , <i>PKDREJ</i> , <i>TTC38</i> , <i>GTSE1</i> , <i>TRMU</i> , <i>CELSR1</i>) → in DECIPHER-Datenbank bis zum damaligen Zeitpunkt nur wesentlich größere Duplikationen beschrieben, die zudem weitere Aberrationen an anderen Chromosomen aufweisen

Legende: *vollständiger Befund nicht vorliegend, ASD – Atriumseptumdefekt, bds. – beidseits, BOR-Syndrom – branchio-oto-renales Syndrom, DECIPHER – Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources, HTS – Harntransportstörung, li. – links, OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man, PDA – persistierender Ductus arteriosus, PFO – persistierendes Foramen ovale, re. – rechts, SWK – Sakralwirbelkörper, u.a. – unter anderem, V.a. – Verdacht auf, VACTERL-Assoziation – vertebrale Fehlbildungen, Analatresie, cardiale Fehlbildungen, tracheoösophageale Fistel, renale und Extremitäten-Fehlbildungen, VSD – Ventrikelseptumdefekt, VUR – vesikoureteraler Reflux, Z.n. – Zustand nach

3.10.2 Molekulargenetische Untersuchungen

Unter Verwendung molekulargenetischer Verfahren konnten in den folgenden Genen Veränderungen festgestellt werden, die als definitiv, wahrscheinlich oder möglicherweise krankheitsverursachend beurteilt wurden: *HNF1 β* (5 Patient*innen), *GATA3* (3 Patient*innen), *EYA1* (1 Patientin), *FRAS1* (1 Patient), *FREM1* (1 Patient), Lysine Methyltransferase 2D (*KMT2D*, 1 Patient), *PAX2* (1 Patient), SMAD Family Member 4 (*SMAD4*, 1 Patient) und Transcription Factor AP-2 Alpha (*TFAP2A*, 1 Patient). Weitere identifizierte Veränderungen in den Genen *RET* (2 Patient*innen), *ITGA8* (1 Patientin), *PAX2* (1 Patient), *TBX18* (1 Patient) und *WWTR1* (1 Patient) wurden vom durchführenden Genetiklabor als nicht hinreichende Erklärung für die klinischen Erscheinungsbilder der Patient*innen eingestuft. Bei drei Patient*innen wurden mehrere Mutationen detektiert.

Bei einem Geschwisterpaar mit einem Tricho-Rhino-Phalangealen Syndrom Typ 1 kann aufgrund von publizierten Fallberichten vermutet werden, dass die urogenitalen Fehlbildungen ebenfalls durch die Mutation hervorgerufen wurden [55–57]. Bei weiteren Patient*innen, bei denen die Befunde der genetischen Untersuchungen nicht vorlagen, wurden folgende Krankheitsbilder diagnostiziert: ein *HNF1 β* -Mutationssyndrom, ein Noonan-Syndrom und ein Mabry-Syndrom mit Mutation im Phosphatidylinositol Glycan Anchor Biosynthesis Class V-Gen (*PIGV*). Die jeweiligen Fehlbildungen der Nieren und Harnwege der Patient*innen sind am ehesten als Teil des entsprechenden Syndroms zu werten [12,58–60]. Insgesamt wurde somit bei 18 Patient*innen eine Aberration auf molekulargenetischer Ebene gefunden, die wahrscheinlich oder möglicherweise die genetische Ursache für die jeweiligen CAKUT darstellt. Tabelle 8 gibt eine detaillierte Übersicht über die identifizierten Mutationen in mit CAKUT-assoziierten Genen mit den dazugehörigen Phänotypen.

Bei 10 Patient*innen zeigte eine Sequenzierung von Genen, die mit der Morphogenese und/oder mit Fehlbildungen der Niere und Harnwege assoziiert sind, keinerlei Auffälligkeiten.

Weitere Mutationen wurden in mit Ziliopathien assoziierten Genen detektiert und als nicht ausreichende Erklärung für die phänotypischen Fehlbildungen gewertet: eine heterozygote Veränderung im Gen Polycystin 2 (*PKD2*) und eine Mutation im Gen *PKHD1*. Bei letzterem Patienten bestand neben einer polyzystischen Nierendegeneration auch eine Doppelniere mit ektop mündendem dilatierendem Ureter der oberen Anlage und einem VUR

kontralateral. Das Auftreten von CAKUT im Rahmen einer autosomal-rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD) ist nicht bekannt. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die *PKHD1*-Mutation allein für den klinischen Befund verantwortlich ist. Bei fünf weiteren Patient*innen ergab eine Analyse assoziierter Gene zum Ausschluss einer Ziliopathie bzw. teilweise spezifisch zum Ausschluss einer Nephronophthise einen primär unauffälligen Befund. Nebenbefundlich wurde bei einer der Patient*innen die heterozygote, unklar pathogene Mutation c.424G>A im Gen Bardet-Biedl Syndrome 10 (*BBS10*) identifiziert. Mutationen im *BBS10*-Gen führen primär zum Bardet-Biedl-Syndrom, das autosomal-rezessiv vererbt wird [61]. Bei einer weiteren Patientin wurden zwei heterozygote, unklar pathogene Veränderungen im Gen Ankyrin Repeat And Sterile Alpha Motif Domain Containing 6 (*ANKS6*) c.233G>T (p.Gly78Val) und im Gen Nephrocystin 3 (*NPHP3*) c.254G>A (p.Ala52Thr) nachgewiesen. Mutationen in beiden Genen können eine Nephronophthise zur Folge haben, die ebenfalls autosomal-rezessiv vererbt wird [62]. Da die Phänotypen der beiden Patient*innen nicht dem typischen Bild eines Bardet-Biedl-Syndroms bzw. einer Nephronophthise entsprechen und aufgrund der Heterozygotie der Veränderungen, sind die Befunde als nicht allein ausreichend zur Erklärung der klinischen Bilder der Patient*innen einzustufen. Ein modifizierender Einfluss ist aber möglich.

Tabelle 8: Molekulargenetisch detektierte Mutationen in mit CAKUT-assoziierten Genen inklusive der jeweiligen Phänotypen und der Beurteilung durch das durchführende Genetiklabor oder durch eigenständige Literaturrecherche

Gen	Mutation	Homo-/Heterozygotie	renaler Phänotyp	extrarenale Auffälligkeiten	Beurteilung
<i>EYA1</i>	c.809_810dupT (p.T271Lfs*108)	heterozygot	Nierenagenesie re. und Nierendysplasie li.	BOR-Syndrom (branchio-oto-renales Syndrom) mit u.a. Z.n. Halsfisteln bds., Z.n. präaurikulären Fisteln bds., kombinierter Schwerhörigkeit re. sowie Taubheit li., rez. Otitis media und Z.n. Paukendrainage bds.; V.a. Sprengel-Deformität li.	beweist Vorliegen eines BOR-Syndroms, Mutation zwar noch nicht in Datenbank, aber pathogenetische Bedeutung scheint unstrittig, da die Mutation das Leseraster verschiebt und einen vorzeitigen Translationsabbruch generiert
<i>FREM1</i>	c.3464A>C (p.Asn1155Thr)	heterozygot	Nierenhypoplasie re. und multizystische Nierendysplasie li., VUR IV° bds. mit Megaureteren	syndromale Erkrankung mit u.a. Z.n. Herniotomie und Orchidopexie re. bei offenem Processus vaginalis, Hydrocele und rez. Leistenhernie, Z.n. Strabismus convergens, Hyperopie, Hornhautverkrümmung, kombinierte Entwicklungsretardierung, Gedeihstörung, Krampfleiden (mutmaßliche Epilepsie)	unklar pathogen: Mutation noch nicht in der Literatur oder in Datenbanken beschrieben, pathogener Effekt scheint durchaus denkbar (autosomal-dominante Mutationen bei Patient*innen mit isolierter metopischer Kraniosynostose identifiziert, homozygote oder compound-heterozygote Mutationen führen zum BNAR-Syndrom (bifide Nase, teilweise mit anorektalen und renalen Fehlbildungen) und MOTA-Syndrom (Manitoba-okulo-tricho-anales Syndrom))
<i>GATA3</i>	c.1099C>T (p.Arg367*)	heterozygot	Nierendysplasie li. und Nierenhypodysplasie re., Z.n. VUR IV° bds., Z.n. distaler Urethrasenose	GATA3-Mutationssyndrom mit u.a. Hypoparathyreoidismus und Innenohrschwerhörigkeit bds., Strabismus concomitans, Mikrozephalie	Mutationen im <i>GATA3</i> -Gen verursachen das autosomal-dominant vererbte HDR-Syndrom (Hypoparathyroidismus, sensorineural deafness and renal anomaly syndrome), Mutation der Patientin wurde bereits in der Literatur bei Patient*innen mit HDR-Syndrom beschrieben → Mutation stellt daher mit hoher Wahrscheinlichkeit die molekulargenetische Ursache für klinisches Bild der Patientin dar
<i>GATA3</i>	c.402_404delCC (p.Pro135del)	heterozygot	Nierenagenesie li., Nierendysplasie re.	syndromale Erkrankung mit u.a. diversen Minoranomalien: Schädelasymmetrie, Epikanthus, tiefsitzende verformte Ohrmuscheln bds., hoher Gaumen, schmaler Schultergürtel, Claviculae durchgehend, Knick-Senk-Fuß bds.	unklar pathogen: Mutationen im <i>GATA3</i> -Gen sind ursächlich für autosomal-dominant erbliches HDR-Syndrom (Hypoparathyroidismus, sensorineural deafness and renal anomaly syndrome), das sich durch eine große klinische Variabilität auch innerhalb einer Familie auszeichnen kann → anhand der aktuellen Literatur und mit Bezug auf den Befund der Mutter (ebenfalls Nachweis der gleichen heterozygoten <i>GATA3</i> -Veränderung, jedoch ohne klinische Anzeichen einer Nierenerkrankung, lediglich Beckeniere li. ohne Funktionseinschränkung) kann keine abschließende Beurteilung der gefundenen Variante vorgenommen werden

Gen	Mutation	Homo-/Heterozygotie	renaler Phänotyp	extrarenale Auffälligkeiten	Beurteilung
<i>GATA3</i>	c.161A>G (p.Asp54Gly)	heterozygot	funktionell dysplastische Einzelniere re. bei funktionsloser dysplastischer und dystoper Beckeniere li., Ureterabgangsstenose re., VUR V° re. mit Z.n. HTS und Z.n. Megaureter	syndromale Erkrankung mit u.a. Mikrozephalie, Z.n. Orchidopexie bei Hodenhochstand, verkürztes Zungenbändchen, verminderte linksventrikuläre Funktion, kombinierte umschriebene Entwicklungsstörung	Mutationen noch nicht in der Literatur oder in Datenbanken beschrieben, pathogener Effekt einer oder beider Veränderungen erscheint gut vorstellbar (Mutationen im <i>GATA3</i> -Gen sind ursächlich für das autosomal-dominant erbliche HDR-Syndrom (Hypoparathyroidism, sensorineural deafness and renal anomaly syndrome), Mutationen im <i>FRAS1</i> -Gen führen vermutlich autosomal-rezessiv zum Fraser-Syndrom), bei der Mutter Nachweis der gleichen heterozygoten <i>GATA3</i> -Veränderung und bekannte Innenohrschwerhörigkeit → es kann vermutet werden, dass die <i>GATA3</i> -Mutation die Krankheitsursache beim Patienten darstellt
<i>FRAS1</i>	c.9950A>C (p.Gln3317Pro)	heterozygot			
<i>HNF1β</i>	c.1492C>T (p.Gln498X)	heterozygot	zystische Nierenhypodysplasie re. und zystische Nierendysplasie li.	keine Angabe	molekulargenetische Ursache für klinisches Bild der Patientin
<i>HNF1β</i>	c.883C>T (p.Arg295Cys)	heterozygot	zystisch-dysplastische Niere li., Z.n. Nephrektomie bei monströser multi-zystisch-dysplastischer Niere re. (funktionslos)	keine Angabe	molekulargenetische Ursache für klinisches Bild der Patientin
<i>HNF1β</i>	c.1-?_1674+?del (EX1_Ex9del)	heterozygot	zystisch-dysplastische Niere li., massive HTS bds., Ureterabgangsstenose re., Megaureter re., Z.n. Uretermündungsstenosen bds. bei fibromuskulärer Dysplasie der Ureteren bds.	syndromale Erkrankung mit u.a. Z.n. medianer Halszyste, PFO, Pulmonalarterienabgangsenge li., Mikrozephalie	Mutation beweist das Vorliegen einer zystischen Nierenerkrankung mit Diabetes
<i>HNF1β</i>	c.544+1G>T (Spleißmutation)	heterozygot	Nierenhypodysplasie bds.	syndromale Erkrankung mit u.a. Z.n. Analatresie mit passagerer kleiner perinealer Fistel, Z.n. PDA, Z.n. subependymaler Hirnblutung bds., Z.n. mehreren Hämangiomen, Strabismus convergens re.	molekulargenetische Ursache für klinisches Bild des Patienten
<i>HNF1β</i>	Deletion der Exons 1-9	heterozygot	zystische Nierenhypodysplasie bds.	keine Angabe	molekulargenetische Ursache für klinisches Bild des Patienten

Gen	Mutation	Homo-/Heterozygotie	renaler Phänotyp	extrarenale Auffälligkeiten	Beurteilung
<i>HNF1β</i>	Befund nicht vorliegend	keine Angabe	Nierenhypoplasie bds., VUR II°-III° li.	Z.n. Orchidopexie li. (deutlich hypoplastischer und funktionsgestörter li. Hoden), Posttransplantationsdiabetes/Diabetes mellitus MODY 5 (seit 2011), Adipositas	Mutation wahrscheinlich ursächlich für den renalen Phänotyp des Patienten [12]
<i>ITGA8</i>	c.2587G>C (p.Gly863Arg)	heterozygot	Nierenagenesie li., Nierendysplasie re., Z.n. VUR IV°-V° re.	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom mit Uterus- und Ovarialagenesie einseitig	klinischer Befund vermutlich durch die Mutation nicht hinreichend erklärt (autosomal-rezessive Mutationen als ursächlich für bilaterale Nierenagenesie beschrieben)
<i>KMT2D</i>	c.1273C>T (p.Gln425*) und c.5025G>T (p.Glu1675Asp)	heterozygot	Nierenhypodysplasie li., Nierendysplasie re. mit V.a. Doppelnierre re., Me-gaureter re.	Kabuki-Syndrom mit u.a. diversen Minoranomalien: u.a. breite Nasenwurzel, leichter Hypertelorismus, hypoplastische Finger- und Zehennägel, breite Fingerkuppen und Zehenendglieder, tief ansetzende Ohren, angedeutete Vierfingerfurche und Sandalenlücke, überlappende Fußzehen II/III, plumpe Hände und Füße, prominente Nackenfalte, PFO, PDA	molekulargenetischer Nachweis des Kabuki-Syndroms, im Rahmen dieses Syndroms gehäuftes Auftreten von Fehlbildungen der Nieren und des Harntrakts beschrieben [63]
<i>TBX18</i>	c.263G>C (p.Ser88Thr)	heterozygot			Veränderungen erklären klinisches Erscheinungsbild des Patienten vermutlich nicht hinreichend, modifizierender Einfluss aber nicht vollständig auszuschließen
<i>WWTR1</i>	c.1061A>G (p.Gln354>Arg)	heterozygot			
<i>PAX2</i>	c.70G>A (p.G24R)	heterozygot	Nierendysplasie bds.	Adipositas	könnte für Nierendysplasie verantwortlich sein, die Mutation ist zwar noch nicht beschrieben, aber ähnliche Missense-Mutation auf demselben Codon ist bereits publiziert
<i>PAX2</i>	c.478G>A (p.Ala160Thr)	heterozygot	Hufeisenniere mit hypodysplastischem re. Seitenteil, Z.n. VUR re. II°, li. III°	syndromale Erkrankung mit u.a. Hydrocephalus externus; diverse Minoranomalien: Fußfehlstellung bds. (Sichelfuß li., laterale Deviation des Fußes re.), Mikrogenie, Blepharophimose, lateral cranial ansteigende Lidachsen, dysplastische kleine Helices, tiefer Ohrenansatz, hohe schmale Stirn, breite Nasenwurzel, kurzer Hals, kleine Fontanelle postnatal, Sandalenfurchen, tiefe Fußfurchen	Veränderungen erklären klinisches Erscheinungsbild vermutlich nicht hinreichend, ein modifizierender Einfluss kann aber nicht ausgeschlossen werden
<i>RET</i>	c.785T>C (p.Val262Ala)	heterozygot			

Gen	Mutation	Homo-/Heterozygotie	renaler Phänotyp	extrarenale Auffälligkeiten	Beurteilung
<i>PIGV</i>	Befund nicht vorliegend	keine Angabe	Nierenhypodysplasie re. und Nierendysplasie li., Z.n. HTS bds. bei ektopt mündenden Ureteren	Mabry-Syndrom (Hyperphosphatasie-Mentales-Retardierungs-Syndrom) mit u.a. Epilepsie, VSD, PFO, Finger-Zehen-Fehlbildung mit Nagelhypoplasie und Aplasie des Endglieds des Kleinfingers li., V.a. Hypoplasie des Uterus bei Hypoplasie der Vagina, Hörstörung mit Schalleitungsverzögerung bds., Hypertelorismus und Pierre-Robin-Sequenz mit Gaumenspalte und Retrognathie; muskuläre Hypotonie	bei Patient*innen mit <i>PIGV</i> -Mutationen ist das Auftreten von Fehlbildungen der Nieren und Harnwege als häufig beschrieben [60] → die Mutation ist wahrscheinlich ursächlich für die renalen und vesikoureteralen Anomalien der Patientin
<i>RET</i>	c.785T>C (p.Val262Ala)	heterozygot	Nierendysplasie bds., VUR III°-IV° bds. mit HTS bds.	kombinierte umschriebene Entwicklungsstörung	Veränderung erklärt klinisches Erscheinungsbild des Patienten vermutlich nicht hinreichend, modifizierender Einfluss aber nicht vollständig auszuschließen
<i>SMAD4</i>	c.1498A>G (p.Ile500Val)	keine Angabe	Nierenagenesie re. und Nierenhypoplasie li.	Myhre-Syndrom mit Brachydaktylie bds., Syndaktylie Fuß bds. Digitus II und III, diverse weitere Minoranomalien: milde Dolichocephalie, tiefsitzende Ohren, flache Nasenwurzel, verstrichenes Philtrum, atypische Vierfingerfurchen, Retrogenie, kurzer Hals, Klindaktylie der Kleinfinger, relativ breite Daumen und Großzehen und schmales Lippenrot, Z.n. Orchidopexie bds. bei Leistenhoden, Z.n. PFO und VSD, minimale Aortenisthmusstenose, Strabismus convergens, frühkindlicher Autismus, isolierte fT4-Erhöhung, kombinierte umschriebene Entwicklungsverzögerung	Diagnose eines Myhre-Syndroms wahrscheinlich, Prävalenz <1:1000000, im Rahmen eines Myhre-Syndroms sind bisher in einzelnen Fällen Fehlbildungen der Nieren und Harnwege beschrieben, einschließlich Nierenagenesien [64,65] → die Mutation bedingt vermutlich auch den renalen Phänotyp
<i>TFAP2A</i>	c.406G>C (p.Gly136Arg)	heterozygot	hypodysplastische Nieren bds.	heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation	unklar pathogen: Mutation noch nicht in der Literatur oder in Datenbanken beschrieben, pathogener Effekt scheint durchaus denkbar (<i>TFAP2A</i> -Mutationen bisher bei Patient*innen mit Branchio-okulo-faszialem Syndrom beschrieben, bei dem bei 35% der Patient*innen Nierenfehlbildungen auftreten)

Gen	Mutation	Homo-/Heterozygotie	renaler Phänotyp	extrarenale Auffälligkeiten	Beurteilung
<i>TRPS1</i>	c.1695delA	heterozygot	Nierenhypodysplasie li., Z.n. VUR IV° li.	Tricho-Rhino-Phalangeales Syndrom mit Kleinwuchs und diversen Minoranomalien: spärlicher Haarwuchs, Brachyphalanie, dysplastische Nase und ausladendes Abdomen, Hüftdysplasie	stellt molekulargenetische Grundlage des Tricho-Rhino-Phalangealen Syndroms Typ 1 dar (im Rahmen dieses Syndroms auch Auftreten eines VUR und anderer Fehlbildungen an Nieren und Harnwegen beschrieben [55–57])
<i>TRPS1</i>		keine Angabe	Nierenhypoplasie re., Z.n. VUR IV° re., Z.n. HTS II° re.	Tricho-Rhino-Phalangeales Syndrom mit diversen Minoranomalien: auffällig schmale Lippen, kleine Nase, kleine Knötchen an Ober- und Unterlippe, Ohren tiefsitzend und dysplastisch, spärliches Haarwachstum, gestörtes Wachstum der Finger- und Fußnägel, Adipositas	es handelt sich um die Schwester der oben genannten Patientin, bei Mutter und Schwester nachgewiesene Mutation und damit molekulargenetisch gesichertes Tricho-Rhino-Phalangeales Syndrom Typ 1, bei passendem Phänotyp der Patientin ist davon auszugehen, dass die gleiche Mutation geerbt wurde und die Ursache für den Phänotyp darstellt (im Rahmen des Tricho-Rhino-Phalangealen Syndroms auch Auftreten eines VUR und anderer Fehlbildungen an Nieren und Harnwegen beschrieben [55–57])

Legende: bds. – beidseits, HTS – Harntransportstörung, li. – links, MODY 5 – Maturity Onset Diabetes of the Young type 5, PDA – persistierender Ductus arteriosus, PFO – persistierendes Foramen ovale, re. – rechts, rez. – rezidivierend, u.a. – unter anderem, V.a. – Verdacht auf, VSD – Ventrikelseptumdefekt, VUR – vesikoureteraler Reflux, Z.n. – Zustand nach

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

Mehr als die Hälfte der Kinder mit einer terminalen Niereninsuffizienz leidet an einer seltenen Krankheit als Grunderkrankung [66]. CAKUT sind die heterogene Gruppe seltener Krankheiten mit der höchsten Prävalenz bei Kindern unter Nierenersatztherapie [66].

In dieser Studie wurden 405 Patient*innen mit CAKUT detailliert bezüglich ihres Phäno- und Genotyps untersucht. Eine solch große Kohorte ist bislang nicht publiziert. Die am häufigsten vertretene Diagnosegruppe waren die Nierendysplasien/-hypoplasien/-hypodysplasien, gefolgt von der HTS. Insgesamt 43,7% der eingeschlossenen Kinder hatten eine chronische Niereninsuffizienz entwickelt und 38,3% befanden sich in einem Niereninsuffizienzstadium mit reduzierter GFR (Stadium II-V), wobei die Jungen signifikant höhere Niereninsuffizienzstadien aufwiesen. 5,7% der Kinder waren terminal niereninsuffizient. Bei 46,7% der Patient*innen war bereits pränatal ein auffälliger sonographischer Befund der Nieren bzw. der Harnwege und/oder ein Oligo-/Anhydramnion erhoben worden. Diese Patient*innen hatten ein signifikant höheres Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium IV und V. 12,8% der Patient*innen waren ehemalige Frühgeborene und befanden sich in signifikant höheren Niereninsuffizienzstadien gegenüber den übrigen Patient*innen. Patient*innen mit Harnwegsinfektionen als initiale Auffälligkeit, die einen Anteil von 13,6% ausmachten, wiesen hingegen signifikant niedrigere Niereninsuffizienzstadien auf. In der multivariaten Analyse zeigten sich ebenfalls die Faktoren Frühgeburtlichkeit und Harnwegsinfektionen als initiale Auffälligkeit signifikant mit dem Auftreten von Niereninsuffizienzstadium \geq II assoziiert, wobei es sich bei Letzterem wiederum um einen negativen Zusammenhang handelte.

Eine positive Familienanamnese bezüglich CAKUT, inklusive Doppelnieren, konnte bei 7,7% der Kinder ermittelt werden.

Nur bei 16,3% der Patient*innen war eine genetische Untersuchung erfolgt. Als häufigste, dem Phänotyp zugrundeliegende, genetische Aberration wurde bei sechs Patient*innen eine Mutation im *HNF1 β* -Gen identifiziert.

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1 Allgemeine Methodik und Evaluation des Phänotyps

Die vorliegende Arbeit hat vordergründig drei Limitationen: Erstens handelt es sich um eine monozentrische Studie. Dementsprechend ist nicht sichergestellt, dass die Resultate auf andere Populationen übertragbar sind. Zweitens wurden die verwendeten Daten retrospektiv anhand der Patientenakten erhoben. Dadurch waren bei vielen Patient*innen nicht zu jedem Parameter Angaben vorhanden. So muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass bei 28,6% der Patient*innen keine Laborwerte für die Beurteilung der Nierenfunktion zur Verfügung standen und diese Patient*innen daher nicht in die Analyse der untersuchten Faktoren, die potentiell mit der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz assoziiert sind, einbezogen wurden. Drittens liegt eine Querschnittsstudie vor, sodass eine Ereigniszeitanalyse, die relevante zusätzliche Ergebnisse liefern könnte, nicht möglich war. Weiterhin ist ein Progress zur chronischen Niereninsuffizienz bei den Patient*innen, die zum Zeitpunkt der Datenauswertung eine normale Nierenfunktion aufwiesen, nicht auszuschließen. Prospektive monozentrische Studien wurden zuvor publiziert: In der Studie von Bondagji et al. war der Fokus jedoch auf maternale und perinatale Faktoren gerichtet [67]. Bei Sanna-Cherchi et al. und Nef et al. stand die Frage nach der Prognose von Patient*innen mit CAKUT, abhängig von der genauen Diagnose, und nach prognostisch ungünstigen Faktoren im Vordergrund [20,26]. In der prospektiven Studie von Soliman et al. wurden ähnliche Untersuchungskriterien wie in der vorliegenden Studie verwendet [1]. Bezüglich der Ergebnisse ist aber zu berücksichtigen, dass die untersuchte Studienpopulation in Kairo, Ägypten, rekrutiert wurde [1]. Daher sind die Ergebnisse nicht sicher auf mitteleuropäische Populationen übertragbar. Des Weiteren finden sich in der wissenschaftlichen Literatur zwei Register-basierte Studien zu dem Thema: Bei Postoev et al. fand jedoch keine detaillierte Charakterisierung hinsichtlich des Phänotyps statt und in der Studie von Stoll et al. erfolgte primär eine Analyse extrarenaler Fehlbildungen bei Patient*innen mit CAKUT [6,7]. Die Anzahl an Patient*innen mit CAKUT war in den oben aufgeführten Studien, mit Ausnahme der Studie von Stoll et al., deutlich niedriger als in der hier ausgewerteten Studie (zwischen 107 und 312 Patient*innen) [1,6,20,26,67]. Auch wurden für die vorliegende Studie keine Patient*innen mit leichten CAKUT-Formen ausgeschlossen, im Gegensatz zu anderen Studien, um ein möglichst umfassendes Bild

zu erhalten. Die einzige Ausnahme bildete das isolierte Vorhandensein einer Doppelniere.

Trotz der Limitationen dieser Arbeit konnte eine umfangreiche und aussagekräftige Charakterisierung einer großen Patientengruppe mit CAKUT aus dem Berliner Raum erstellt werden, wie sie zuvor noch nicht existierte.

Die Resultate sollten mithilfe einer prospektiven Studie im europäischen Raum validiert werden. Dazu müsste eine bessere Standardisierung der zu erhebenden Daten etabliert werden, wie es beispielsweise bei Nef et al. erfolgte, um eine zuverlässige Auswertung zu ermöglichen [26]. Dies schließt unter anderem die Festlegung genauer Kriterien für die Einteilung der Harnwegsinfektionen in untere Harnwegsinfektion, Pyelonephritis und Urosepsis, die Klassifikation eines Phänotyps als syndromale Erkrankung sowie die Einschätzung von Nebendiagnosen bezüglich ihrer Relevanz ein.

Weiterhin ist für die Bewertung der Resultate zu berücksichtigen, dass zur Einschätzung der Nierenfunktion in den meisten Fällen auf die Berechnung der GFR anhand des Serumkreatininspiegels zurückgegriffen wurde. Diese Methode liefert unter anderem aufgrund der Abhängigkeit von der Muskelmasse nicht immer exakte Werte [68,69]. Dennoch entspricht dieses Vorgehen den Empfehlungen zur primären Einschätzung der GFR und damit der Nierenfunktion aufgrund der Zweckdienlichkeit und Praktikabilität [39].

Für die Beurteilung der sonographischen Ergebnisse gilt es zu beachten, dass die Sonographie ein subjektives bildgebendes Verfahren mit hoher Untersucherabhängigkeit darstellt [70].

4.2.2 Evaluation des Genotyps

Bezüglich der genetischen Diagnostik ist zu berücksichtigen, dass diese nur bei einem geringen Anteil von 16,3% der Patient*innen durchgeführt wurde. Außerdem sind bei den molekulargenetischen Untersuchungen nur Gene sequenziert worden, die bereits in Zusammenhang mit CAKUT gebracht wurden oder mit einem vermuteten Syndrom assoziiert sind. Es ist jedoch bekannt, dass nur bei unter 10% der Patient*innen mit isolierten CAKUT monogenetische Ursachen in CAKUT-verursachenden Genen identifiziert werden können [3,15]. Ein hoher Durchsatz an Mutationsscreening von multiplen CAKUT-Kandidatengen mittels gezielter NGS, gefolgt von Studien zur funktionellen Charakterisierung der Gene, wird die Bedeutung des Einschlusses von bestimmten Genen in die

genetische Diagnostik bei CAKUT zeigen [11]. Die Durchführung von Studien mit Anwendung eines Whole-Genome- bzw. Whole-Exome-Sequencing stellt eine andere Möglichkeit dar, um die genetischen Hintergründe von CAKUT weiter aufzuklären [71]. Dabei sollte zur besseren Einschätzung der Pathogenität auch eine Segregationsanalyse durchgeführt werden. Zudem ist eine umfassende Erhebung des Phänotyps für die genetischen Studien anzustreben, um die Genotyp-Phänotyp-Korrelationen weiter zu untersuchen. In den bisher durchgeführten Studien mit einer detaillierten Analyse des Phänotyps erfolgte keine genauere Berücksichtigung und Auswertung genetischer Befunde. Weiterhin sollte ein Langzeit-Follow-up zur Einschätzung der Auswirkungen der Mutationen in Hinsicht auf die Nierenfunktion vorgenommen werden. Da zur besseren Bewertung genetischer Varianten hinsichtlich ihrer Pathogenität eine große Studienkohorte erforderlich ist, wäre die Etablierung eines Registers eine Möglichkeit. In einem solchen Register sollten erhobene genetische Befunde sowie der jeweilige genaue Phänotyp von Patient*innen mit CAKUT aufgenommen werden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Diagnosen aus dem Formenkreis der CAKUT

Mit einem Anteil von 65,4% betroffenen Patient*innen war die am häufigsten gestellte Diagnose eine Nierendysplasie/-hypoplasie/-hypodysplasie. Da bei zuvor publizierten Studien die Diagnosen zum Teil schon pränatal bzw. unmittelbar postnatal erhoben wurden, ist der betroffene Patientenanteil in diesen Studien deutlich geringer [6,7,67]. Bei Hwang et al. waren Nierenhypodysplasien mit 16,0% betroffenen Patient*innen die zweithäufigste Diagnose nach dem VUR (38,5%) [15]. 43,0% der Patient*innen wiesen in der vorliegenden Studie eine HTS auf, womit dies die hier am zweithäufigsten gestellte Diagnose war. In den Studien von Bondagji et al., Stoll et al. und Postoev et al. war die HTS die häufigste Diagnose [6,7,67]. Es unterscheiden sich aber die relativen Häufigkeiten (Bondagji et al. 51,1% vs. Stoll et al. 28,9% vs. Postoev et al. 14,2%) [6,7,67]. Die bei 25,6% der Jungen diagnostizierten Urethralklappen bedingen vermutlich das Geschlechterverhältnis von 57,8% Jungen zu 42,2% Mädchen (männlich/weiblich = 1,4). Ein ähnliches Geschlechterverhältnis ist beispielsweise von Nicolaou et al. (61,6% Jungen), Hwang et al. (55,3% Jungen) und Stoll et al. (männlich/weiblich = 1,2) vorbeschrieben [7,15,71]. Damit decken sich im Wesentlichen die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den bereits zuvor erhobenen Daten aus anderen Populationen.

Die Krankheitsbilder von 18,5% der Patient*innen wurden als syndromale Erkrankung mit CAKUT eingestuft. Dieser Wert ist schwer mit Angaben aus der Literatur vergleichbar, da es keine klaren Kriterien zur Einstufung eines Phänotyps in ein syndromales Krankheitsbild gibt. Bei Stoll et al. wurden zum Beispiel 34% der Patient*innen bei den „assozierten CAKUT“ eingeordnet, worunter chromosomale Anomalien, nicht-chromosomale erkennbare Leiden (beispielsweise VACTERL-Assoziation, Prune-Belly-Syndrom) und multiple kongenitale Fehlbildungen ohne erkennbares bekanntes Syndrom zusammengefasst wurden [7]. In der Studie von Stoll et al. wurden Totgeburten und Schwangerschaftsabbrüche nach pränataler Diagnosestellung eingeschlossen, sodass auch Kinder mit sehr schwerwiegenden, nicht mit dem Leben vereinbaren Fehlbildungen in die Auswertung eingingen [7]. Dies ist eine mögliche Erklärung für die höhere Rate an Fehlbildungssyndromen.

4.3.2 Initiale Auffälligkeiten

Ein auffälliger sonographischer Befund der Nieren und/oder der Harnwege wurde in der vorliegenden Studie bei 46,2% der Patient*innen bereits pränatal erhoben. Im Vergleich dazu erfolgte bei Soliman et al. nur bei 36,6% der Patient*innen die Diagnosestellung pränatal, bei Sanna-Cherchi et al. wiederum bei 56% [1,20]. Für die Studie von Sanna-Cherchi et al. bildete ein renaler Parenchymdefekt eine Voraussetzung zum Studieneinschluss, sodass die eingeschlossenen Patient*innen insgesamt an schwereren Fehlbildungen litten [20]. Es ist anzunehmen, dass dies ein Grund für die höhere pränatale Detektionsrate darstellt.

Bei über 10% der Patient*innen gaben in der vorliegenden Studie Harnwegsinfektionen als initiale Auffälligkeit den Anlass zur Durchführung einer Diagnostik im Hinblick auf CAKUT. Dies unterstreicht die Bedeutung, insbesondere bei fieberhaften Harnwegsinfektionen im Kindesalter an CAKUT zu denken und eine entsprechende Diagnostik einschließlich Sonographie und gegebenenfalls Miktionsurosonographie bzw. Miktionszystourethrographie durchzuführen [72].

Die Frühgeburtenrate lag in Deutschland beispielsweise 2008 bei 9% aller Lebendgeburten und damit unter der in dieser Studie ermittelten Rate von 12,8% [73]. Daher muss von einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt bei Kindern mit CAKUT ausgegangen werden, zumal dieser Wert aufgrund fehlender Daten vermutlich unterschätzt ist. Tain et al. identifizierten ein Gestationsalter von <37 Wochen als Risikofaktor für das Auftreten von

CAKUT [74]. Im Allgemeinen ist bei kongenitalen Fehlbildungen eine höhere Rate an Frühgeburtlichkeit bekannt, die Hintergründe dazu sind noch nicht vollständig verstanden [75]. Eine mögliche Erklärung im Falle einiger CAKUT-Patient*innen ist, dass ein Oligo-/Anhydramnion eine bekannte Ursache für eine vorzeitige Entbindung ist, auch wenn nach aktueller Studienlage eine vorzeitige Entbindung bei einem Oligohydramnion vermieden werden sollte [76–79]. Nef et al. ermittelten in ihrer untersuchten Schweizer CAKUT-Population nur eine Rate von 9,6% an Frühgeborenen [26]. Die Häufigkeit eines Oligo- bzw. Anhydramnion war dabei ähnlich wie in der vorliegenden Studie, sodass die Ursache für die abweichenden Resultate unklar bleibt [26].

4.3.3 *Ultraschallbefunde*

Der Anteil der Patient*innen mit einer sonographisch erhöhten Echogenität der Nieren lag bei 30,6% und damit deutlich unter dem von Soliman et al. ermittelten Anteil von 54,5% [1]. Dies könnte unter anderem damit im Zusammenhang stehen, dass bei Soliman et al. der Anteil der Patient*innen mit einer chronischen Niereninsuffizienz höher war [1]. Der ebenso deutlich geringere Anteil von Patient*innen mit einer aktuell sonographisch nachweisbaren HTS von 31,4% gegenüber 78,2% bei Soliman et al. ist vermutlich dadurch mitbedingt, dass die Rate an Urethralklappen in der von Soliman et al. untersuchten Population mit 36,4% deutlich über den 14,8% in der vorliegenden Studie lag [1]. Außerdem ist aus der Publikation von Soliman et al. nicht klar ersichtlich, ob bei den sonographischen Befunden nur initiale Befunde vor chirurgischen Interventionen einbezogen wurden oder stattdessen die aktuellen Befunde ausgewertet wurden, wie es für diese Studie getan wurde [1].

4.3.4 *Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Datenerhebung*

43,7% der Kinder litten an einer chronischen Niereninsuffizienz. Der Prozentsatz der Patient*innen, die sich in den Niereninsuffizienzstadien II und III befanden, ist mit den von Soliman et al. und Nef et al. ermittelten Werten auf einem ähnlichen Niveau [1,26]. Im Niereninsuffizienzstadium IV und V befanden sich 9,1% der Patient*innen der vorliegenden Studie gegenüber 22,8% in der Studie von Soliman et al. und 2,6% bei Nef et al. [1]. Die Rate an Patient*innen mit terminaler Niereninsuffizienz bei Soliman et al. entspricht wiederum der in der vorliegenden Arbeit erhobenen Rate [1]. Als Ursache für die vermehrte Anzahl an Patient*innen in hochgradigen Niereninsuffizienzstadien bei Soliman

et al. kommt wieder die höhere Prävalenz von Urethralklappen in Frage. Soliman et al. konnten in ihrer Studie auch einen Zusammenhang von Urethralklappen mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion herstellen [1]. Aus anderen Studien ist ebenfalls ein hohes Risiko für die Entwicklung einer höhergradigen chronischen Niereninsuffizienz bei Urethralklappen bekannt [20,80,81]. Bei 13-17% der Jungen mit Urethralklappen wurde in diesen Studien ein Progress zur terminalen Niereninsuffizienz festgestellt, bei Sanna-Cherchi et al. sogar bei 38,2%, wobei dort für den Studieneinschluss die Urethralklappen mit einer Nierenhypodysplasie assoziiert sein mussten [20,80,81].

4.3.5 Mit der Entwicklung einer Niereninsuffizienz assoziierte Faktoren

Das Resultat der univariaten Analyse, dass die Niereninsuffizienzstadien signifikant bei den Jungen höher waren, deckt sich mit dem Ergebnis von Sanna-Cherchi et al. eines kürzeren renalen Überlebens bei männlichen Patienten [20]. Dies wurde ebenfalls auf das geschlechtsspezifische Vorkommen von Urethralklappen zurückgeführt [20]. In der multivariaten Analyse erbrachte das männliche Geschlecht in Bezug auf das Auftreten von Niereninsuffizienzstadien \geq II jedoch kein signifikantes Ergebnis. Dieses abweichende Resultat lässt sich wahrscheinlich mit der detaillierten geschlechtsspezifischen Verteilung der Niereninsuffizienzstadien in der vorliegenden Studie erklären: Die Jungen hatten vor allem in den hohen Niereninsuffizienzstadien einen relativ wesentlich höheren Anteil, absolut betrachtet handelt es sich dabei aber nicht um hohe Werte.

Als weiterer, mit der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz assoziierter Faktor wurde die Frühgeburtlichkeit eruiert, da die ehemals frühgeborenen Kinder signifikant höhere Niereninsuffizienzstadien gegenüber den restlichen Patient*innen aufwiesen. Für die Bewertung dieses Ergebnisses müssen zwei Aspekte beachtet werden: Zum einen war in der Gruppe der Frühgeborenen der Anteil der Jungen größer, zum anderen war das mediane Alter der ehemals Frühgeborenen zum Auswertungszeitpunkt niedriger. Damit bestehen zwei mögliche, höchstwahrscheinlich gegensätzliche Einflussfaktoren, da einerseits die Prävalenz von CAKUT-Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit zunehmendem Alter steigt. Andererseits wurde in dieser Studie nachgewiesen, dass die Niereninsuffizienzstadien bei den Jungen signifikant höher waren. Weiterhin ist zu beachten, dass Patient*innen möglicherweise fälschlich der Gruppe der Reifgeborenen zugerechnet wurden aufgrund unvollständiger Daten aus den Patientenakten. In der Studie von Nef et al. hatten zwar frühgeborene Patient*innen häufiger ein ungünstiges Outcome,

dies war jedoch nicht statistisch signifikant [26]. Die Autoren gaben aber zu bedenken, dass die Inzidenz der Frühgeborenen in ihrer Studienpopulation niedrig war [26]. Oliveira et al. identifizierten bei Kindern mit fetaler Hydronephrose Frühgeburtlichkeit als einen unabhängigen Prädiktor für ein ungünstiges Outcome [82].

Zwischen dem Vorhandensein auffälliger pränataler Untersuchungsbefunde der Nieren und/oder Harnwege inklusive eines Oligo- oder Anhydramnion und den Niereninsuffizienzstadien insgesamt konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Es wurde aber festgestellt, dass signifikant mehr Kinder mit auffälligen pränatalen Sonographiebefunden eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium IV und V aufwiesen. Das deutet daraufhin, dass das Vorhandensein pränataler Auffälligkeiten einen Risikofaktor für die Entwicklung einer hochgradigen Niereninsuffizienz darstellt. Diese Annahme wird von der Studie von Nef et al. unterstützt. Sie identifizierten ein Oligohydramnion als Risikofaktor für ein ungünstiges Outcome [26]. Unter einem ungünstigen Outcome fassten sie die Notwendigkeit chirurgischer Maßnahmen, persistierende Anomalien mit beeinträchtigter Nierenfunktion, terminale Niereninsuffizienz und Tod zusammen [26]. Zudem kann ein pathologischer pränataler Ultraschallbefund den Schweregrad der Fehlbildung widerspiegeln. Weiterhin gilt auch hier, dass wahrscheinlich einige Patient*innen mit auffälligen pränatalen Befunden aufgrund fehlender Dokumentation in den Patientenakten fälschlicherweise in die Gruppe ohne pränatale Auffälligkeiten gezählt wurden. Ein weiterer, zu berücksichtigender Aspekt ist das signifikant geringere Alter in der Gruppe der Kinder mit bekannten pränatalen Auffälligkeiten. Wir vermuten daher einen noch stärkeren Zusammenhang, wenn die Patienten beider Gruppen im gleichen Alter wären.

In der vorliegenden Studie zeigte sich außerdem eine signifikante negative Assoziation zwischen Harnwegsinfektionen als initiale Auffälligkeit und den Niereninsuffizienzstadien. Dies legt die Annahme nahe, dass Patient*innen mit Harnwegsinfektionen als initiale Auffälligkeit, insbesondere bei isolierten CAKUT, eine insgesamt eher gute Prognose aufweisen. Ein Grund dafür könnte der Umstand sein, dass die Patient*innen bis zur Harnwegsinfektion klinisch unauffällig waren. Bisher finden sich keine ähnlichen Untersuchungen zum Vergleich in der Literatur. Es gilt also, die Ergebnisse in nächster Zeit mittels neuer Studien zu überprüfen und zu validieren.

Zu beachten ist, dass die Assoziationen zwischen den genannten Faktoren und der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz, mit Ausnahme des Geschlechts, nur in isolierten CAKUT-Fällen beobachtet werden konnten. Bei Patienten mit Syndrom-asso-

ziierten CAKUT konnte ein Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit, pränatalen pathologischen Befunden oder Harnwegsinfektionen als Erstsymptom und einer chronischen Niereninsuffizienz nicht bestätigt werden. Dies könnte auf die geringe Anzahl von Patienten mit Syndrom-assoziierten CAKUT und die daraus resultierende geringe statistische Power zurückzuführen sein.

4.3.6 Harnwegsinfektionen

Der in dieser Studie ermittelte Anteil an Patient*innen von 53,1%, bei denen mindestens eine Harnwegsinfektion auftrat, liegt unter den von Soliman et al. beschriebenen 76,2% [1]. Für den deutlich geringeren Prozentsatz von 22,6% bei Nef et al. könnte unter anderem der in ihrer Studie ermittelte Anteil von 33,0% der Patient*innen mit Normalisierung der Sonographiebefunde nach pränataler Diagnosestellung ursächlich sein [26]. Da der Wert der vorliegenden Studie vermutlich unterschätzt ist aufgrund fehlender Dokumentation in den Patientenakten, ist davon auszugehen, dass deutlich über die Hälfte der Patient*innen mit CAKUT an Harnwegsinfektionen erkranken. Eine entsprechende Aufklärung der Patient*innen bzw. ihrer Eltern bezüglich des Risikos einer Harnwegsinfektion ist dementsprechend wichtig.

4.3.7 Nebenbefunde und -diagnosen

Der häufigste Nebenbefund in dieser Studie war ein persistierendes Foramen ovale bei 6,9% der Patient*innen. Die Prävalenz für die allgemeine Bevölkerung wurde bei ca. 25% ermittelt, bei jungen Patient*innen sogar bei ca. 35% [83,84]. Da ein persistierendes Foramen ovale meist asymptomatisch bleibt, wird es häufig nur nebenbefundlich festgestellt oder bleibt unentdeckt, sodass der in der vorliegenden Studie erhobene Anteil vermutlich unterschätzt wurde [85]. Bei Soliman et al. wurden die kardialen Befunde sowie Kreislauferkrankungen zusammengefasst ausgewertet und betrafen so insgesamt 9,3% der Patient*innen [1]. Demgegenüber steht ein Anteil von 14,1% der Patient*innen in der vorliegenden Studie, bei denen angeborene strukturelle kardiovaskuläre Anomalien bekannt waren. Auch abzüglich der Patient*innen mit einem persistierenden Foramen ovale als alleinigen kardialen Befund sowie der frühgeborenen Patient*innen mit einem persistierenden Ductus arteriosus ergibt sich ein Anteil von 10,1% mit kardiovaskulären Anomalien. Damit liegt der Prozentsatz deutlich über der Prävalenz angeborener Herzfehler in der allgemeinen Bevölkerung von 60,5 pro 10000 Geburten [5]. So waren beispielsweise

die Raten an Ventrikelseptumdefekten mit 3,5% und an Atriumseptumdefekten mit 1,5% deutlich höher als die mittels der EUROCAT-Datenbank (European registration of congenital abnormalities and twins) erhobenen Prävalenzen von 26,6 bzw. 14,5 pro 10000 Geburten in Europa [5]. Stoll et al. ermittelten mit denen der vorliegenden Studie vergleichbare Raten von 2,5% bzw. 1,3% bei Patient*innen mit CAKUT [7]. Eine Ursache für die erhöhte Prävalenz an angeborenen Herzfehlern bei Patient*innen mit CAKUT ist wahrscheinlich das Auftreten von CAKUT im Rahmen von Syndromen.

Ein Hodenhochstand war bei 9,4% der Jungen detektiert worden. Dieser Wert liegt leicht über den in der Literatur beschriebenen Anteilen von 2-8% bei reifgeborenen und/oder normalgewichtigen Jungen direkt postnatal bzw. 1-2% im Alter von 3-6 Monaten [86]. Dafür ursächlich könnte die im Vergleich zur Normalbevölkerung höhere Rate an Frühgeborenen sein, da Frühgeburtlichkeit ein bekannter Risikofaktor für einen Maldescensus testis ist [86].

Der von Soliman et al. am häufigsten erhobene extrarenale Befund war die Wachstumsretardierung, die für die vorliegende Arbeit nicht erfasst wurde, da nicht immer klar zu trennen ist, ob diese primär oder sekundär im Rahmen einer Niereninsuffizienz auftritt [1].

Es gilt für die Praxis, die Kinder mit extrarenalen Fehlbildungen zu identifizieren und für ihre Betreuung zu berücksichtigen, dass das Auftreten extrarenaler Fehlbildungen nachweislich mit einem schlechteren Outcome, zumindest in der Neonatalzeit, einhergeht [87,88].

4.3.8 Familienanamnese

Bei 7,7% der Patient*innen war eine positive Familienanamnese bezüglich CAKUT erwähnt bzw. bei 6,4%, wenn Doppelnieren als Einzelbefund nicht eingeschlossen wurden. Damit lag der Anteil etwas unter den zuvor in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten von beispielsweise 9,7% bei Nicolaou et al. oder 14% bei Soliman et al. [1,71]. Dabei ist zu beachten, dass für die vorliegende Studie vermutlich nicht alle Patient*innen bzw. deren Eltern zur Familienanamnese befragt wurden. Außerdem bestand bei Soliman et al. bei fast der Hälfte der Patient*innen mit einer positiven Familienanamnese Konsanguinität der Eltern [1]. Die hohe Konsanguinitätsrate in der Studie von Soliman et al. ist am ehesten bedingt durch die Untersuchung einer bezüglich Ethnie und Kultur im Vergleich zur vorliegenden Studie anders geprägten Studienpopulation [1].

Insgesamt wird deutlich, dass in den meisten Fällen keine positive Familienanamnese zu eruieren ist. Eine Erklärung dafür ist die sehr variable Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei CAKUT.

4.3.9 Genetische Diagnostik

Bei 30 Patient*innen wurden genetische Aberrationen gefunden, die wahrscheinlich oder möglicherweise eine genetische Ursache für CAKUT darstellen, bei 12 Patient*innen auf zytogenetischer und bei 18 Patient*innen auf molekulargenetischer Ebene. Insgesamt war die Detektionsrate mit 45,5% hoch im Vergleich zu früher veröffentlichten Studien. Hwang et al. identifizierten bei 6,3% der Patient*innen mit isolierten CAKUT eine Mutation in einem bekannten CAKUT-assoziierten Gen [15]. In der Studie von Lei et al. betrug die Detektionsrate bei Feten mit normalem Karyotyp und unauffälliger Chromosomen-Mikroarray-Analyse 9,1% für isolierte CAKUT und 25% für CAKUT in Kombination mit anderen Fehlbildungen [89]. Die höhere Detektionsrate in der vorliegenden Studie beruht vermutlich auf einer Vorauswahl der Kinder für genetische Untersuchungen, die in vielen Fällen schwere CAKUT-Malformationen und assoziierte Anomalien aufwiesen. Außerdem wurden auch zytogenetische Aberrationen in die Auswertung einbezogen.

Als häufigstes zytogenetisches Korrelat des Phänotyps fanden sich bei zwei Patient*innen eine Trisomie 21 (entsprechend 0,5%), bei einem der beiden als freie, bei dem anderen als Translokations-Trisomie. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der Rate von 0,6% bei Melo et al. [87]. Bei Melo et al. waren jedoch Trisomien der Chromosomen 18 und 13 häufiger vertreten als die Trisomie 21 mit 1,1% bzw. 0,8% [87]. In der vorliegenden Studie fand sich hingegen nur eine Trisomie 18 und keine Trisomie 13.

Auf zytogenetischer Ebene konnten weiterhin ein Wolf-Hirschhorn-Syndrom, ein Williams-Beuren-Syndrom, ein Deletionssyndrom 22q13, ein Mikrodeletionssyndrom 1q21.1 und ein BOR-Syndrom, aufgrund einer das *EYA1*-Gen einschließenden Deletion, diagnostiziert werden. Mittels molekulargenetischer Methoden konnte bei einer weiteren Patientin eine *EYA1*-Mutation und damit ebenfalls ein BOR-Syndrom nachgewiesen werden. Bei einer dritten Patientin lag kein Genetikbefund zum Nachweis des diagnostizierten BOR-Syndroms vor. Die Rate an BOR-Syndromen lag somit mit 0,7% auf dem gleichen Niveau mit der von Hwang et al. ermittelten Rate von 0,5% [15].

Auf molekulargenetischer Ebene fand sich am häufigsten eine *HNF1 β* -Mutation bei 1,5% der Patient*innen. Damit bildeten *HNF1 β* -Mutationen die insgesamt häufigste genetische

Grundlage für den Phänotyp der Patient*innen. Auch in der Literatur sind Mutationen im *HNF1 β* -Gen als häufigste Ursache für CAKUT beschrieben, wobei die dort zu findenden Häufigkeiten mit beispielsweise 5,5% oder 11% zum Teil deutlich über der hier ermittelten Rate liegen [14,16]. Ähnlich verhält es sich mit dem Gen *PAX2*, das in der Literatur als ebenfalls mit am häufigsten CAKUT-verursachend beschrieben wird, mit Raten von beispielsweise 4,1% oder 7% [14,16]. Im Gegensatz dazu wurden in der vorliegenden Studie nur bei zwei Patient*innen *PAX2*-Veränderungen detektiert, wovon eine der beiden als nicht hinreichende Erklärung für das klinische Erscheinungsbild der Patientin eingestuft wurde. Die abweichenden Häufigkeiten können vermutlich darauf zurückgeführt werden, dass für die referenzierten Studien nur Patient*innen mit einer Nierenhypodysplasie und reduzierter GFR eingeschlossen wurden [14,16]. Zudem erfolgten in der vorliegenden Studie nur bei ausgewählten Patient*innen genetische Analysen. Die von Hwang et al. festgestellten Prävalenzen von 0,8% bzw. 0,7% für *HNF1 β* - und *PAX2*-Mutationen in einer nicht nach Nierenhypodysplasie und chronischer Niereninsuffizienz vorselektierten CAKUT-Population liegen eher im Bereich der hier ermittelten Werte [15]. Bei Nicolaou et al. konnte sogar nur bei 0,2% der Patient*innen eine *HNF1 β* -Mutation, aber bei 0,7% eine *PAX2*-Mutation ausfindig gemacht werden [71].

Insgesamt decken sich somit die Resultate der genetischen Untersuchungen mit bereits publizierten Daten trotz des geringen Anteils an Patient*innen, bei denen solche Untersuchungen durchgeführt wurden.

Eine *GATA3*-Mutation ist in der vorliegenden Studie ebenfalls relativ häufig nachgewiesen worden, bei insgesamt drei Patient*innen, entsprechend einer Rate von 0,7%. Davon wurde aber nur eine Mutation als „mit hoher Wahrscheinlichkeit die molekulargenetische Ursache für das klinische Bild der Patientin darstellend“ eingeordnet. Die anderen beiden wurden mit „pathogener Effekt gut vorstellbar“ bzw. „unklar pathogen“ bewertet. Im Vergleich dazu lag die *GATA3*-Mutationsrate bei Hwang et al. etwas niedriger mit 0,3% [15]. In diesem Zusammenhang wird auch die Schwierigkeit der Bewertung gefundener Veränderungen bezüglich ihrer Pathogenität deutlich. Diese ist derzeit ohne funktionelle Assays schwer zu definieren. Das wiederum erschwerte die Auswertung im Rahmen der vorliegenden Studie. Ebenso ist ein Zusammenhang zwischen einem diagnostizierten Syndrom und bestehender CAKUT nicht immer sicher, wenn diese nicht zum typischen klinischen Bild des Syndroms gehören. Dies war beispielsweise bei einem Geschwister-

paar mit einem Tricho-Rhino-Phalangealen Syndrom Typ 1 der Fall, wo mehrere Einzelfallberichte von betroffenen Patient*innen mit verschiedenen renalen bzw. urogenitalen Anomalien eine Verbindung vermuten lassen [55,56].

Weiterhin konnten in folgenden Genen bei je einer Patientin oder einem Patienten Veränderungen festgestellt werden, die als definitiv, wahrscheinlich oder möglicherweise krankheitsverursachend beurteilt wurden: *FRAS1*, *FREM1*, *KMT2D* (als Ursache eines Kabuki-Syndroms), *SMAD4* (als Ursache eines Myhre-Syndroms) und *TFAP2A*. Weitere identifizierte Veränderungen wurden vom durchführenden Genetiklabor als nicht hinreichende Erklärung für die klinischen Erscheinungsbilder der Patient*innen eingestuft. Es besteht jedoch die Hypothese, dass diese Veränderungen allein allenfalls einen kleinen Effekt haben, aber in Kombination mit weiteren derartigen Mutationen möglicherweise CAKUT bedingen können [71].

Zur weiteren Aufklärung der genetischen Hintergründe der CAKUT bedarf es noch umfangreicher Studien, wie bereits zuvor ausgeführt wurde.

4.4 Ausblick

In der vorliegenden Studie wurden die Faktoren Geschlecht, Frühgeburtlichkeit, auffällige Pränatalbefunde und Harnwegsinfektionen als erstes Symptom hinsichtlich ihrer Assoziation mit der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz evaluiert. Die Resultate können zukünftig in Verbindung mit den Ergebnissen anderer Studien des Themengebietes für die Erstellung von Richtlinien für die Betreuung von Patient*innen mit CAKUT genutzt werden. Mithilfe solcher Richtlinien könnte eine gute Versorgung besonders gefährdeter Patient*innen gewährleistet und andererseits eine Belastung weniger gefährdeter Patient*innen durch häufige und aufwendige Untersuchungen vermieden werden.

Aufgrund der Limitationen dieser Arbeit hinsichtlich der Methodik sollten die Ergebnisse mittels prospektiver Studien validiert werden. Alternativ bzw. ergänzend wäre die Etablierung eines CAKUT-Registers eine Option.

Außerdem bedarf es Studien mit erweiterter genetischer Diagnostik inklusive Verwendung der modernen Sequenzierungstechniken, um die genetischen Hintergründe hinreichend aufzuklären. Die Perspektive ist, anhand der genetischen Befunde Empfehlungen zur Diagnostik bezüglich eventuell begleitender Befunde zu erarbeiten, Hinweise für die Prognose zu erlangen und Therapieempfehlungen auszusprechen.

Literaturverzeichnis

1. Soliman NA, Ali RI, Ghobrial EE, Habib EI, Ziada AM. Pattern of Clinical Presentation of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract among Infants and Children. *Nephrology*. 2015;20:413–8.
2. Caruana G, Bertram JF. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract Genetics in Mice and Men. *Nephrology*. 2015;20:309–11.
3. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EMHF, Giles RH, Knoers NVAM. Genetic, Environmental, and Epigenetic Factors Involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:720–31.
4. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C. Prenatal Detection of Congenital Renal Malformations by Fetal Ultrasonographic Examination: An Analysis of 709,030 Births in 12 European Countries. *Eur J Med Genet*. 2005;48:131–44.
5. Loane M, Dolk H, Kelly A, Teljeur C, Greenlees R, Denssem J. Paper 4: EUROCAT Statistical Monitoring: Identification and Investigation of Ten Year Trends of Congenital Anomalies in Europe. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2011;91:S31–43.
6. Postoev VA, Grijbovski AM, Kovalenko AA, Anda EE, Nieboer E, Odland JØ. Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract: A Murmansk County Birth Registry Study. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2016;106:185–93.
7. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth M-P. Associated Nonurinary Congenital Anomalies among Infants with Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract (CAKUT). *Eur J Med Genet*. 2014;57:322–8.
8. dos Santos Junior ACS, de Miranda DM, Simões e Silva AC. Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: An Embryogenetic Review. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev*. 2014;102:374–81.
9. Song R, Yosypiv I V. Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:353–64.
10. Uy N, Reidy K. Developmental Genetics and Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J Pediatr Genet*. 2015;05:051–60.
11. Renkema KY, Winyard PJ, Skovorodkin IN, Levtchenko E, Hindryckx A, Jeanpierre C, Weber S, Salomon R, Antignac C, Vainio S, Schedl A, Schaefer F, Knoers NVAM, Bongers EMHF. Novel Perspectives for Investigating Congenital Anomalies

- of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3843–51.
12. Vivante A, Kohl S, Hwang D-Y, Dworschak GC, Hildebrandt F. Single-Gene Causes of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT) in Humans. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:695–704.
 13. Weber S. Novel Genetic Aspects of Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24:212–8.
 14. Weber S, Moriniere V, Knüppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, Jankauskiené A, Mir S, Montini G, Peco-Antic A, Wühl E, Zurowska AM, Mehls O, Antignac C, Schaefer F, Salomon R. Prevalence of Mutations in Renal Developmental Genes in Children with Renal Hypodysplasia: Results of the ESCAPE Study. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2864–70.
 15. Hwang D-Y, Dworschak GC, Kohl S, Saisawat P, Vivante A, Hilger AC, Reutter HM, Soliman NA, Bogdanovic R, Kehinde EO, Tasic V, Hildebrandt F. Mutations in 12 Known Dominant Disease-Causing Genes Clarify Many Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Kidney Int*. 2014;85:1429–33.
 16. Thomas R, Sanna-Cherchi S, Warady BA, Furth SL, Kaskel FJ, Gharavi AG. HNF1B and PAX2 Mutations Are a Common Cause of Renal Hypodysplasia in the CKiD Cohort. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:897–903.
 17. Schedl A. Renal Abnormalities and Their Developmental Origin. *Nat Rev Genet*. 2007;8:791–802.
 18. Sahay M. Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract (CAKUT). *Clin Queries Nephrol*. 2013;2:156–65.
 19. Nayak SS, Shukla A, Kodandapani S, Adiga PK, Girisha KM. What Does Fetal Autopsy Unmask in Oligohydramnios? *J Matern Neonatal Med*. 2015:1–5.
 20. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, Innocenti MLD, Somenzi D, Trivelli A, Caridi G, Izzi C, Scolari F, Mattioli G, Allegri L, Ghiggeri GM. Renal Outcome in Patients with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Kidney Int*. 2009;76:528–33.
 21. Richter-Rodier M, Lange A, Hinken B, Hofmann M, Stenger R, Hoffmann W, Fusch C, Haas J. Ultrasound Screening Strategies for the Diagnosis of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Ultraschall Der Medizin - Eur J Ultrasound*. 2012;33:E333–8.
 22. Renkema KY, Stokman MF, Giles RH, Knoers NVAM. Next-Generation

- Sequencing for Research and Diagnostics in Kidney Disease. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:433–44.
23. Capone V, Morello W, Taroni F, Montini G. Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play. *Int J Mol Sci.* 2017;18:796.
 24. Xue Y, Ankala A, Wilcox WR, Hegde MR. Solving the Molecular Diagnostic Testing Conundrum for Mendelian Disorders in the Era of Next-Generation Sequencing: Single-Gene, Gene Panel, or Exome/Genome Sequencing. *Genet Med.* 2015;17:444–51.
 25. Kajbafzadeh A-M, Turchi A, Ebadi M. The Outcome of Initial Endoscopic Treatment in the Management of Concomitant Vesicoureteral Reflux and Ureteropelvic Junction Obstruction. *Urology.* 2013;81:1040–6.
 26. Nef S, Neuhaus TJ, Spartà G, Weitz M, Buder K, Wisser J, Gobet R, Willi U, Laube GF. Outcome after Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Eur J Pediatr.* 2016;175:667–76.
 27. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F, Italkid Project. Epidemiology of Chronic Renal Failure in Children: Data from the Italkid Project. *Pediatrics.* 2003;111:e382-7.
 28. Zagożdżon I, Żurowska A, Prokurat S, Rubik J, Drożdż D, Szczepańska M, Warzywoda A, Jander A, Ziółkowska H, Makulska I, Bieniaś B, Kipigroch H, Wierciński R, Siteń G. Do Children with End-Stage Renal Disease Live Shorter? Analysis of Mortality on the Basis of Data from the Polish Registry of Renal Replacement Therapy in Children. *Adv Med Sci.* 2015;60:13–7.
 29. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, Groothoff JW, Verrina E, Heaf JG, Jankauskiene A, Lukosiene V, Molchanova EA, Mota C, Peco-Antić A, Ratsch I-M, Bjerre A, Roussinov DL, Sukalo A, Topaloglu R, Van Hoeck K, Zagozdzon I, Jager KJ, Van Stralen KJ. Demographics of Paediatric Renal Replacement Therapy in Europe: A Report of the ESPN/ERA–EDTA Registry. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:2403–10.
 30. Chesnaye NC, Schaefer F, Groothoff JW, Bonthuis M, Reusz G, Heaf JG, Lewis M, Maurer E, Paripović D, Zagozdzon I, van Stralen KJ, Jager KJ. Mortality Risk in European Children with End-Stage Renal Disease on Dialysis. *Kidney Int.* 2016;89:1355–62.
 31. McDonald SP, Craig JC. Long-Term Survival of Children with End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med.* 2004;350:2654–62.

32. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, Van Damme-Lombaerts R, Godefroid N, Ghuysen M-S, Van Hoeck K, Raes A, Janssen F, Robert A. Clinical Characteristics and Outcomes of Children with Stage 3–5 Chronic Kidney Disease. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:935–40.
33. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Fine RN, Tejani A. Chronic Renal Insufficiency in Children: The 2001 Annual Report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:796–804.
34. Wuhl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, Wanner C, Heaf JG, Zurriaga O, Hoitsma A, Niaudet P, Palsson R, Ravani P, Jager KJ, Schaefer F. Timing and Outcome of Renal Replacement Therapy in Patients with Congenital Malformations of the Kidney and Urinary Tract. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:67–74.
35. Kiliś-Pstrusińska K, Wasilewska A, Medyńska A, Bałasz-Chmielewska I, Grenda R, Kluska-Jóźwiak A, Leszczyńska B, Olszak-Szot I, Miklaszewska M, Szczepańska M, Tkaczyk M, Urzykowska A, Zachwieja K, Zajączkowska M, Ziółkowska H, Zagożdżon I, Zwolińska D. Psychosocial Aspects of Children and Families of Children Treated with Automated Peritoneal Dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:2157–67.
36. Medway M, Tong A, Craig JC, Kim S, Mackie F, McTaggart S, Walker A, Wong G. Parental Perspectives on the Financial Impact of Caring for a Child With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:384–93.
37. Beetz R, Bökenkamp A, Brandis M, Hoyer P, John U, Kemper MJ, Kirschstein M, Kuwertz-Bröking E, Misselwitz J, Müller-Wiefel D-E, Rascher W. Diagnostik Bei Konnatalen Dilatationen Der Harnwege. *Monatsschrift Kinderheilkd.* 2002;150:76–84.
38. AMBOSS GmbH. Name Der Illustration: Grade Des Harnstaus, Kapitel: Harnabflussstörungen, Illustratorin: Meike Schmidt, [Updated 07.02.2019; Cited 2019 18.02.2019]. Available from: <https://www.amboss.com/de/library#xid=Ni0-7f&anker=Zb3a24c4bee672376bac11d395403f4d1>.
39. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1-266.
40. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:629–37.

41. Müller D. 25.2.8 Major- und Minoranomalien. In: Hübler A, Jorch G, editors. Neonatologie. Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. 2nd ed., Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019, p. 696.
42. Liao C, Fu F, Yi C, Li R, Yang X, Xu Q, Li D. Prenatal Diagnosis of an Atypical 1q21.1 Microdeletion and Duplication Associated with Foetal Urogenital Abnormalities. *Gene*. 2012;507:92–4.
43. Rosenfeld JA, Traylor RN, Schaefer GB, McPherson EW, Ballif BC, Klopocki E, Mundlos S, Shaffer LG, Aylsworth AS. Proximal Microdeletions and Microduplications of 1q21.1 Contribute to Variable Abnormal Phenotypes. *Eur J Hum Genet*. 2012;20:754–61.
44. Pankau R, Partsch C-J, Winter M, Gosch A, Wessel A. Incidence and Spectrum of Renal Abnormalities in Williams-Beuren Syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;63:301–4.
45. Sforzini C, Milani D, Fossali E, Barbato A, Grumieri G, Bianchetti MG, Selicorni A. Renal Tract Ultrasonography and Calcium Homeostasis in Williams-Beuren Syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:899–902.
46. Sammour ZM, Gomes CM, de Bessa J, Pinheiro MS, Kim CAE, Hisano M, Bruschini H, Srougi M. Congenital Genitourinary Abnormalities in Children with Williams–Beuren Syndrome. *J Pediatr Urol*. 2014;10:804–9.
47. Kolevzon A, Angarita B, Bush L, Wang AT, Frank Y, Yang A, Rapaport R, Saland J, Srivastava S, Farrell C, Edelman LJ, Buxbaum JD. Phelan-McDermid Syndrome: A Review of the Literature and Practice Parameters for Medical Assessment and Monitoring. *J Neurodev Disord*. 2014;6:39.
48. Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn Syndrome: A Review and Update. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2015;169:216–23.
49. Rodriguez MM. Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT). *Fetal Pediatr Pathol*. 2014;33:293–320.
50. Bonsib SM. Developmental Anomalies and Cystic Kidney Diseases. *Atlas Med. Ren. Pathol.*, New York, NY: Springer New York; 2013, p. 17–91.
51. Cereda A, Carey JC. The Trisomy 18 Syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:81.
52. Ariel I, Wells TR, Landing BH, Singer DB. The Urinary System in Down Syndrome: A Study of 124 Autopsy Cases. *Pediatr Pathol*. n.d.;11:879–88.
53. Niamien-Attai C, Bacchetta J, Ranchin B, Sanlaville D, Cochat P. Atteintes Rénales de La Trisomies 21. *Arch Pédiatrie*. 2017;24:1013–8.

54. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth M-P. Associated Congenital Anomalies among Cases with Down Syndrome. *Eur J Med Genet.* 2015;58:674–80.
55. Rossi A, Devirgiliis V, Panasiti V, Borroni RG, Carlesimo M, Gentile M, Cariola F, Calvieri S. Missense Mutation in Exon 7 of TRPS1 Gene in an Italian Family with a Mild Form of Trichorhinophalangeal Syndrome Type I. *Br J Dermatol.* 2007;157:1021–4.
56. Tasic V, Gucev Z, Ristoska-Bojkovska N, Janchevska A, Lüdecke H-J. Tricho-Rhino-Phalangeal Syndrome in a 13-Year-Old Girl with Chronic Renal Failure and Severe Growth Retardation. *Ren Fail.* 2014;36:619–22.
57. Morimoto N, Shimizu A, Ohnishi K, Shimomura Y. A Novel Mutation in *TRPS1* in a Patient with Tricho-Rhino-Phalangeal Syndrome Type 1, Accompanied by Vesicoureteral Reflux. *Eur J Dermatology.* 2017;27:666–7.
58. Bhambhani V, Muenke M. Noonan Syndrome. *Am Fam Physician.* 2014;89:37–43.
59. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan Syndrome. *Lancet.* 2013;381:333–42.
60. Horn D, Wiczorek D, Metcalfe K, Barić I, Paležac L, Čuk M, Petković Ramadža D, Krüger U, Demuth S, Heinritz W, Linden T, Koenig J, Robinson PN, Krawitz P. Delineation of PIGV Mutation Spectrum and Associated Phenotypes in Hyperphosphatasia with Mental Retardation Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2014;22:762–7.
61. Forsythe E, Beales PL. Bardet–Biedl Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2013;21:8–13.
62. Wolf MTF. Nephronophthisis and Related Syndromes. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27:201–11.
63. Courcet J-B, Faivre L, Michot C, Burguet A, Perez-Martin S, Alix E, Amiel J, Baumann C, Cordier M-P, Cormier-Daire V, Delrue MA, Gilbert-Dussardier B, Goldenberg A, Jacquemont M-L, Jaquette A, Kayirangwa H, Lacombe D, Le Merrer M, Toutain A, Odent S, Moncla A, Pelet A, Philip N, Pinson L, Poisson S, Kim-Han LQS, Roume J, Sanchez E, Willems M, Till M, Vincent-Delorme C, Mousson C, Vinault S, Binguet C, Huet F, Sarda P, Salomon R, Lyonnet S, Sanlaville D, Geneviève D. Clinical and Molecular Spectrum of Renal Malformations in Kabuki Syndrome. *J Pediatr.* 2013;163:742–6.
64. Le Goff C, Michot C, Cormier-Daire V. Myhre Syndrome. *Clin Genet.* 2014;85:503–13.
65. Michot C, Le Goff C, Mahaut C, Afenjar A, Brooks AS, Campeau PM, Destree A,

- Di Rocco M, Donnai D, Hennekam R, Heron D, Jacquemont S, Kannu P, Lin AE, Manouvrier-Hanu S, Mansour S, Marlin S, McGowan R, Murphy H, Raas-Rothschild A, Rio M, Simon M, Stolte-Dijkstra I, Stone JR, Sznajder Y, Tolmie J, Touraine R, van den Ende J, Van der Aa N, van Essen T, Verloes A, Munnich A, Cormier-Daire V. Myhre and LAPS Syndromes: Clinical and Molecular Review of 32 Patients. *Eur J Hum Genet.* 2014;22:1272–7.
66. Wuhl E, van Stralen KJ, Wanner C, Ariceta G, Heaf JG, Bjerre AK, Palsson R, Duneau G, Hoitsma AJ, Ravani P, Schaefer F, Jager KJ. Renal Replacement Therapy for Rare Diseases Affecting the Kidney: An Analysis of the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:iv1–8.
67. Bondagji NS. Antenatal Diagnosis, Prevalence and Outcome of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract in Saudi Arabia. *Urol Ann.* 2014;6:36–40.
68. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults: A Systematic Review. *JAMA.* 2015;313:837–46.
69. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–150.
70. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, editors. *Duale Reihe Radiologie.* 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.
71. Nicolaou N, Pulit SL, Nijman IJ, Monroe GR, Feitz WFJ, Schreuder MF, van Eerde AM, de Jong TPVM, Giltay JC, van der Zwaag B, Havenith MR, Zwakenberg S, van der Zanden LFM, Poelmans G, Cornelissen EAM, Lilien MR, Franke B, Roeleveld N, van Rooij IALM, Cuppen E, Bongers EMHF, Giles RH, Knoers NVAM, Renkema KY. Prioritization and Burden Analysis of Rare Variants in 208 Candidate Genes Suggest They Do Not Play a Major Role in CAKUT. *Kidney Int.* 2016;89:476–86.
72. Beetz R, Bachmann H, Gatermann S, Keller H, Kuwertz-Bröking E, Misselwitz J, Naber KG, Rascher W, Scholz H, Thüroff JW, Vahlensieck W, Westenfelder M. Harnwegsinfektionen Im Säuglings- Und Kindesalter. *Urologe.* 2007;46:112–23.
73. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo A, Chalmers J, Sakkeus L, Irgens L, Gatt M, Gissler M, Blondel B. Preterm Birth Time Trends in Europe: A Study of 19 Countries. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120:1356–65.
74. Tain Y-L, Luh H, Lin C-Y, Hsu C-N. Incidence and Risks of Congenital Anomalies

- of Kidney and Urinary Tract in Newborns: A Population-Based Case-Control Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2659.
75. Swanson JR, Sinkin RA. Early Births and Congenital Birth Defects: A Complex Interaction. *Clin Perinatol*. 2013;40:629–44.
 76. Gimpel C, Avni FE, Bergmann C, Cetiner M, Habbig S, Haffner D, König J, Konrad M, Liebau MC, Pape L, Rellensmann G, Titieni A, von Kaisenberg C, Weber S, Winyard PJD, Schaefer F. Perinatal Diagnosis, Management, and Follow-up of Cystic Renal Diseases. *JAMA Pediatr*. 2018;172:74.
 77. Klaassen I, Kemper MJ. Oligohydramnion Immer Eine Infauste Prognose? *Monatsschrift Kinderheilkd*. 2010;158:1224–30.
 78. Brown H, Speechley K, Macnab J, Natale R, Campbell M. Biological Determinants of Spontaneous Late Preterm and Early Term Birth: A Retrospective Cohort Study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2015;122:491–9.
 79. Granese R, Gitto E, D'Angelo G, Falsaperla R, Corsello G, Amadore D, Calagna G, Fazzolari I, Grasso R, Triolo O. Preterm Birth: Seven-Year Retrospective Study in a Single Centre Population. *Ital J Pediatr*. 2019;45.
 80. Ylinen E, Ala-Houhala M, Wikström S. Prognostic Factors of Posterior Urethral Valves and the Role of Antenatal Detection. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:874–9.
 81. DeFoor W, Clark C, Jackson E, Reddy P, Minevich E, Sheldon C. Risk Factors for End Stage Renal Disease in Children with Posterior Urethral Valves. *J Urol*. 2008;180:1705–8; discussion 1708.
 82. Oliveira EA, Diniz JSS, Cabral AC V., Leite H V., Colosimo EA, Oliveira RBB, Vilasboas AS. Prognostic Factors in Fetal Hydronephrosis: A Multivariate Analysis. *Pediatr Nephrol*. 1999;13:859–64.
 83. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and Size of Patent Foramen Ovale During the First 10 Decades of Life: An Autopsy Study of 965 Normal Hearts. *Mayo Clin Proc*. 1984;59:17–20.
 84. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, Whisnant JP, Wiebers DO, Covalt JL, Petterson TM, Christianson TJH, Agmon Y. Patent Foramen Ovale: Innocent or Guilty?: Evidence From a Prospective Population-Based Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:440–5.
 85. Asrress KN, Marciniak M, Marciniak A, Rajani R, Clapp B. Patent Foramen Ovale: The Current State of Play. *Heart*. 2015;101:1916–25.
 86. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, Thorsson A

- V, Thorup J, Main KM. Cryptorchidism: Classification, Prevalence and Long-Term Consequences. *Acta Paediatr.* 2007;96:611–6.
87. Melo BF, Aguiar MB, Bouzada MCF, Aguiar RL, Pereira AK, Paixão GM, Linhares MC, Valerio FC, Simões e Silva AC, Oliveira EA. Early Risk Factors for Neonatal Mortality in CAKUT: Analysis of 524 Affected Newborns. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:965–72.
88. Oliveira EA, Cabral AC V., Pereira AK, Nelly Machado I, Silvério Santos Diniz J, Maria Arruda Lana A, Karine Oliveira Cunha L. Outcome of Fetal Urinary Tract Anomalies Associated with Multiple Malformations and Chromosomal Abnormalities. *Prenat Diagn.* 2001;21:129–34.
89. Lei T, Fu F, Li R, Wang D, Wang R, Jing X, Deng Q, Li Z, Liu Z, Yang X, Li D, Liao C. Whole-Exome Sequencing for Prenatal Diagnosis of Fetuses with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:1665–75.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Saskia Isert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Phäno- und Genotypisierung von Kindern und Jugendlichen mit Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT)“/„Pheno- and Genotyping of Children and Adolescents with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT)“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ich, Saskia Isert, hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Isert S, Müller D, Thumfart J. Factors Associated With the Development of Chronic Kidney Disease in Children With Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Front Pediatr* 2020;8:298.

Beitrag im Einzelnen:

Literaturrecherche, in Zusammenarbeit mit den Coautoren Konzeptualisierung des Forschungsprojektes (gemeinsame Entwicklung der Fragestellung und Planung der Methodik), im Anschluss eigenständige Erhebung der Primärdaten und deren statistische Analyse, Entwurf des Manuskripts, Erstellung sämtlicher Tabellen und Abbildungen sowie Umsetzung der Korrekturen und Verbesserungsvorschläge der Coautoren. Nach Einreichung der Publikation maßgebliche Mitarbeit im Review-Prozess und Freigabe des endgültigen Manuskripts.

Poster 1:

Isert S, Müller D, Thumfart J. Phänotypische und genotypische Charakterisierung von Kindern und Jugendlichen mit Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege. *Kinder- und Jugendmedizin aktuell – Online-Update 2020* aus Berlin; Berlin, Germany; 17.-19.09.2020.

Beitrag im Einzelnen: Gestaltung des E-Posters durch Übernahme der im Rahmen der Publikation 1 bzw. der Monographie durch mich, Saskia Isert, erhobenen Ergebnisse, Verfassung sämtlicher Texte des E-Posters sowie Erstellung aller Abbildungen und Tabellen, Umsetzung der Korrekturen und Verbesserungsvorschläge der Coautoren.

Poster 2:

Isert S, Müller D, Thumfart J. Phänotypische und genotypische Charakterisierung von Kindern und Jugendlichen mit Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege. 12. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. Berlin, Germany; 1.-4.10.2020.

Beitrag im Einzelnen: Gestaltung des Posters durch Übernahme der im Rahmen der Publikation 1 bzw. der Monographie durch mich, Saskia Isert, erhobenen Ergebnisse, Verfassung sämtlicher Texte des Posters sowie Erstellung aller Abbildungen und Tabellen, Umsetzung der Korrekturen und Verbesserungsvorschläge der Coautoren.

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

1. Isert S, Müller D, Thumfart J. Factors Associated With the Development of Chronic Kidney Disease in Children With Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Front Pediatr* 2020;8:298.
2. Isert S, Müller D, Thumfart J. Phänotypische und genotypische Charakterisierung von Kindern und Jugendlichen mit Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege. E-Poster für das Kinder- und Jugendmedizin aktuell – Online-Update 2020 aus Berlin; 17.-19.09.2020.
3. Isert S, Müller D, Thumfart J. Phänotypische und genotypische Charakterisierung von Kindern und Jugendlichen mit Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege. Poster-Präsentation anlässlich der 12. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. Berlin, Germany; 1.-4.10.2020.

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich während der langen Zeit der Erstellung meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben und ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Dominik Müller für die Überlassung des Themas und die langjährige Betreuung.

Ganz herzlich danke ich auch Frau Dr. Julia Thumfart für die umfassende und tatkräftige Unterstützung während der gesamten Zeit, für die zeitnahen Antworten und Korrekturen sowie die vielen Stunden, um meine endlosen Fragen zu beantworten.

Weiterhin gebührt mein Dank den Krankenschwestern des KfH-Nierenzentrums für Kinder und Jugendliche in der Charité, die mir so oft beim Suchen der Akten halfen und deren Gesellschaft die Arbeitsstunden freundlicher gestaltete.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Dabei gilt mein Dank besonders meiner Freundin und ehemaligen Kommilitonin Julia Querbach für ihre Hilfe rund um das Thema Statistik und SPSS. Meinem Freund, Taras Günther, und meiner Mama, Andrea Graskowski, danke ich aus tiefstem Herzen für ihre immerwährende Unterstützung in allen Bereichen, von Statistik, über Korrekturlesen bis hin zum „Rückenfreihalten“, und für ihre stetige Ermutigung. Meinem verstorbenen Opa, Dr. Hans-Peter Zlanabitnig, widme ich diese Doktorarbeit, weil ich weiß, was ihm der Abschluss meiner Doktorarbeit bedeuten würde.