

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

DISSERTATION

**Klinische und genetische Charakterisierung von Kindern und
Jugendlichen mit MPGN**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lena Berenberg-Gossler

Datum der Promotion: 03.12.2021

Anmerkung:

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in *Pediatric Nephrology* 2018 veröffentlicht (1):

Holle J, Berenberg-Goßler L, Wu K, Beringer O, Kropp F, Müller D, Thumfart J. Outcome of membranoproliferative glomerulonephritis and C3-glomerulopathy in children and adolescents. Pediatr Nephrol 2018;33:2289-98.

Für Tabellen und Abbildungen aus oben genannter Publikation, die in dieser Arbeit in modifizierter Form erneut erschienen sind, liegt eine entsprechende Nutzungsgenehmigung vor (Springer Nature, *Pediatric Nephrology*, ReUseLicenseNumber 5020660897793).

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	7
Abstract Deutsch	8
Abstract English	9
1. Einleitung	11
1.1. Definition und Epidemiologie	11
1.2. Klassifikation im Wandel.....	11
1.3. Pathophysiologie	13
1.3.1. Komplementsystem	13
1.3.2. Pathophysiologische Unterschiede zwischen IC-MPGN und C3G	15
1.3.3. Antikörper	15
1.3.4. Genetische Veränderungen	16
1.4. Klinik und Verlauf	19
1.5. Diagnostik	20
1.6. Therapie	20
1.7. Ziele und wissenschaftliche Bedeutung dieser Arbeit	22
2. Methodik.....	23
2.1. Studienpopulation.....	23
2.2. Datenerhebung und Methoden	23
2.2.1. Dokumentation und Parameter	23
2.2.2. Grenzwerte und klinische Definitionen	24
2.2.3. Remissionskriterien	26
2.2.4. Klassifikationskriterien und histologische Beurteilung	27
2.2.5. Genetische Analyse und Definitionen	27
2.3. Statistik und Programme	28
3. Ergebnisse	29
3.1. Präsentation	29
3.1.1. Allgemein.....	29
3.1.2. Klinik.....	29
3.1.3. Differenzialdiagnostik.....	32
3.2. Histologie und Klassifikation	32

3.3. Komplementdiagnostik	34
3.4. Genetik.....	35
3.4.1. Allgemein.....	35
3.4.2. CFHR5-Nephropathie	35
3.4.3. Risiko-Varianten	37
3.4.4. Veränderungen unklarer Signifikanz	40
3.5. Therapie	41
3.6. Follow-up.....	42
3.6.1. Allgemein.....	42
3.6.2. Verlauf nach 12, 24, 36 und 48 Monaten	43
3.6.3. Remission.....	45
3.6.4. Eculizumab.....	46
4. Diskussion	48
4.1. Klinik.....	48
4.2. Klassifikation	49
4.3. Komplementdiagnostik	51
4.4. Genetik.....	51
4.4.1. CFHR5-Nephropathie	51
4.4.2. Risiko-Varianten	52
4.4.3. Vergleich mit komplementvermitteltem HUS.....	53
4.4.4. „multiple hits“ und „mutational load“ Konzept	55
4.5. Therapie	56
4.5.1. Allgemein.....	56
4.5.2. Eculizumab.....	57
4.6. Remission	57
4.7. Limitationen der vorliegenden Arbeit	58
4.8. Perspektiven.....	59
5. Literaturverzeichnis	62
6. Eidesstattliche Versicherung	79
7. Lebenslauf.....	81
8. Publikationsliste	82
9. Danksagung	83

Abkürzungsverzeichnis

ACMG	American College of Medical Genetics
aHTN	Arterielle Hypertonie
ADAM19	ADAM Metalloprotease Domain 19
ADAMTS13	ADAM Metalloprotease with thrombospondin-1-like Domains
AKI	Acute kidney injury (Akute Niereninsuffizienz)
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
Anti-GBM-Ak	Autoantikörper gegen die glomeruläre Basalmembran
APH50	Funktionstest des alternativen Komplementweges
C1 bis C9	Komplementfaktoren 1 bis 9
C1q	Komponente des Komplementfaktors 1
C2a, C2b	Komponenten des Komplementfaktors 2
C3a, C3b	Komponenten des Komplementfaktors 3
C3AR1	Komplementfaktor 3a Rezeptor 1
C4a, C4b	Komponenten des Komplementfaktors 4
C5a, C5b	Komponenten des Komplementfaktors 5
C8a	Komponente des Komplementfaktors 8
C3G	C3-Glomerulopathie
C3GN	C3-Glomerulonephritis
C3NeF	C3 Nephritis Faktor
CD20	Oberflächenprotein auf B-Zellen
CFB	Komplementfaktor B
CFD	Komplementfaktor D
CFH	Komplementfaktor H
CFHR 1 bis 5	Complement Factor H Related Proteins 1 bis 5
CFHR5-Nephropathie	Autosomal vererbte Nephropathie bei Mutation im CFHR5-Gen
CFI	Komplementfaktor I
CH50	Funktionstest des klassischen Komplementweges
Cp40	Compstatin-Analogon, ein Komplementinhibitor
CR1, CR2	Komplementrezeptor 1, Komplementrezeptor 2

CRP	C-reaktives Protein
CsA	Cyclosporin A
DAF/CD55	Decay Accelerating Factor
DDD	Dense Deposit Disease
ESRD	Endstage renal disease (terminale Niereninsuffizienz)
eGFR	Errechnete glomeruläre Filtrationsrate
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HGVS	Human Genome Variation Society
HLA-Typ	Typisierung des Human Leukocyte Antigen
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
IC-MPGN	Immunkomplexvermittelte MPGN
IgA, IgM, IgG	Immunglobulin A, Immunglobulin M, Immunglobulin G
KOF	Körperoberfläche
MBL	Mannosebindendes Lektin
MCP/CD46	Membrankofaktorprotein
MFHR1	Fusionsprotein aus CFH und CFHR1, Komplementinhibitor
MLPA	Multiplexe ligationsabhängige Amplifikation
MPGN	Membranproliferative Glomerulonephritis
MMF	Mycophenolat-Mofetil
NTX	Nierentransplantation
PE	Plasmapherese
pRIFLE-Score	pädiatrischer RIFLE-Score (Risk - Injury - Failure - Loss - ESRD) zur Abschätzung der Nierenfunktionseinschränkung
Prot/Krea	Protein/Kreatinin-Quotient im Urin
RPGN	Rapid-progressive Glomerulonephritis
sC5b-9	Lösliches C5b-9 (Marker des terminalen Komplementkomplexes)
sCR1	Löslicher Komplementrezeptor 1
SNP	Single Nucleotide Polymorphism (Einzelnukleotid-Polymorphismus)
THBD	Thrombomodulin
TT30	Fusionsprotein aus CR2 und CFH, Komplementinhibitor

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Klassifikation der MPGN im Wandel</i>	12
<i>Abbildung 2 Drei Aktivierungswege des Komplementsystems</i>	14
<i>Abbildung 3 Reklassifizierung von Patient*innen mit MPGN</i>	33
<i>Abbildung 4 Anzahl genetischer Risiko-Varianten im Gruppenvergleich</i>	38
<i>Abbildung 5 (A-D) Klinischer Verlauf bei MPGN</i>	43
<i>Abbildung 6 Einzelverläufe zweier mit Eculizumab behandelter Patient*innen</i>	47

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Mutationen und Risiko-Varianten bei MPGN</i>	17
<i>Tabelle 2 Klassifikation der akuten Niereninsuffizienz nach pRIFLE</i>	25
<i>Tabelle 3 Remissionskriterien</i>	27
<i>Tabelle 4 Charakteristika bei Präsentation im Gruppenvergleich</i>	30
<i>Tabelle 5 Individuelle Patient*innencharakteristika bei Präsentation</i>	31
<i>Tabelle 6 Semiquantitative Immunhistochemie und histologische Reklassifizierung</i>	34
<i>Tabelle 7 Komplementdiagnostik im Gruppenvergleich</i>	35
<i>Tabelle 8 Genetische Risikokonstellation bei Patient 12 und seinen Eltern</i>	36
<i>Tabelle 9 Weitere genetische Veränderungen bei Patient 12</i>	37
<i>Tabelle 10 Risiko-Varianten (absolute Häufigkeit) im Gruppenvergleich</i>	38
<i>Tabelle 11 Genetisches Risikoprofil bei C3G und IC-MPGN</i>	39
<i>Tabelle 12 Sonstige Veränderungen unklarer Signifikanz</i>	40
<i>Tabelle 13 Medikamentöse Therapien (absolute Häufigkeit) im Gruppenvergleich</i>	41
<i>Tabelle 14 Therapiemaßnahmen bei C3G und IC-MPGN</i>	42
<i>Tabelle 15 Charakteristika nach 24 und 36 Monaten im Gruppenvergleich</i>	45
<i>Tabelle 16 Individuelles Outcome und Follow-up</i>	46

Abstract Deutsch

Einleitung: Die Membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN) ist eine seltene Nierenerkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Man unterscheidet zwischen der komplementvermittelten C3 Glomerulopathie (C3G) und der immunkomplexvermittelten MPGN (IC-MPGN). Die C3G wird weiter unterteilt in Dense Deposit Disease (DDD) und C3 Glomerulonephritis (C3GN). Pathophysiologisch spielt die Dysregulation im Komplementsystem, mitbedingt durch Infekte, Autoantikörper und genetische Prädisposition, eine wichtige Rolle. Der Einfluss genetischer Veränderungen ist noch nicht ausreichend untersucht. Prognostische Parameter und einheitliche Therapieempfehlungen fehlen bislang für pädiatrische Patient*innen.

Methodik: Patientenakten an einem pädiatrischen Zentrum wurden retrospektiv ausgewertet. Die Patient*innen wurden mittels klinischer, histopathologischer und genetischer Daten charakterisiert.

Ergebnisse: 12 Kinder und Jugendliche mit MPGN wurden in die Auswertung eingeschlossen. Es erfolgte die Reklassifizierung der Patient*innen anhand der aktuellen Einteilung in die Gruppen IC-MPGN (n=7) und C3G (n=5).

Das klinische Bild war heterogen ohne signifikante Unterschiede zwischen den Klassifikationsgruppen. Die bei Diagnosestellung jüngsten Patient*innen (2 Jahre und 4 Jahre) zeigten beide eine DDD. Beide Gruppen (IC-MPGN 6/7, C3G 5/5) wiesen Anzeichen einer Komplementaktivierung auf, Patient*innen mit C3G hatten bei Präsentation ($p = 0,016$) und nach 12 Monaten ($p = 0,041$) signifikant niedrigere C3-Werte. Antikörper (C3NeF, CFB und C3b) fanden sich bei 3 Patient*innen mit C3G oder IC-MPGN.

Ein Patient mit einer Mutation im CFHR5-Gen mit inkompletter Penetranz wurde als CFHR5-Nephropathie gewertet. 9 Patient*innen wurden genetisch untersucht. Alle zeigten Risiko-Varianten in Komplement-Genen. Patient*innen mit C3G hatten signifikant mehr Risiko-Varianten als Patient*innen mit IC-MPGN ($p = 0,032$).

Therapeutisch wurden ACE-Hemmer, Kortikosteroide und Mycophenolat-Mofetil (MMF) eingesetzt. Zwei Patient*innen mit C3G wurden mit dem Komplementblocker Eculizumab therapiert.

Das mediane Follow-up lag bei 1,6 Jahren [0,6 - 15,8]. Arterielle Hypertonie ($p = 0,009$), Proteinurie ($p = 0,001$) und C3-Erniedrigung ($p = 0,017$) zeigten sich nach 12 Monaten signifikant rückläufig. 2 Patient*innen erreichten eine komplette, 4 Patient*innen eine partielle und 5 Patient*innen keine Remission, Eine Patientin entwickelte eine terminale Niereninsuffizienz.

Schlussfolgerung: Trotz geringer Fallzahl trägt diese Arbeit zur klinischen und genetischen Charakterisierung pädiatrischer Patient*innen mit C3G/IC-MPGN bei. Genetische Risiko-Varianten wirken sich möglicherweise im Sinne eines „mutational load“ Konzeptes auf die Krankheitsentstehung aus. Ein individuelles Therapiekonzept ist aufgrund der Heterogenität der Erkrankung sinnvoll.

Abstract English

Introduction: Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN) is a rare cause of kidney disease in children and adolescents. The current classification distinguishes between a complement associated C3 glomerulopathy (C3G) and an immune-complex mediated MPGN (IC-MPGN). C3G is subclassified into Dense Deposit Disease (DDD) and C3 Glomerulonephritis (C3GN). A dysregulation of the complement system seems to play a pathogenic role, initiated by infections, autoantibodies and genetic risk constellations. The effect of genetic variations has not been investigated sufficiently. Prognostic parameters and standardised treatment recommendations are lacking.

Methods: Medical records in one pediatric center were analysed retrospectively. Patients were characterised based on clinical, histopathological and genetic data and regrouped according to prevalent classification criteria.

Results: 12 children and adolescents with MPGN were included. Patients were categorised as IC-MPGN (n=7) and C3G (n=5).

Clinical presentation was heterogenous. The youngest patients at presentation (2 years and 4 years) both showed a DDD. Both groups presented signs of complement activation, C3 levels were significantly lower in patients with C3G both initially ($p = 0.016$) and after 12 months ($p = 0.041$). Antibodies (C3NeF, CFB and C3b) were found

in 3 patients with C3G or IC-MPGN.

One patient with a mutation in the CFHR5-gene with incomplete penetrance was classified as CFHR5-nephropathy. Risk variants were found in all 9 genetically analysed patients. Patients with C3G showed more risk variants than patients with IC-MPGN ($p = 0,032$).

Treatment approaches included ACE-inhibition, steroids and Mycophenolic acid. 2 patients with C3G received a specific treatment with the complement inhibitor Eculizumab.

Median follow-up was 1.6 years [0.6-15.8]. Arterial hypertension ($p = 0.009$), proteinuria ($p = 0.001$) and C3 levels ($p = 0.017$) improved significantly after twelve months. 2 patients reached complete, 4 patients partial and 5 patients no remission. One patient with DDD progressed to Endstage renal disease (ESRD).

Conclusion: Despite its small sample size this work contributes to the characterisation of pediatric patients with C3G/IC-MPGN. Genetic risk variants possibly add to pathogenesis within a mutational load concept. An individual treatment approach is beneficial due to the heterogeneity of disease.

1. Einleitung

1.1. Definition und Epidemiologie

Die Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN) ist eine seltene Nierenerkrankung. Ihre Inzidenzrate liegt zwischen 140 und 930 Neuerkrankungen pro 1 Million Personen pro Jahr (2). Die MPGN ist ursächlich für etwa 4% aller primär renalen Ursachen eines nephrotischen Syndroms bei Kindern und für 7% bei Erwachsenen (3).

Die Diagnose wird histopathologisch gestellt und wird bei Cook et al. (4) beschrieben als eine „Verdickung glomerulärer Kapillarwände ('Membrano') und ein verbreitertes Mesangium aufgrund gesteigerter Matrix-Deposition, häufig mit einer mesangialen Hyperzellularität ('proliferativ)'“ (Übersetzung durch die Autorin). Wegweisend ist zudem der immunhistochemische Nachweis von Komplementfaktor 3 (C3) und/oder Immunkomplexen entlang der glomerulären Basalmembran (4).

1.2. Klassifikation im Wandel

Ursprünglich wurde die Erkrankung anhand des elektronenmikroskopischen Biopsiefundes in drei Untergruppen, die MPGN Typ I bis III, unterteilt (5). Der aktuelle ätiologische Klassifikationsansatz unterscheidet je nach Immunfluoreszenzmuster zwischen einer immunkomplexvermittelten (IC-MPGN) und einer komplementvermittelten Form (C3 Glomerulopathie (C3G)) (6-8).

Die immunkomplexvermittelte IC-MPGN zeigt primär glomeruläre Ablagerungen von Immunglobulinen und Antigenen aber auch von Komponenten des klassischen Komplementwegs wie die Faktoren C1q, C4 und C3 (4).

Sie ist mit viralen (HIV, Hepatitis B und Hepatitis C), bakteriellen (Staphylokokken, Streptokokken, Mycobacterium tuberculosis) und parasitären Infektionen, Autoimmunerkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Sjögren Syndrom, Systemischer Lupus erythematodes) und monoklonalen Gammopathien assoziiert (9-17).

Im Gegensatz dazu zeigt das Immunfluoreszenzmuster der komplementvermittelten MPGN glomeruläre C3-Komplexe bei fehlenden oder nur wenigen Ablagerungen von

Immunglobulinen entlang der glomerulären Basalmembran. Aufgrund der dominierenden Deposition von C3 im Glomerulum werden diese Formen unter dem Begriff C3G zusammengefasst (6).

Je nach elektronenmikroskopischem Muster wird die C3G weiter in die sogenannte Dense Deposit Disease (DDD) und die C3 Glomerulonephritis (C3GN) unterteilt. Die DDD zeigt dichte intramembranöse Ablagerungen wie ehemals bei MPGN Typ II beschrieben. Bei der C3GN finden sich subendotheliale oder subepitheliale Ablagerungen (ehemals einer MPGN Typ I oder III entsprechend) (4, 6, 18).

Abbildung 1 veranschaulicht den historischen (A) und den aktuellen (B) Klassifikationsansatz.

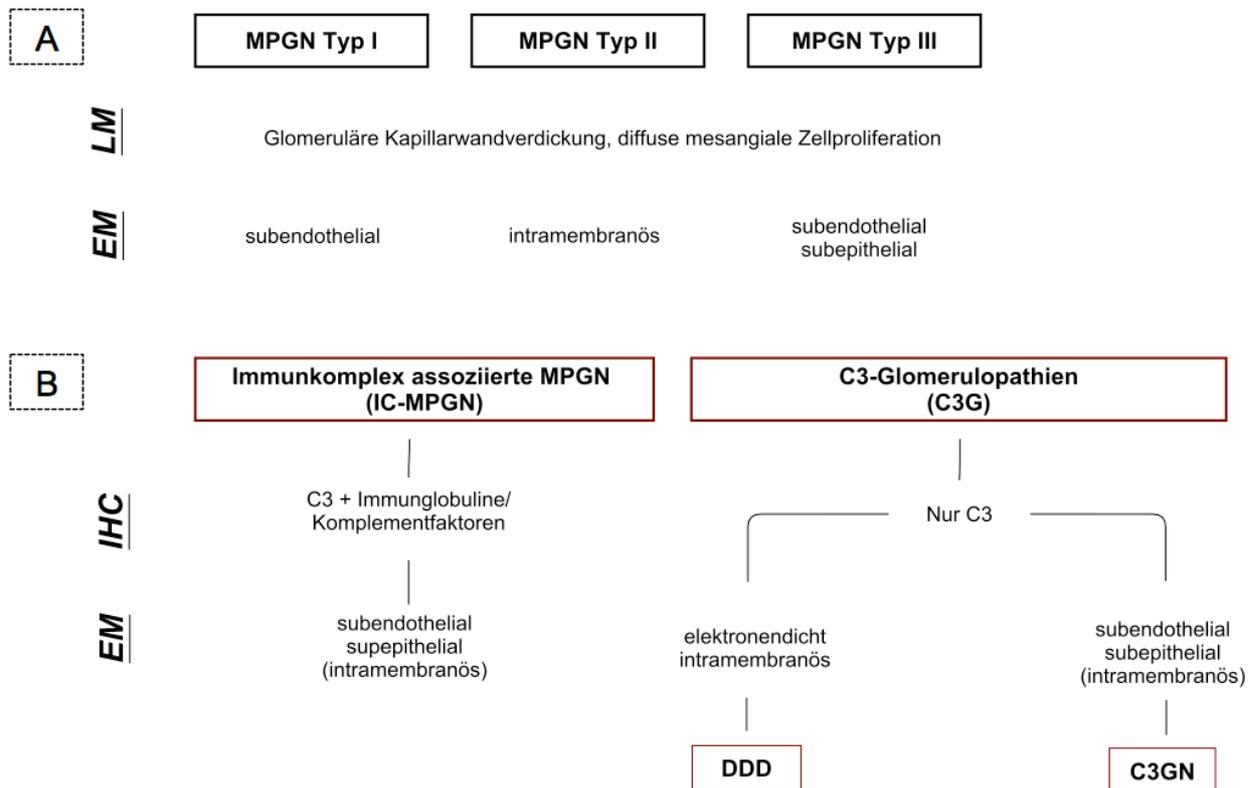


Abbildung 1 Klassifikation der MPGN im Wandel

Von A der historischen Einteilung (MPGN Typ I bis III) hin zum aktuellen Klassifikationsansatz B (IC-MPGN/C3G) mittels Elektronenmikroskopie (EM) und Immunhistochemie (IHC): C3 = Komplementfaktor 3, DDD = Dense Deposit Disease, C3GN = C3 Glomerulonephritis.

1.3. Pathophysiologie

1.3.1. Komplementsystem

Das Komplementsystem stellt die Grundlage für das Verständnis der pathophysiologischen Hintergründe der C3G und der IC-MPGN dar. Als Teil der unspezifischen Immunabwehr initiiert es das Anlocken von Leukozyten, eine Permeabilitätssteigerung an den Gefäßen sowie die Lyse und Opsonierung pathogener Keime und geschädigter körpereigener Zellen (19).

Das Komplementsystem ergänzt die Erregerabwehr des erworbenen Immunsystems. Es besteht aus den Komplementfaktoren C1-C9, die einander kaskadenartig aktivieren, sowie zahlreichen inhibitorischen und regulatorischen Proteinen. Es kann über drei Wege – den klassischen Weg, den Lektin-Weg und den alternativen Weg – initiiert werden (19).

Am Ende der Kaskaden steht die Bildung eines Membranangriffskomplexes (terminaler Komplementkomplex) aus C5b-C9, welcher durch eine Porenbildung zur Lyse der Erregermembran führt. Durch C3b und C4b opsonierte Pathogene werden zur Phagozytose freigegeben. C3a, C4a, C5a fungieren als Zytokine und Chemokine (19).

Der klassische Weg kann durch Antigen-Antikörper-Komplexe, der Lektinweg durch Mannosebindende Proteine aktiviert werden (19).

Beim alternativen Komplementweg wird Komplementfaktor C3 durch bakterielle Oberflächen-Polysaccharide aktiviert. Im Gegensatz zum klassischen Weg erfolgt die Aktivierung in geringem Umfang konstitutiv durch spontane Hydrolyse von C3 in der flüssigen Phase. Das hydrolysierte C3 kann mit Faktor B (CFB) interagieren, durch Faktor D gespalten werden (CFD) und eine C3-Initiierungskonvertase bilden. Diese spaltet direkt C3 zu C3b, welches sich an Oberflächen anlagert. Dort initiiert es die Phagozytose pathogener Keime und durch ihre Bindung an CFB die Bildung einer oberflächengebundenen C3-Konvertase. Diese Konvertase spaltet wiederum C3 zu C3b (19-21). Durch eine positive Feedback-Schleife kann sich die Kaskade rasch amplifizieren (22). Die Bindung von weiterem C3b an C3-Konvertasen führt über die Bildung einer C5-Konvertase zur Spaltung von C5 in C5a und C5b. Das C5b-Fragment bildet mit den Faktoren C6-C9 den Membranangriffskomplex (19-21).

Abbildung 2 stellt die drei Aktivierungswege des Komplementsystems schematisch dar.

Das Komplementsystem unterliegt einer strengen Kontrolle durch Regulatorproteine, wie Abbildung 2 ebenfalls veranschaulicht (23).

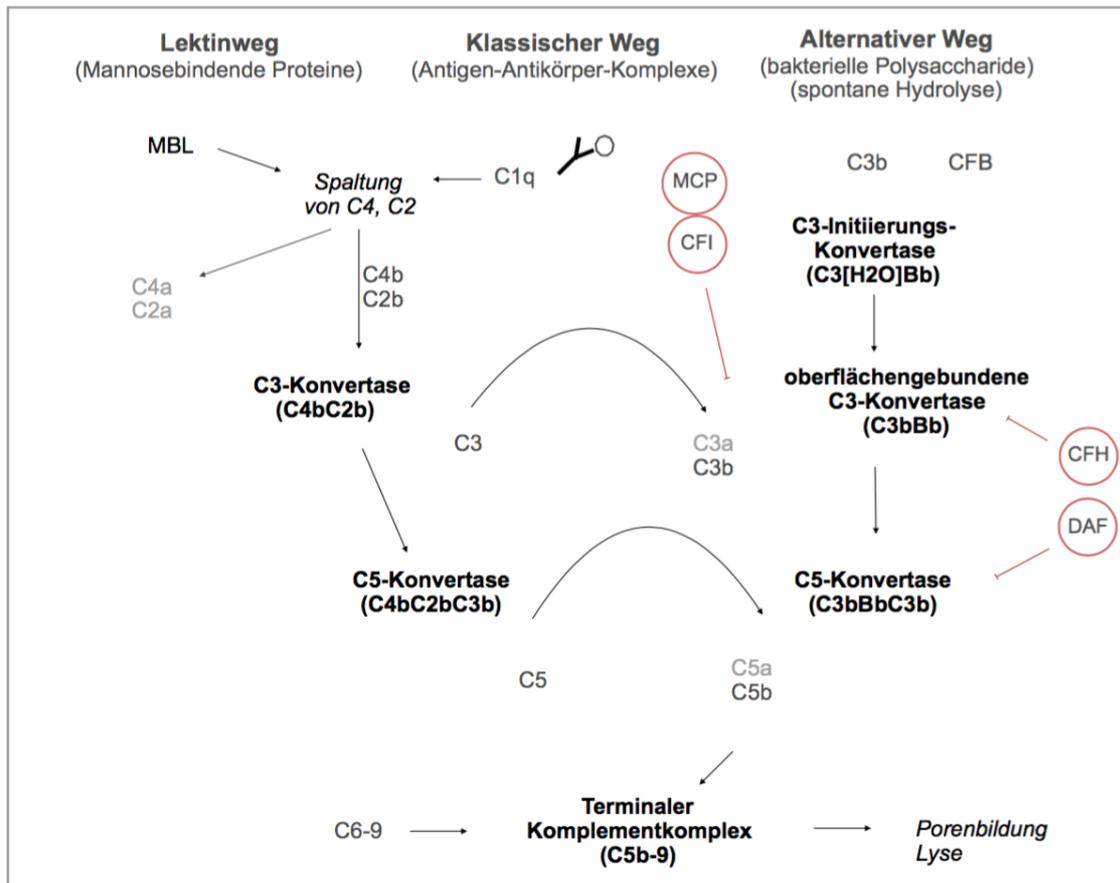


Abbildung 2 Drei Aktivierungswege des Komplementsystems

MBL: Mannosebindendes Lektin; C1-C9: Komplementfaktoren 1 bis 9; C2a bis C5a und C2b bis C5b und C1q: Untereinheiten der Komplementfaktoren; Regulatorproteine des alternativen Komplementwegs (rote Kreise): DAF (Decay Accelerating Factor/CD55): unterstützt den Abbau der C3- und C5-Konvertasen; CFI (Komplementfaktor I): degradiert C3b und C4b; MCP (membrane cofactor protein/CD46): Kofaktor für CFI bei C3b-Bindung, verhindert C3-/C5-Konvertasenbildung und destabilisiert diese (18, 23).

Die CFH-related proteins (CFHR) 1 bis 5 scheinen ebenfalls modulierend in das Komplementsystem einzugreifen. CFHR-Proteine sind Plasmaproteine, die einander und CFH strukturell ähneln und deren Gene sich im selben Gencluster wie das für CFH kodierende Gen befinden (24).

Nierenerkrankungen, wie die C3G oder das komplementvermittelte hämolytisch-urämische Syndrom (HUS), sind Folge eines Ungleichgewichts in der Homöostase des alternativen Komplementweges (23).

Zur Dysregulation im alternativen Komplementweg kann es durch verschiedene Mechanismen kommen: Eine fehlende oder unzureichende Inhibition durch CFH führt zum vermehrten Anfall von C3b. Veränderte CFHR-Proteine können um die Bindung an die C3-Konvertase konkurrieren und deren Inhibition durch CFH einschränken. Die Stabilisierung der C3-Konvertase durch hyperfunktionales C3 oder eine gestörte Inaktivierung von C3b durch MCP oder CFI führen ebenso zu einer übermäßigen Bildung von C3b (25).

1.3.2. Pathophysiologische Unterschiede zwischen IC-MPGN und C3G

Der IC-MPGN liegt eine Infektion, Autoimmunerkrankung oder monoklonale Gammopathie zu Grunde (17). Dadurch kommt es zur Initiierung des klassischen Wegs der Komplementkaskade durch zirkulierende Immunkomplexe. Diese schädigen im Verlauf die Kapillarwände. Immunkomplexe, Komplementfaktoren und Detritus lagern sich im Glomerulum ab (18).

Im Gegensatz dazu scheint es bei der C3G zu einer Dysregulation des alternativen Komplementweges zu kommen. Eine übermäßige Aktivierung des alternativen Komplementweges in der flüssigen Phase wird als zentraler Pathomechanismus bei der Entstehung der C3G angenommen (26, 27). Als ursächlich werden Antikörper und genetische Veränderungen in Proteinen des Komplementsystems beschrieben (26, 27). Allerdings finden sich nicht nur bei der C3G sondern auch bei der IC-MPGN Dysregulationen im alternativen Komplementweg im Sinne von genetischen Veränderungen oder Antikörpern. Eine strikte Trennung in zwei ätiologisch unabhängige Erkrankungen ist daher nicht möglich (26, 27).

1.3.3. Antikörper

Der Autoantikörper C3 Nephritis Faktor (C3NeF) lässt sich bei der DDD in etwa 80% der Fälle, bei der C3GN in etwa 50% der Fälle und seltener bei der IC-MPGN nachweisen (26, 28).

C3NeF bindet an ein Neoepitop der C3-Konvertase und stabilisiert diese. Dadurch wird einerseits der Abbau durch das Regulatorprotein CFH verhindert, andererseits werden die Halbwertszeit und die Spaltungsaktivität der Konvertase verlängert. Das Resultat ist die unkontrollierte Aktivierung des alternativen Komplementweges in der flüssigen

Phase (29). Allerdings korreliert das Vorhandensein des C3NeF nicht eindeutig mit dem Phänotyp oder dem Krankheitsverlauf (29, 30). Er findet sich zudem vereinzelt auch bei anderen Erkrankungen (Lupus Nephritis und Meningokokkenmeningitis) und bei Gesunden (31-33).

Antikörper gegen CFH kommen in der Literatur sowohl bei der DDD als auch bei der C3GN vor (34-38). Neben C3NeF und Antikörpern gegen CFH wurden bei der DDD auch Antikörper gegen CFB, einen Bestandteil der C3-Konvertase, beschrieben (39). Bei zwei Patient*innen mit MPGN Typ II fand man sowohl Antikörper gegen C3 als auch gegen CFB aber keine C3NeF (40).

Wie C3NeF stabilisieren auch Antikörper gegen CFH und CFB die C3-Konvertase und führen zur überschießenden Aktivierung des alternativen Komplementweges in der flüssigen Phase (18).

1.3.4. Genetische Veränderungen

Verschiedene Mutationen und Risikokonstellationen in Genen des Komplementsystems wurden bei der C3G und der IC-MPGN gefunden (26, 27, 41-43).

Die CFHR5-Nephropathie, eine autosomal vererbte Unterform der C3GN, wurde bei zypriotischen Patient*innen mit einer Mutation im CFHR5-Gen als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben (33).

Bei den meisten Patient*innen mit C3G/IC-MPGN kann jedoch keine klare genetische Ursache eruiert werden. Zudem ist die Penetranz genetischer Veränderungen inkomplett und kann sich innerhalb einer Familie deutlich unterscheiden (18, 44). Nicht alle Mutationsträger*innen erkranken tatsächlich.

In einer französischen Kohorte von 2012 fanden sich bei etwa 18% der Patient*innen mit IC-MPGN oder C3G (also immun- oder komplementvermittelter Erkrankung) Mutationen oder wahrscheinlich krankheitsverursachende Rearrangements in Genen des Komplementsystems (26, 43).

Bis 2014 wurden bei Patient*innen mit C3G 20 Mutationen in 13 Komplement-Genen identifiziert (45, 46). Zwei bis 2016 veröffentlichte Studien beschrieben zahlreiche weitere genetische Veränderungen bei der C3G (43, 47). Bei Bu et al. wiesen 43% der Patient*innen mit C3G genetische Risiko-Varianten auf (47). Iatropoulos et al. fanden wahrscheinlich krankheitsverursachende genetische Veränderungen bei 17-18% der

Patient*innen mit IC-MPGN oder C3G (43).

Tabelle 1 listet wichtige, in der Literatur beschriebene, Mutationen und Risiko-Varianten auf. Unter anderem liegen diese in den Genen der C3-Convertase, in den Genen für C3 und CFB, sowie im CFH- und im CFHR5-Gen (48).

Tabelle 1 Mutationen und Risiko-Varianten bei MPGN

Aus Gründen des Urheberrechts erscheint Tabelle 1 nicht in der Online-Version meiner Arbeit. Dieser Tabelle liegt folgende Publikation von Xiao et al (45) zu Grunde:

<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0034-1376334>.

Sie listet zudem Ergebnisse anderer Autoren (26-28, 43, 47, 49-52).

Protektive sowie risikoverstärkende polymorphe Genvarianten (SNPs, Single Nucleotide Polymorphisms) im alternativen Komplementweg scheinen das Erkrankungsrisiko für die C3G zu beeinflussen (49, 52, 53). Iatropoulos et al. zeigten, dass eine einzelne Risiko-Variante das Erkrankungsrisiko für eine C3G oder IC-MPGN nicht wesentlich beeinflusst. Erst das Vorhandensein von zwei oder mehr Risiko-Varianten erhöht das Risiko signifikant (43).

Der Genotyp scheint Einfluss auf die Prognose der C3G und der IC-MPGN zu nehmen. Bei Patient*innen ohne genetische Risiko-Varianten und ohne C3NeF geht die Erkrankung häufiger mit einer terminalen Niereninsuffizienz einher (43). Erkenntnisse zu genetischen Veränderungen sind wegweisend für das pathogenetische Verständnis der C3G und der IC-MPGN. Sie lassen insgesamt auf eine komplexe und multifaktorielle Krankheitsentstehung schließen (18, 43).

1.4. Klinik und Verlauf

Die IC-MPGN ist häufiger als die C3G (18). Das mittlere Manifestationsalter der C3G liegt bei ungefähr 21 Jahren. Patient*innen mit DDD werden mit einem Durchschnittsalter von 14 Jahren bei Erstdiagnose in der Regel früher diagnostiziert als Patient*innen mit C3GN (54).

Im Core Curriculum des American Journal of Kidney Diseases von 2015 (18) wird die Klinik der IC-MPGN beziehungsweise C3G als sehr heterogen beschrieben: „Beide Erkrankungen können sich als asymptomatische Hämaturie und Proteinurie, als akutes nephritisches oder nephrotisches Syndrom, als chronische Nephropathie oder als rapid-progressive Glomerulonephritis (RPGN) mit einer terminalen Niereninsuffizienz manifestieren.“ (Übersetzung durch die Autorin)

Bei der DDD können zusätzlich zur renalen Manifestation okuläre Drusen oder eine (erworbene) partielle Lipodystrophie vorliegen (55, 56). Drusen sind subretinale weißliche Flecken, die einer retinalen Manifestation der Ablagerungen an der glomerulären Basalmembran entsprechen, und im Verlauf der Erkrankung das Sehvermögen einschränken können (56). Bei der Lipodystrophie kommt es zum Verlust des subkutanen Fettgewebes (55).

Kinder und Jugendliche mit IC-MPGN zeigen ein besseres Therapieansprechen und haben eine insgesamt günstigere Prognose als diejenigen mit komplementvermittelter C3G (57). Bei der DDD kommt es bei 47-53% der Patient*innen nach zehn Jahren zur terminalen Niereninsuffizienz (54, 58). Die C3GN hat eine bessere renale Prognose, hier entwickeln nur 23% der Patient*innen eine terminale Niereninsuffizienz (54).

Allgemein scheinen ein Erkrankungsalter über 16 Jahre, der histologische Subtyp einer DDD und das Vorliegen einer RPGN die Wahrscheinlichkeit für eine terminale Niereninsuffizienz bei der MPGN zu erhöhen (54). Differenziertere prognostische Parameter fehlen bislang.

Ein Wiederauftreten der Erkrankung nach einer Nierentransplantation wurde bei der C3G vielfach beschrieben. Bei Medjeral-Thomas et al. kam es bei der C3GN in 57% und bei der DDD in 100% der Fälle zu einer Rekurrenz der Erkrankung in der Transplantatniere (54). Lu et al. beschrieben eine Rekurrenzrate mit konsekutivem Verlust des Spenderorgans bei etwa 32% der pädiatrischer Patient*innen mit DDD (58).

1.5. Diagnostik

Klinisch wegweisend für die Diagnosestellung einer IC-MPGN oder C3G können eine Proteinurie, das Auftreten von Ödemen, eine arterielle Hypertonie oder ein nephritisches Syndrom mit Hämaturie und reduzierter Nierenfunktion sein (59).

Die Diagnosestellung der MPGN basiert auf dem histopathologischen Befund (4). Die Entscheidung zur bioptischen Untersuchung muss insbesondere bei Kindern und Jugendlichen individuell getroffen werden. Bei einer progredienten Verschlechterung der Nierenfunktion sollte zeitnah eine Biopsie durchgeführt werden (60).

Mithilfe der Licht- und Elektronenmikroskopie sowie des immunhistochemischen Nachweises von C3- und Immunkomplexablagerungen an der glomerulären Basalmembran erfolgt die Unterscheidung zwischen IC-MPGN, DDD und C3GN (4).

Differenzialdiagnostisch sollten insbesondere bei der IC-MPGN infektiöse Ursachen (Hepatitis B, Hepatitis C, HIV), immunologische Krankheitsbilder aus dem rheumatoiden Formenkreis (mittels ANA, ANCA, Anti-GBM-AK) und eine Paraproteinämie ausgeschlossen werden (59).

Die Bestimmung der wichtigsten Komplementparameter (CH50, APH50, C3, C4, C3d, sC5b-9, CFH, CFI, CFB) ist Teil der Diagnostik bei Präsentation und sollte auch im Verlauf erhoben werden. Nach Antikörpern gegen CFH und CFB sowie C3NeF sollte außerdem gesucht werden (59).

Genetische Untersuchungen können prognostische Rückschlüsse ermöglichen und helfen das Risiko einer Rekurrenz der Erkrankung in der Transplantatniere nach Nierentransplantation abzuschätzen (18, 45, 61).

1.6. Therapie

Bislang existieren keine einheitlichen Behandlungsschemata für pädiatrische oder erwachsene Patient*innen mit C3G oder nicht-sekundärer IC-MPGN (45, 62).

Die symptomatische Therapie erfolgt vorrangig mit ACE-Hemmern zur Blutdruckkontrolle und zur Reduktion der Proteinurie (26, 58, 63).

Eingesetzt werden zudem immunsuppressive Substanzen wie Kortikosteroide, Mycophenolat-Mofetil (MMF), Rituximab und Ciclophosphamid. In einzelnen Fällen wird

eine Plasmapherese durchgeführt. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es kaum randomisiert-kontrollierte Studien. Empfehlungen zum Einsatz immunsuppressiver Substanzen und zur Plasmapherese basieren weitestgehend auf Fallberichten und retrospektiven Fallserien (64-67).

Zum Nutzen von Kortikosteroiden führten Tarshish et al. eine randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie an 80 Kindern und Jugendlichen mit MPGN durch. Zweitäglich wurden 40 mg Prednisolon/m² Körperoberfläche (KOF) verabreicht. Patient*innen mit MPGN Typ I und Typ III zeigten hierunter eine signifikante Prognoseverbesserung. Für das Gesamtkollektiv war der Effekt allerdings nicht signifikant (68).

Fallberichte und retrospektive Analysen deuten auf einen positiven Effekt von MMF bei der C3G hin: Eine retrospektive Analyse von Rabasco et al. zeigte ein verbessertes renales Outcome unter kombinierter Therapie von Kortikosteroiden und MMF bei Patient*innen mit C3G (69).

Rituximab ist ein chimärer Antikörper, der sich gegen das CD20-Molekül auf B-Zellen richtet. Zu seinem Einsatz bei der MPGN existieren Fallberichte und retrospektive Fallserien mit nur teilweise positiven Ergebnissen bei der IC-MPGN (70-72).

Zur Effektivität der Plasmapherese bei Patient*innen mit Antikörpernachweis beschreiben Häffner et al. eine Normalisierung der Nierenfunktion unter multimodaler Therapie mit Kortikosteroiden, MMF und Plasmapherese bei vier Patient*innen mit C3G und Nachweis von C3Nef (67).

Die Behandlung mit Eculizumab, einem monoklonalen Antikörper der sich gegen C5 richtet, wird als vielversprechender Therapieansatz diskutiert. Das Medikament greift direkt in das Komplementsystem ein und erzielt beim komplementvermittelten HUS sehr gute Erfolge (73). Zahlreiche Fallberichte der letzten Jahre lassen auch ein gutes Therapieansprechen auf Eculizumab bei der MPGN vermuten. Allerdings scheinen nicht alle Patient*innen von dieser Behandlung zu profitieren. Neben Markern, die ein günstiges Ansprechen auf Eculizumab erwarten lassen, fehlen auch Studien um den Langzeiterfolg und die Therapiesicherheit zu eruieren (72, 74-79).

1.7. Ziele und wissenschaftliche Bedeutung dieser Arbeit

Zahlreiche Studien untersuchen die ätiologischen Hintergründe der MPGN und tragen zum besseren pathophysiologischen und klinischen Verständnis der Erkrankung bei. Dies spiegelt sich auch in der Veränderung des Klassifikationsansatzes und der zunehmenden therapeutischen Anwendung von Komplementinhibitoren wider. Allerdings ist das komplexe Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition und erworbener Komplementdysregulation, welches zur Entstehung der IC-MPGN und C3G führt, noch nicht ausreichend verstanden. Insbesondere die Seltenheit der Erkrankung erschwert die empirische Analyse. Eine umfangreichere klinische, histologische und genetische Charakterisierung ist unabdingbar um bestehende ätiologische Einteilungen zu verfeinern und möglicherweise bessere Vorhersagen bezüglich Prognose und Therapieansprechen bei der MPGN zu ermöglichen.

Da sich bislang wenige Untersuchungen auf Kinder und Jugendliche konzentrieren, sind weitere Untersuchungen in diesem Kollektiv notwendig, um Unterschiede zu erwachsenen Patient*innen mit IC-MPGN und C3G zu erfassen.

Die vorliegende Arbeit soll bisher gewonnene Erkenntnisse der Pathophysiologie und Klinik dieses seltenen Erkrankungsspektrums ergänzen und Anstoß zu weiteren Studien geben. Ihre Zielsetzung ist die klinische, histopathologische und genetische Charakterisierung von Kindern und Jugendlichen mit MPGN, in einem Zentrum für Pädiatrie mit nephrologischem Schwerpunkt. Genetische Veränderungen sollen dabei mit den histologischen Klassifikationsgruppen und den klinischen Verläufen korreliert werden.

Insbesondere werden folgende Fragestellungen untersucht und mit der aktuellen Literatur verglichen:

Welche Klinik und welchen Verlauf zeigen Kinder und Jugendliche mit MPGN? Welche Therapieansätze werden gewählt und wie erfolgreich sind diese?

Wie präzise ist die neue Klassifikation? Welche Unterschiede gibt es zwischen Patient*innen mit IC-MPGN und C3G hinsichtlich Klinik und Verlauf?

Finden sich bisher in der Literatur genannte genetische Veränderungen in Genen des Komplementsystems auch in diesem Kollektiv? Gibt es bislang nicht beschriebene genetische Veränderungen? Korrelieren Outcome und Therapieansprechen mit dem Genotyp?

2. Methodik

2.1. Studienpopulation

Diese Arbeit wurde im Einklang mit den Richtlinien der Ethikkommission der Charité durchgeführt. Ein positives Ethikvotum des Ethikausschusses am Campus Virchow Klinikum zur Durchführung dieser Arbeit lag vor (Antragsnummer EA2/142/16). Die Zustimmung aller Patient*innen und/oder ihrer Sorgeberechtigten zur Erhebung, Verarbeitung und Publikation ihrer Daten wurde eingeholt (informed consent).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Daten pädiatrischer Patient*innen mit MPGN retrospektiv ausgewertet, welche zwischen 2001 und 2017 in der kindernephrologischen Abteilung der Charité Universitätsmedizin Berlin in Behandlung waren. Eingeschlossen wurden Patient*innen mit klinischer Präsentation einer MPGN (IC-MPGN oder C3G) vor dem vollendeten 18. Lebensjahr. Die Patient*innen wurden anhand aktueller Klassifikationskriterien in die Gruppen C3G und IC-MPGN unterteilt. Die Gruppen wurden auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede hinsichtlich klinischer Verläufe, genetischer Risikokonstellationen und Veränderungen in Komplementparametern untersucht.

2.2. Datenerhebung und Methoden

2.2.1. Dokumentation und Parameter

Ausgewertet wurden retrospektive Daten aus Papier- und elektronischen Patient*innenakten aus der ambulanten und stationären Betreuung.

Die Dokumentation relevanter Befunde erfolgte ab Präsentation der Erkrankung. Als Präsentation wurde die erste nachvollziehbare medizinische Abklärung diagnoseweisender Symptome der Patient*innen betrachtet. Die Patient*innen wurden retrospektiv alle drei Monate evaluiert.

Anamnestisch dokumentierte Parameter erfassten den zeitlichen Zusammenhang zu einer dem Erkrankungsbeginn vorausgegangenen Infektion sowie vorbestehende Grunderkrankungen und eine positive Familienanamnese für Nierenerkrankungen.

Als wichtigste klinische Parameter wurden Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Blutdruck erhoben.

Die Ergebnisse der Urinstreifentests, der Protein/Kreatinin-Quotient im Spontanurin und die Proteinmenge im 24-Stunden-Urin wurden zur Diagnosestellung einer Hämaturie, Leukozyturie oder Proteinurie dokumentiert.

Labordiagnostisch wurden außerdem Hämoglobinwert, C-reaktives Protein (CRP), Albumin, Harnstoff und Kreatinin im Serum erhoben.

Teil der infektionsserologischen Differenzialdiagnostik waren die Untersuchungen auf HIV, Hepatitis B und C, Epstein-Barr-Virus sowie die Bestimmung des Antistreptolysin-Titers. Zum Ausschluss von Autoimmunerkrankungen wurden Antinukleäre Antikörper (ANA) bestimmt.

Als Indikatoren der Komplementaktivität wurden C3, C4, C3d, C5b-9, Antikörper-Titer (C3NeF, CFB, CFH), die Ergebnisse der CFHR-Proteinanalyse und die Gesamtkomplementaktivitäten des alternativen und klassischen Komplementweges (APH50, CH50) analysiert.

Die histopathologischen Befunde der Nierenbiopsien wurden dokumentiert um die Reklassifizierung der Patient*innen gemäß der aktuellen Einteilung in die zwei Gruppen IC-MPGN und C3G zu ermöglichen.

Therapiemaßnahmen und die Ergebnisse der genetischen Analysen wurden ebenfalls dokumentiert. Für die Bewertung der Befunde wurde die vom kommerziellen genetischen Labor ausgewiesene Häufigkeit der Veränderungen in der Normalbevölkerung sowie deren Assoziation mit MPGN oder komplementvermitteltem HUS herangezogen.

2.2.2. Grenzwerte und klinische Definitionen

Blutdruckwerte über der 95. altersadaptierten Perzentile in mindestens drei Einzelmessungen oder eine pathologische Langzeitmessung wurden gemäß den Leitlinien der European Society for Hypertension 2016 als arterielle Hypertonie, Blutdruckwerte zwischen der 90. und 95. Perzentile als hochnormal gewertet (80).

Der indirekte semi-quantitative Nachweis von mehr als 10 Erythrozyten/ μ l im Urinstreifentest mittels Hämoglobinperoxidasereaktion wurde mit dem Vorhandensein einer Hämaturie gleichgesetzt.

Die Leukozyturie wurde mittels Leukozytenesterasereaktion oder Zählung in der Urinmikroskopie festgestellt. Die alters- und geschlechtsabhängige Definition der Normwerte erfolgte analog zu Utsch und Klaus, 2014 (81).

Als Proteinurie wurde gemäß der S2e-Leitlinie „Idiopathisches Nephrotisches Syndrom im Kindesalter“ eine Proteinmenge von über 4 mg/m²/h oder ein Protein/Kreatinin-Quotient über 0,2 g/g im Spontanurin betrachtet. Ein Protein/Kreatinin-Quotient größer als 2,0 g/g oder eine Proteinurie von mehr als 1 g/m² KOF/Tag im 24-Stunden-Urin wurden als große Proteinurie gewertet (82).

Bei allen Patient*innen wurde die Glomeruläre Filtrationsrate errechnet (eGFR), um eine Einschränkung der Nierenfunktion zu objektivieren. Die Berechnung erfolgte anhand des Kreatininwertes im Serum mit der aktualisierten Formel nach Schwartz:

$$eGFR = (k * \text{Körpergröße in cm}) / (\text{Serumkreatinin in mg/dl})$$

*die Konstante k entspricht 0,413 in Anlehnung an die 2009 publizierte Neuerung der Schwartzformel (83)

Bei vorhandenen Cystatin C-Werten wurden diese vorrangig zur Errechnung der GFR herangezogen (84).

Das Ausmaß der akuten Nierenfunktionseinschränkung wurde mit dem für pädiatrische Patient*innen adaptierten RIFLE-Score „pRIFLE“ abgeschätzt. Die nach Schwartz errechnete GFR bildete die Grundlage für die Einteilung in die entsprechende Risikokategorie Risiko (R), Nierenschädigung (I) oder Niereninsuffizienz (F). Patient*innen ab Kategorie R wurden als akute Niereninsuffizienz klassifiziert. In Tabelle 2 ist der Klassifikationsscore in Anlehnung an Akcan-Arikan et al. 2007 dargestellt (85, 86).

Tabelle 2 Klassifikation der akuten Niereninsuffizienz nach pRIFLE

Kategorie	Reduktion der eGFR (ml/min/1.73m²)	Urinausscheidung (ml/kg/h)
Risk (R)	25%	<0,5 über 8h
Injury (I)	50%	<0,5 über 16h
Failure (F)	70% (oder eGFR <35)	<0,3 über 24h (oder Anurie über 12h)

Tabelle in Anlehnung an Akcan-Arikan, 2007 (85), ReUseLicenseNumber 5020790278553.

Das nephrotische Syndrom wurde gemäß der Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (nach International Study of Kidney Disease in Children von 1981) definiert: es beschreibt das Vorliegen einer Proteinurie – von mindestens 40 mg/m² KOF/Stunde beziehungsweise mehr als 1 g/m² KOF/Tag – als auch einer Hypalbuminämie unter 2,5 g/dl (82).

Im Rahmen der ambulanten Verlaufskontrollen wurde vorwiegend der Protein/Kreatinin-Quotient im Spontanurin erhoben (87, 88). Werte von 0,2 - 2 g/g wurden als kleine, Werte ab 2 g/g als große Proteinurie gewertet (89).

Im Gegensatz zum nephrotischen Syndrom existiert in der Literatur für das nephritische Syndrom keine einheitliche Definition (90). In dieser Arbeit wurde Folgendes als nephritisches Syndroms definiert: Nierenfunktionseinschränkung (eGFR <90 ml/min) sowie arterielle Hypertonie, Hämaturie und Proteinurie.

Eine Erfüllung der Kriterien sowohl für das nephritische als auch das nephrotische Syndrom wurde als nephritisch-nephrotisches Mischbild gewertet.

Der Behandlung der Patient*innen lag kein einheitlich definiertes Therapieschema zu Grunde. Kortikosteroide wurden weitgehend als Stoßtherapie mit Methylprednisolon (3 x 500 mg/m² KOF) verabreicht, gefolgt von einer oralen Prednisolontherapie (initiale Dosis 60 mg/m² KOF). Letztere wurde abhängig vom klinischen Ansprechen schrittweise reduziert. Die Therapie mit MMF (2 x 600 mg/m² KOF) wurde nach Remissionsbeginn noch mindestens zwei Jahre weitergeführt. Eculizumab und Rituximab wurden gemäß den Herstellerempfehlungen verabreicht (1).

2.2.3. Remissionskriterien

In der Literatur finden sich keine einheitlichen Kriterien für die Verlaufsbeurteilung pädiatrischer Patient*innen mit MPGN. Die Remissionskriterien für diese Arbeit wurden in Anlehnung an Häffner et al. und Okuda et al. definiert und berücksichtigen Nierenfunktion, Proteinurie und Hämaturie (67, 91). Als terminale Niereninsuffizienz wurde eine eGFR unter 15ml/min oder die Transplantation einer Niere betrachtet. Die in dieser Arbeit angewandten Remissionskriterien sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Remissionskriterien

Komplette Remission	Partielle Remission	Keine Remission
eGFR > 90ml/min + Protein/Kreatinin <1g/g + Hämaturie <5 Erythrozyten/µl oder neg. im Stix oder (+)	eGFR > 90ml/min + Reduktion Proteinurie um ≥ 50% zum Maximalwert + Mikrohämaturie	eGFR < 90ml/min oder fehlender Rückgang der Proteinurie um ≥ 50% oder Protein/Kreatinin >1g/g

Tabelle auf Englisch publiziert in Holle et al. 2018 (1), ReUseLicenseNumber 5020660897793.

2.2.4. Klassifikationskriterien und histologische Beurteilung

Alle Patient*innen wurden primär der alten Klassifikation entsprechend den Gruppen MPGN Typ I, II oder III zugewiesen. Die Einteilung erfolgte anhand der initialen Biopsiebefunde. Die im licht- und elektronenmikroskopischen Befund gestellte Diagnose wurde hierfür übernommen.

Die Reklassifikation der Biopsien in IC-MPGN und C3G erfolgte in Anlehnung an Cook et al. (4). In Zusammenarbeit mit der Pathologie wurden die Biopsiepräparate reevaluiert und die glomerulären Immun- und Komplementablagerungen quantifiziert.

Patient*innen mit dominierenden Ablagerungen von C3 und keinen oder kaum Ablagerungen von Immunglobulinen mit oder ohne elektronenmikroskopischen Befund einer DDD wurden als C3G klassifiziert. Bei Fehlen eines DDD-Musters erfolgte die Einordnung in die Untergruppe C3GN. Patient*innen mit Ablagerungen von C3 und IgG, IgM oder C1q wurden der Gruppe der IC-MPGN zugeordnet.

2.2.5. Genetische Analyse und Definitionen

Sämtliche genetischen Untersuchungen erfolgten im kommerziellen Labor (Molekulargenetisches Labor, Dr. Mato Nagel, Weisswasser). Die DNA wurde mittels Qiagen Kit aus EDTA-Blut extrahiert. Die Analyse aller proteinkodierender Regionen (Exons), der benachbarten invarianten Spleißstellen und soweit bekannter regulatorischer Einheiten erfolgte mittels Sanger-Sequenzierung. Hierbei wurden alle klinisch relevanten Transkriptionsvarianten abgedeckt. Die Multiplexe ligationsabhängige Amplifikation (MLPA) ermöglichte Rückschlüsse auf große Rearrangements, die mit der Sanger-Sequenzierung nicht feststellbar sind. Hierbei wurde an bestimmten Stellen des Gens das Vorhandensein der Sequenzkopien gezählt. Ein Teil der Analysen

war schon zu Studienbeginn vorhanden und konnte retrospektiv dokumentiert werden. Unvollständige Befunde wurden in Rücksprache mit dem Labor dem aktuellen Forschungsstand entsprechend komplettiert. Bei Patient*innen, die zu Studienbeginn noch keine genetische Diagnostik erhalten hatten, erfolgte – sofern möglich und gewünscht – eine Analyse relevanter Komplement-Gene.

Die untersuchten Gene des Komplementsystems entsprachen den in der Literatur am häufigsten beschriebenen Orten für Mutationen und Polymorphismen bei der IC-MPGN, C3G und dem komplementvermittelten HUS. Folgende Komplement-Gene wurden bei allen Patient*innen untersucht:

- C3
- CFH
- CFHR 1, CFHR 2, CFHR 3, CFHR 4, CFHR 5
- CFB
- CFI
- MCP/CD46
- THBD

Es erfolgte die Klassifikation genetischer Varianten analog zum Klassifizierungssystem des American College of Medical Genetics (ACMG) (92).

Als „wahrscheinlich krankheitsverursachende Varianten“ wurden Mutationen in komplementregulierenden Genen gewertet, die eine Allelfrequenz unter 1% aufwiesen und als pathogen beschrieben wurden (93).

Unter den Veränderungen unklarer Signifikanz wurden alle hetero- oder homozygoten Single Nucleotide Polymorphism (SNP) in komplementregulierenden Genen als „Risiko-Varianten“ bezeichnet, denen nach aktuellem Wissensstand zumindest eine contribuierende pathophysiologische Rolle zugeschrieben wird (26, 43, 47, 94-96). Die Beschreibung genetischer Varianten erfolgte gemäß den aktuellen Empfehlungen der Human Genome Variation Society (HGVS) (97).

2.3. Statistik und Programme

Die Variablen wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Bei normalverteilten Variablen erfolgte der T-Test, bei fehlender Normalverteilung der

Mann-Whitney-U-Test zum Gruppenvergleich. Häufigkeiten zwischen den Gruppen wurden mit dem Exakten Test nach Fisher untersucht. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant bewertet. Es wurden Medianwerte [Spannweite] oder Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben.

Für die Erfassung der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Daten, für die statistische Auswertung und für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurde mit Microsoft Excel 2011 (Version 14.0.0), IBM SPSS Statistics (Version 24.0.0.0) und yED (Version 3.17.2) gearbeitet. Als Literaturprogramm wurde Thomson Reuters Endnote (Version X7.5.3) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Präsentation

3.1.1. Allgemein

Im Zeitraum 2001-2018 wurden 12 Kinder und Jugendliche mit einer IC-MPGN oder C3G in der kindernephrologischen Abteilung der Charité Universitätsmedizin Berlin betreut und in die Auswertung eingeschlossen. Die Geschlechterverhältnisse waren mit 6 weiblichen Patientinnen und 6 männlichen Patienten ausgeglichen. Eine positive Familienanamnese für nephrologische Erkrankungen fand sich bei 3 Patient*innen.

3.1.2. Klinik

Das Alter bei Präsentation betrug für alle Patient*innen mit MPGN $10,6 \pm 4,8$ Jahre. Bei 7 Patient*innen fanden sich anamnestische oder klinische Hinweise auf einen stattgehabten Infekt.

Die Urinuntersuchung zeigte eine Leukozyturie bei 5 Patient*innen. Bei allen 12 Patient*innen lag eine Hämaturie vor, bei 3 Patient*innen in Form einer Makrohämaturie. Alle 12 Patient*innen präsentierten sich mit einer Proteinurie, welche bei 9 Patient*innen die Kriterien einer großen, bei 3 Patient*innen die einer kleinen Proteinurie erfüllten. Das Ausmaß der Proteinurie lag im Median bei $3,7$ g Protein/g Kreatinin [0,5-17,7].

Eine Erniedrigung des Serumalbumins zeigte sich bei 9 Patient*innen. Im Median lag der Serumalbuminwert bei Präsentation bei 35,1 g/l [14-43]. Insgesamt erfüllten 2 Patient*innen die Kriterien eines nephrotischen Syndroms.

9 Patient*innen präsentierten sich mit einer arteriellen Hypertonie. Der mediane Blutdruck-Perzentilenwert bei Präsentation lag auf der 97. Perzentile [50-99].

Eine Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR < 90ml/min) zeigte sich bei 7 Patient*innen. Die mediane eGFR nach Schwartz lag bei 83,8ml/min [16,5-112,1].

Ein Patient war bei Präsentation in die Risikokategorie „F“ nach pRIFLE einzuordnen.

6 Patient*innen zeigten das Vollbild eines nephritischen Syndroms, 2 Patient*innen ein nephrotisch-nephritisches Mischbild.

Die Charakteristika der Patient*innen bei Präsentation sind in Tabelle 4 (Gruppenvergleich) und in Tabelle 5 (individuelle Charakteristika) dargestellt. Zwischen den Klassifikationsgruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die klinische Präsentation.

Tabelle 4 Charakteristika bei Präsentation im Gruppenvergleich

	IC-MPGN	C3G	<i>p-Wert*</i>
Anzahl Patient*innen	7	5	-
Weiblich	3	3	1,0
Alter (Jahre)	11,4 ± 4,1	9,4 ± 6,0	0,5
Infekt-Assoziation	5/7	2/5	0,576
C3-Erniedrigung	6/7	5/5	1,0
Arterielle Hypertonie	5/7	4/5	1,0
Blutdruck-Perzentile	95 [50-99]	99 [90-99]	0,53
Hämaturie	7/7	5/5	-
Protein/Kreatinin (g/g)	4,0 [0,5-17,7]	3,3 [0,5-12,4]	0,868
Akute Niereninsuffizienz	4/7	3/5	1,0
eGFR (ml/min/1.73m ²)	86,9 [74,9-112,1]	80,7 [16,5-99,6]	0,15
Nephrotisches Syndrom	1/7	1/5	1,0
Nephritisches Syndrom	3/7	3/5	1,0

* *signifikant (p < 0,05), Tabelle modifiziert erschienen bei Holle et al. 2018 (1), ReUseLicenseNumber 5020660897793.*

Tabelle 5 Individuelle Patient*innencharakteristika bei Präsentation

<i>Patient*in</i>	<i>w/m</i>	<i>Alter</i>	<i>Infekt</i>	<i>aHTN</i>	<i>Hämaturie</i>	<i>Leukozyturie</i>	<i>Nephrotisch (NS)</i> <i>Nephritisch (NI)</i>	<i>Prot/Krea</i> <i>(g/g)</i>	<i>eGFR</i> <i>(ml/min)</i>	<i>AKI</i> <i>(R/I/F)</i>	<i>C3</i> <i>(mg/dl)</i>
1	w	4	+	+	++	+	NI	3,3	16,5	F	38↓
2	m	11	+	-	+	+	-	0,5	76,8	R	33↓
3	m	9	+	-	++	-	-	4,0	95,0	-	101 ↔
4	m	10	+	+	+	-	NI	17,7	78,9	R	54↓
5	w	15	n.b.	+	+	-	-	0,5	99,6	-	60↓
6	w	12	-	+	+	+	NS/NI	6,7	74,9	R	49↓
7	m	14	-	+	+	+	NS/NI	10,1	80,7	R	13↓
8	w	16	+	+	+	+	NI	9,3	86,9	R	77↓
9	w	5	+	+	+	-	-	2,6	112,1	-	64 ↓
10	w	2	+	-	++	-	-	1,9	91,0	-	9↓
11	m	17	-	+	+	-	-	2,6	100,4	-	67↓
12	m	12	-	+	+	-	NI	12,4	47,2	R	14↓

w/m weiblich/männlich, aHTN arterielle Hypertonie, Prot/Krea Protein/Kreatinin im Urin, AKI Einschränkung der Nierenfunktion nach pRIFLE (Risk/Injury/Failure), C3 Komplementfaktor 3 (Normwert 90-180mg/dl), ++/+ Makro-/Mikrohämaturie, n.b. nicht bekannt.

3.1.3. Differenzialdiagnostik

Bei 11/12 Patient*innen wurde bei Präsentation ein Antistreptolysintiter bestimmt. Ein positiver Nachweis fand sich bei 3/11 Patient*innen. Anamnestisch ließ sich ein stattgehabter Infekt bei allen 3 Patient*innen eruieren. Eine EBV-Serologie erfolgte bei 6/12 Patient*innen und zeigte jeweils keinen Hinweis auf eine aktive Infektion.

ANA zum Ausschluss einer autoimmunen Genese wurden bei allen Patient*innen bestimmt. Bei 2/12 Patient*innen fand sich ein leicht oder grenzwertig erhöhter Titer. Auf eine Hepatitis B-Infektion wurden alle Patient*innen, auf eine Hepatitis C-Infektion 11/12 Patient*innen und auf eine HIV-Infektion 8/12 Patient*innen serologisch untersucht und die Erkrankungen ausgeschlossen. Bei den infektionsserologisch nicht vollständig untersuchten Patient*innen bestand anamnestisch und laborchemisch kein Anhalt für eine Infektion.

3.2. Histologie und Klassifikation

Bei allen Patient*innen wurde mindestens eine Nierenbiopsie durchgeführt. Zwischen klinischer Präsentation und erster Nierenbiopsie lag im Median 1 Monat [0-14].

Histopathologisch wurde bei 10 Patient*innen (83,3%) eine MPGN Typ I diagnostiziert, bei 2 Patient*innen (16,7%) eine MPGN Typ II. Bei den beiden Patientinnen mit einer MPGN Typ II fanden sich Charakteristika einer DDD in der Elektronenmikroskopie. Es ergab sich keine Zuordnung zur Gruppe der MPGN Typ III.

Die Neuzuordnung der Patient*innen in die aktuellen Klassifikationsgruppen erfolgte anhand der Immunhistologie der letzten Biopsie.

11 Patient*innen zeigten Ablagerungen von Komplementfaktor C3. Bei 10 Patient*innen fanden sich sowohl C3- als auch Immunglobulin-Ablagerungen. 1 Patient zeigte ausschließlich C3-Ablagerungen. 3 Patient*innen wiesen Ablagerungen von C1q auf. Insgesamt 11 Patient*innen zeigten Ablagerungen von Immunglobulinen. Ablagerungen von IgM lagen bei 10/11 Patient*innen, von IgG bei 4/11 und von IgA bei 2/11 Patient*innen in unterschiedlicher Intensität vor.

7 Patient*innen (58,3%) wurden der Gruppe IC-MPGN und 5 Patient*innen (41,7%) der Gruppe C3G zugeordnet. Von den Patient*innen mit C3G wurden 2 Patientinnen der Untergruppe DDD und 3 Patient*innen der Untergruppe C3GN zugewiesen. 1 Patient

mit biopischem Ergebnis einer C3GN wurde aufgrund seines genetischen Befundes der Sondergruppe CFHR5-Nephropathie zugewiesen.

Abbildung 3 stellt die Reklassifizierung anhand der Histologie und semiquantitativen Immunhistochemie graphisch dar.

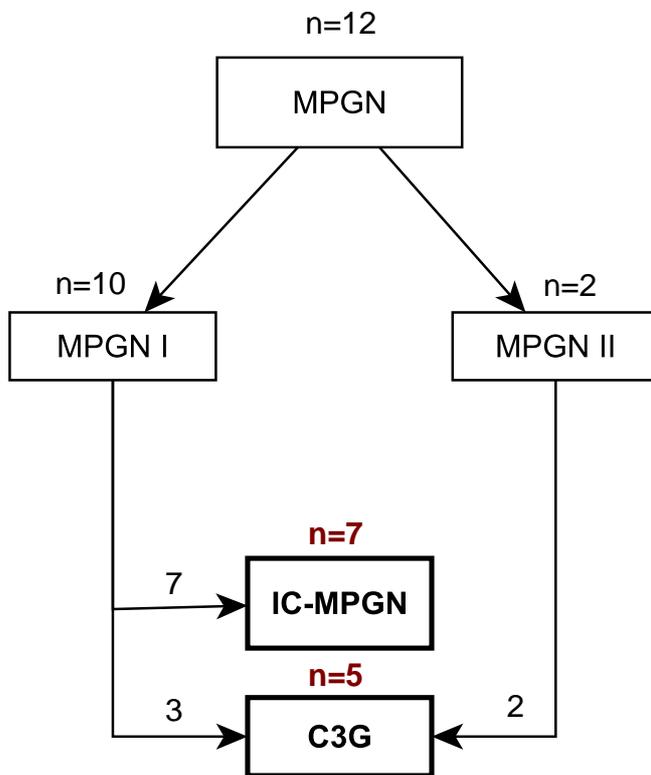


Abbildung 3 Reklassifizierung von Patient*innen mit MPGN

Alte Klassifikation: MPGN Typ I/II; Neue Klassifikation: IC-MPGN/C3G; n= Anzahl Patient*innen

3 Patient*innen wurden wiederholt biopsiert. Bei Patient 4 zeigte die erste Biopsie das Bild einer nicht mehr ganz frischen und weiterhin floriden postinfektiösen Glomerulonephritis. Eine im Verlauf bei nephrotischem Syndrom durchgeführte Rebiopsie zeigte eine IC-MPGN. Die Rebiopsie bei Patient 7 erfolgte bei unzureichendem Therapieansprechen und bestätigte eine C3G. Bei Patientin 10 zeigte sich in der initialen Biopsie eine MPGN Typ I. Bei klinischem Verdacht auf eine RPGN ergab die Rebiopsie eine MPGN Typ II. Eine dritte histologische Untersuchung erfolgte aufgrund eines Rezidivs in der Transplantatniere. Hier zeigte sich eine MPGN Typ II mit elektronenmikroskopischem Befund einer DDD bei einem nicht zu einer C3G passenden immunhistochemischen Ablagerungsmuster.

Tabelle 6 beschreibt die individuelle Zuteilung der Patient*innen in die alten und neuen Klassifikationsgruppen anhand ihrer Biopsieergebnisse (Immunhistochemie, semiquantitativ).

Tabelle 6 Semiquantitative Immunhistochemie und histologische Reklassifizierung

<i>Patient*In</i>	<i>Anzahl Biopsien</i>	<i>Immunhistochemie</i>	<i>Klassifikation</i>	
			<i>Alt</i>	<i>Neu</i>
1	1	C3 +++	MPGN II	C3G (DDD)
2	1	IgM +++, C3 +++, IgG+	MPGN I	IC-MPGN
3	1	IgG +, IgA +	MPGN I	IC-MPGN
4	2	IgA +++, IgM +, C3+	MPGN I	IC-MPGN
5	1	C3 +++, IgM +	MPGN I	C3G (C3GN)
6	1	IgM+++, C3+++, IgG+	MPGN I	IC-MPGN
7	2	C3 +++, IgM +	MPGN I	C3G (C3GN)
8	1	IgM ++, C3 +	MPGN I	IC-MPGN
9	1	IgM +++, C3 +++, IgG +	MPGN I	IC-MPGN
10	3	C3 +++, IgM +++)	MPGN II	C3G (DDD)
11	1	IgM +++, C3 +++)	MPGN I	IC-MPGN
12	1	C3 +++, IgM +++)	MPGN I	C3G (CFHR5)

Ausmaß glomerulärer Ablagerungen von Komplementfaktor 3 (C3) und Immunglobulinen (IgM/IgG/IgA): +, ++, +++ (semiquantitativ); in Zusammenschau mit der Histologie Reklassifizierung anhand der aktuellen Einteilung in C3G/IC-MPGN.

3.3. Komplementdiagnostik

Bei allen Patient*innen wurde der C3-Wert im Serum ermittelt. Bei 9 Patient*innen wurde zusätzlich C3d, bei 7 Patient*innen der terminale Komplementkomplex sC5b-9 bestimmt. Die Gesamtaktivitäten des alternativen und klassischen Komplementweges wurden bei 10 Patient*innen untersucht. Bei 9 Patient*innen erfolgte eine CFHR-Proteinanalyse, bei 9 Patient*innen wurde auf den Antikörper C3NeF untersucht.

Insgesamt 11 Patient*innen zeigten bei Präsentation eine C3-Erniedrigung. Der mediane C3-Wert lag bei Präsentation bei 51,5 mg/dl [9-101]. Bei 5 Patient*innen wurde im Verlauf ein erhöhtes C3d mit medianen Werten von 44 mU/l [19-107], bei

6 Patient*innen ein erhöhtes sC5b-9 mit medianen Werten von 1270 ng/ml [137-3624] dokumentiert. C3NeF war bei 2/9 Patient*innen positiv, bei 1/9 Patienten fraglich positiv und bei 4/9 Patient*innen negativ. Bei Patientin 11 fanden sich Antikörper gegen die C3-Konvertase sowie zusätzlich gegen CFB und CFH.

Tabelle 7 stellt die Komplementdiagnostik im Gruppenvergleich dar. Patient*innen mit C3G zeigten bei Präsentation signifikant niedrigere C3-Werte im Vergleich zu Patient*innen mit IC-MPGN.

Tabelle 7 Komplementdiagnostik im Gruppenvergleich

	IC-MPGN	C3G	<i>p</i> -Wert
C3 (mg/dl)	64 [33-101]	14 [9-60]	0,016*
sC5b-9 (ng/ml)	905 [137-3624]	1270 [592-1545]	0,8
C3d (mU/l)	35 [19-107]	54,5 [41-76]	0,19
C3NeF vorhanden	1/5	1/4	1,0

Normwerte C3 90-180mg/dl, sC5b-9 58-139ng/ml, C3d <40 mU/l;

*signifikant ($p < 0,05$).

3.4. Genetik

3.4.1. Allgemein

Bei 9/12 Patient*innen wurde eine genetische Analyse relevanter Komplement-Gene durchgeführt.

Risiko-Varianten in Komplement-Genen fanden sich bei allen untersuchten Patient*innen. Die mediane Anzahl der Risiko-Varianten lag bei 2 pro Patient [1-8]. Weitere Polymorphismen unklarer Signifikanz, denen wahrscheinlich aktuell keine pathophysiologische Bedeutung zugeschrieben werden kann, zeigten sich bei 8/9 Patient*innen.

3.4.2. CFHR5-Nephropathie

Bei einem Patient (Patient 12) fand sich eine autosomal dominante heterozygote Mutation im CFHR5-Gen auf Exon 4. Die Duplikation von 2 Adeninbasen (c.485_486dupAA) führte auf Proteinebene zum Frameshift (p.E163Kfs*9).

Aufgrund ähnlicher Mutationen in der Literatur wurde die Veränderung als wahrscheinlich krankheitsverursachende Variante gewertet und seine Erkrankung analog dazu als CFHR5-Nephropathie klassifiziert (98, 99). Histologisch zeigte Patient 12 eine IC-MPGN ehemals MGPN Typ I. Die Komplementdiagnostik ergab eine eindruckliche Komplementaktivierung mit C3-Erniedrigung sowie den Nachweis von C3NeF.

Tabelle 8 beschreibt die in der Familienuntersuchung gefundenen Mutationen und Risiko-Varianten im Detail. Die Penetranz der Mutation war in diesem Fall inkomplett. Die nierengesunde Mutter trug ebenfalls die CFHR5-Mutation.

Tabelle 8 Genetische Risikokonstellation bei Patient 12 und seinen Eltern

Gen	Exon/Intron	Patient 12	Mutter	Vater
CFHR 5	4	c.485_486dupAA	c.485_486dupAA	-
		p.E163Kfs*9 heterozygot autosomal dominant	p.E163Kfs*9 heterozygot autosomal dominant	
CFH	9	c.1204C>T	c.1204C>T	c.1204C>T
		p.H402Y(CAT>TAT) homozygot	p.H402Y(CAT>TAT) homozygot	p.H402Y(CAT>TAT) heterozygot
	10	c.1419G>A	c.1419G>A	-
		p.A473A(GCG>GCA) heterozygot	p.A473A(GCG>GCA) homozygot	
	2	p.V62I(GTA>ATA)	p.V62I(GTA>ATA)	-
		c.184G>A heterozygot	c.184G>A homozygot	

Beschreibung der Mutation im CFHR5-Gen (wahrscheinlich krankheitsverursachende Variante) und von möglicherweise prädisponierenden Risiko-Varianten im CFH-Gen beim Indexpatienten mit CFHR5-Nephropathie und seinen nierengesunden Eltern. Benennung der coding DNA Reference Sequence, der Veränderungen auf Proteinebene, der Zygote, und des Vererbungsmechanismus.

Beim Indexpatienten fanden sich außerdem 5 Risiko-Varianten im CFH-Gen, 2 Risiko-Varianten im CFB-Gen und 1 Risiko-Variante im C3-Gen, welche mit IC-MPGN/C3G assoziiert wurden. Die Mutter trug 3 der Risiko-Varianten des Indexpatienten im CFH-Gen, beim Vater konnte 1 der Risiko-Varianten im CFH-Gen nachgewiesen werden. Die Eltern wurden nicht auf alle Risiko-Varianten des Indexpatienten untersucht. Tabelle 9 listet weitere Risiko-Varianten und Varianten unklarer Signifikanz bei Patient 12.

Tabelle 9 Weitere genetische Veränderungen bei Patient 12

Gen	Exon/Intron	DNA-Ebene	Protein-Ebene	Zygotie	Assoziation
CFH	7	c.921A>C	p.A307A(GCA>GCC)	homozygot	HUS
	13	c.2016A>G	p.Q672Q(CAA>CAG)	heterozygot	HUS
	18	c.2808G>T	p.E936D(GAG>GAT)	heterozygot	HUS
CFB	2	c.94T>C	p.W32R(TGG>CGG)	heterozygot	ja
	2	c.95G>A	p.R32Q(CGG>CAG)	heterozygot	ja
CFI	6	c.804G>A	p.S268S(TCG>TCA)	heterozygot	n.b.
C3	3	c.304C>G	p.R102G(CGC>GGC)	heterozygot	AMD
	9	c.941C>T	p.P314L(CCC>CTC)	heterozygot	fraglich AMD
	13	c.1554C>A	p.P518P(CCC>CCA)	heterozygot	n.b
	19	c.2421G>C	p.V807V(GTG>GTC)	homozygot	n.b.
	21	c.2745T>C	p.A915A(GCT >GCC)	homozygot	n.b.
	41	c.4896C>T	p.P1632P(CCC>CCT)	heterozygot	n.b.
CFHR1	6	c.906G>T	p.R302R(CGG>CGT)	heterozygot	n.b.
	6	c.942A>T	p.R314R(CGA>CGT)	heterozygot	n.b.
CFHR2	3	c.420C>T	p.C140C(TGC>TGT)	heterozygot	n.b.
CFHR3	4	c.477C>T	p.S159S(TCC>TCT)	homozygot	n.b.
CFHR4	3	c.375G>T	p.E125D(GAG>GAT)	homozygot	n.b.
	5	c.629A>G	p.N210S(AAC>AGC)	homozygot	n.b.
	7	c.1131T>A	p.G377G(GGT>GGA)	heterozygot	n.b.
PLA2R1	2	c.261T>C	p.S87S(AGT>AGC)	homozygot	n.b.
	5	c.874A>G	p.M292V(ATG>GTG)	heterozygot	n.b.
	5	c.898C>G	p.H300D(CAC>GAC)	heterozygot	n.b.
	7	c.1211G>A	p.R404H(CGT>CAT)	heterozygot	n.b.
	24	c.3316G>A	p.G1106S(GGT>AGT)	heterozygot	n.b.

Bei Patient 12 liegen neben der CFHR5-Mutation (wahrscheinlich krankheitsverursachende Variante) und den in Tabelle 8 beschriebenen Risiko-Varianten weitere Veränderungen in Komplement-Genen vor. Eine pathophysiologische Bedeutung dieser Veränderungen ist großteils unwahrscheinlich; 2 Veränderungen im CFB-Gen wurden mit MPGN, 3 Veränderungen im CFH-Gen mit HUS assoziiert. n.b. nicht bekannt, AMD = altersbedingte Makuladegeneration.

3.4.3. Risiko-Varianten

Risiko-Varianten in Komplement-Genen fanden sich bei allen untersuchten Patient*innen. Sie lagen auf den Genen für CFH, CFB, C3 und THBD. Wie Abbildung 4 veranschaulicht, zeigten sich bei der C3G in unserer Kohorte signifikant mehr Risiko-Varianten als bei Patient*innen mit IC-MPGN (IC-MPGN 1,4, C3G 4,3 Risiko-Varianten, $p = 0,032$).

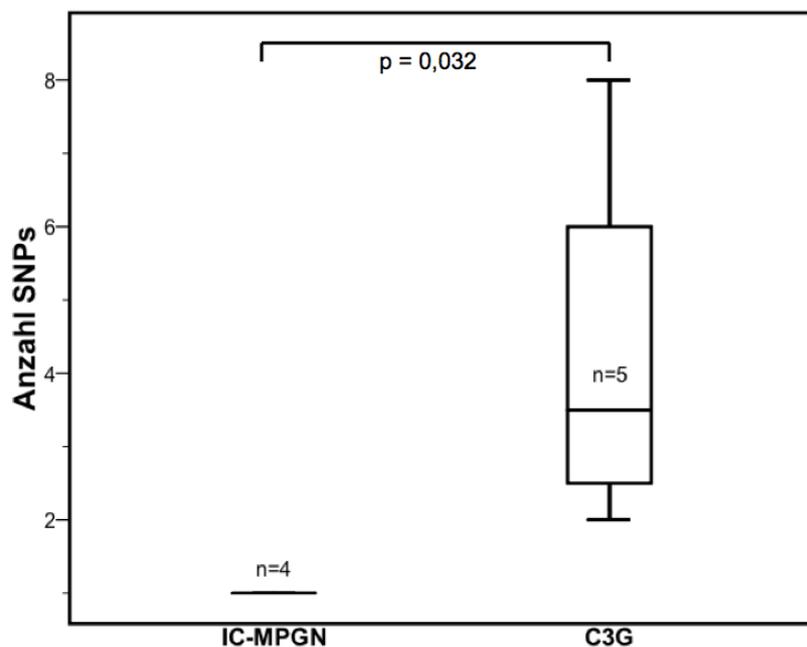


Abbildung 4 Anzahl genetischer Risiko-Varianten im Gruppenvergleich
 SNPs = Single Nucleotide Polymorphisms; n = Anzahl Patient*innen

Tabelle 10 listet die Häufigkeiten der Risiko-Varianten im Bezug zur Klassifikationsgruppe auf. Tabelle 11 stellt das individuelle genetische Risikoprofil für die einzelnen Patient*innen dar.

Tabelle 10 Risiko-Varianten (absolute Häufigkeit) im Gruppenvergleich

<i>Gen</i>	<i>DNA-Ebene</i>	<i>Protein-Ebene</i>	<i>MPGN</i>	<i>IC-MPGN</i>	<i>C3G/DDD</i>
CFH	c.1204C>T	p.H402Y(CAT>TAT)	8	4	4
	c.921A>C	p.A307A(GCA>GCC)	5	1	4
	c.1419G>A	p.A473A(GCG>GCA)			
	c.184G>A	p.V62I(GTA>ATA)	1	0	1
	c.2808G>T	p.E936D(GAG>GAT)	1	0	1
	c.2016A>G	p.Q627Q(CAA>CAG)	1	0	1
CFB	c.94T>C	p.W32R(TGG>CGG)	3	1	2
	c.95G>A	p.R32Q(CGG>CAG)	1	0	1
C3	c.304C>G	p.R102G(CGC>GGC)	2	0	2
THBD	c.1418C>T	p.A473V(GCC>GTC)	1	0	1

n = 9 (MPGN), n = 5 (IC-MPGN) und n = 4 (C3G/DDD).

Tabelle 11 Genetisches Risikoprofil bei C3G und IC-MPGN

Patient*In	Klassifikation	Gen	DNA-Ebene	Protein-Ebene
2	IC-MPGN	CFH	c.1204C>T	p.H402Y(CAT>TAT)
4	IC-MPGN	CFH	c.1204C>T	p.H402Y(CAT>TAT)
5	C3GN	CFH	c.1204C>T	p.H402Y(CAT>TAT)
			c.921A>C	p.A307A(GCA>GCC)
			c.1419G>A	p.A473A(GCG>GCA)
6	IC-MPGN	CFH	c.1204C>T	p.H402Y(CAT>TAT)
7	C3GN	CFH	c.1204C>T	p.H402Y(CAT>TAT)
			c.921A>C	p.A307A(GCA>GCC)
			c.1419G>A	p.A473A(GCG>GCA)
		C3	c.304C>G	p.R102G(CGC>GGC)
		THBD	c.1418C>T	p.A473V(GCC>GTC)
8	IC-MPGN	CFB	c.94T>C	p.W32R(TGG>CGG)
9	IC-MPGN	CFH	c.1204C>T	p.H402Y(CAT>TAT)
			c.921A>C	p.A307A(GCA>GCC)
			c.1419G>A	p.A473A(GCG>GCA)
		CFB	c.94T>C	p.W32R(TGG>CGG)
10	C3G/DDD	CFH	c.1204C>T	p.H402Y(CAT>TAT)
			c.921A>C	p.A307A(GCA>GCC)
			c.1419G>A	p.A473A(GCG>GCA)
		CFB	c.94T>C	p.W32R(TGG>CGG)
12	CFHR5-GN	*CFHR5	c.485_486dupAA	p.E163Kfs*9
		CFH	c.1204C>T	p.H402Y(CAT>TAT)
			c.921A>C	p.A307A(GCA>GCC)
			c.1419G>A	p.A473A(GCG>GCA)
			c.184G>A	p.V62I(GTA>ATA)
			c.2016A>G	p.Q627Q(CAA>CAG)
			c.2808G>T	p.E936D(GAG>GAT)
		CFB	c.95G>A	p.R32Q(CGG>CAG)
			c.94T>C	p.W32R(TGG>CGG)
		C3	c.304C>G	p.R102G(CGC>GGC)

*Analyse der Komplement-Gene bei 9/12 Patient*innen; wahrscheinlich krankheitsverursachende Variante* bei Patient 12; Risiko-Varianten bei 9/9. Patient*innen 1,3 und 11 wurden nicht untersucht.*

3.4.4. Veränderungen unklarer Signifikanz

Zur Komplettierung listet Tabelle 12 die sonstigen gefundenen genetischen Veränderungen unklarer Signifikanz.

Die meisten dieser Veränderungen wurden bisher nicht beschrieben. 6/9 Patient*innen zeigten einen Polymorphismus im CFHR4-Gen (c.375G>T, p.E125D (GAG>GAT)) in homozygoter Form. Das T-Allel scheint sehr selten zu sein. Zwei Veränderungen unklarer Signifikanz wurden beim HUS oder bei der MPGN und der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) beschrieben. Nach derzeitigem Wissensstand kann diesen Veränderungen wahrscheinlich keine pathogenetische Bedeutung zugeschrieben werden.

Tabelle 12 Sonstige Veränderungen unklarer Signifikanz

Gen	DNA-Ebene	Protein-Ebene	Patient*innen	Allel (%)	Relevanz
ADAMTS13	c.420T>C	p.A140A(GCT>GCC)	#6	n.b.	HUS, AMD
	c.1342C>G	p.Q448E(CAA>GAA)	#6	n.b.	MPGN,AMD
	c.1716A>G	p.T572T(ACA>ACG)	#5	n.b.	-
	c.2280C>T	p.G760G(GGC>GGT)	#5	n.b.	-
C3	c.741C>T	p.N247N(AAC>AAT)	#5	1	-
	c.2745T>C	p.A915A(GCT>GCC)	#2,5,6,7,8,9,10,12	25	-
	c.4896C>T	p.P1632P(CCC>CCT)	#2,6,7,8,9,10,12	n.b.	-
	c.941C>T	p.P314L(CCC>CTC)	#7,12	n.b.	-
	c.1554C>A	p.P518P(CCC>CCA)	#7,12	n.b.	-
	c.1836G>A	p.T612T(ACG>ACA)	#6,10	n.b.	-
CFB	c.2634C>T	p.H878H(CAC>CAT)	#2	0,8	-
CFHR1	c.942A>T	p.R314R(CGA>CGT)	#7,9,12	n.b.	-
	c.588A>G	p.T196T(ACA>ACT)	#9	3	-
CFHR4	c.375G>T	p.E125D(GAG>GAT)	#2,5,6,7,8,9,10,12	0	-
	c.1131T>A	p.G377G(GGT>GGA)	#10,12	n.b.	-
THBD	c.1728+22_17	3UTRdel	#10	n.b.	-
	28+40del				
	alc&k.A	p.A198A(GCG>GCC)	#8	n.b.	-

*Bei den genannten Patient*innen (#) mit MPGN fanden sich Polymorphismen unklarer Signifikanz. Eine pathogenetische Bedeutung scheint unwahrscheinlich; Allel (%) Häufigkeit des gefundenen Allels in %; n.b. nicht bekannt; AMD altersbedingte Makuladegeneration.*

3.5. Therapie

11 Patient*innen wurden mit ACE-Hemmern behandelt. 7 erhielten eine Pulstherapie mit Kortikosteroiden. 6 Patient*innen erhielten MMF, 1 Patient Cyclosporin A. 2 Patient*innen mit C3G wurden mit dem Komplementinhibitor Eculizumab therapiert.

Es zeigten sich hinsichtlich der gewählten Therapiemaßnahmen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Klassifikationsgruppen. Details sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13 Medikamentöse Therapien (absolute Häufigkeit) im Gruppenvergleich

	IC-MPGN	C3G	<i>p-Wert*</i>
ACE-Hemmer	7	4	<i>0,417</i>
Immunsuppression	4	3	<i>1,0</i>
Kortikosteroide	4	3	<i>1,0</i>
Mycophenolat-Mofetil	3	3	<i>1,0</i>
Cyclosporin A	0	1	<i>0,417</i>
Tacrolimus	0	1	<i>0,417</i>
Rituximab	0	1	<i>0,417</i>
Eculizumab	0	2	<i>0,152</i>

*n = 7 (IC-MPGN) und n = 5 (C3G); * signifikant ($p < 0,05$).*

Bei Patientin 10 wurden im Verlauf Plasmapheresen durchgeführt, um die Antikörperlast zu minimieren. Sie erhielt Hämodialyse, Ultrafiltration und im Verlauf Peritonealdialyse. 8,5 Jahre nach Präsentation wurde sie nierentransplantiert. Nach Nierentransplantation erhielt sie dauerhaft Prednisolon, Rituximab und Tacrolimus. Etwa 3,5 Jahre nach Erhalt des Spenderorgans kam es zur Rekurrenz der MPGN in der Transplantatniere.

Tabelle 14 zeigt die gewählten Behandlungsmaßnahmen für alle Patient*innen einzeln. Die klinischen Verläufe unter Eculizumab sind im folgenden Abschnitt 3.6.4. beschrieben.

Tabelle 14 Therapiemaßnahmen bei C3G und IC-MPGN

Patient*In	Gruppe	ACE-Hemmer	Steroide	MMF	Eculizumab	Andere	NTX
1	C3G/DDD	-	-	-	-	-	-
2	IC-MPGN	+	+	+	-	-	-
3	IC-MPGN	+	-	-	-	-	-
4	IC-MPGN	+	+	+	-	-	-
5	C3G	+	-	-	-	-	-
6	IC-MPGN	+	+	+	-	-	-
7	C3G	+	+	+	+	CsA	-
8	IC-MPGN	+	+	-	-	-	-
9	IC-MPGN	+	-	-	-	-	-
10	C3G/DDD	+	+	+	+	Tacrolimus Rituximab PE	+
11	IC-MPGN	+	-	-	-	-	-
12	CFHR5-N	+	+	+	-	-	-

+/- Therapie erhalten/nicht erhalten; MMF Mycophenolat-Mofetil; NTX Nierentransplantation; CsA = Cyclosporin A, PE Plasmapherese.

3.6. Follow-up

3.6.1. Allgemein

Das Follow-up betrug im Median 1,6 Jahre [0,6-15,8], die mediane Häufigkeit stationärer Aufenthalte 1,2 pro Jahr [0,3-4,7]. Im Median stellten sich die Patient*innen im Jahr 8,7 Mal ambulant [5,3-17,3] vor.

Der mediane Beobachtungszeitraum betrug für Patient*innen mit IC-MPGN 1,5 [0,9-3,8] und für Patient*innen mit C3G 1,7 Jahre [0,6-15,8].

Nach 12 Monaten waren noch 11 Patient*innen, nach 24 Monaten noch 5 Patient*innen, nach 36 Monaten noch 5 Patient*innen und nach 48 Monaten noch 1 Patientin im Follow-up. Im untersuchten Zeitraum gab es keinen Todesfall. 2 Patient*innen waren nicht mehr im Zentrum vorstellig nach 20 beziehungsweise nach 7 Monaten.

3.6.2. Verlauf nach 12, 24, 36 und 48 Monaten

12 Monate nach Präsentation kam es zu keiner signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion ($p = 0,084$). Hingegen zeigten sich Proteinurie ($p = 0,001$), arterielle Hypertonie ($p = 0,009$) und C3-Erniedrigung ($p = 0,017$) signifikant rückläufig.

Details sind in Abbildung 5 A-D dargestellt.

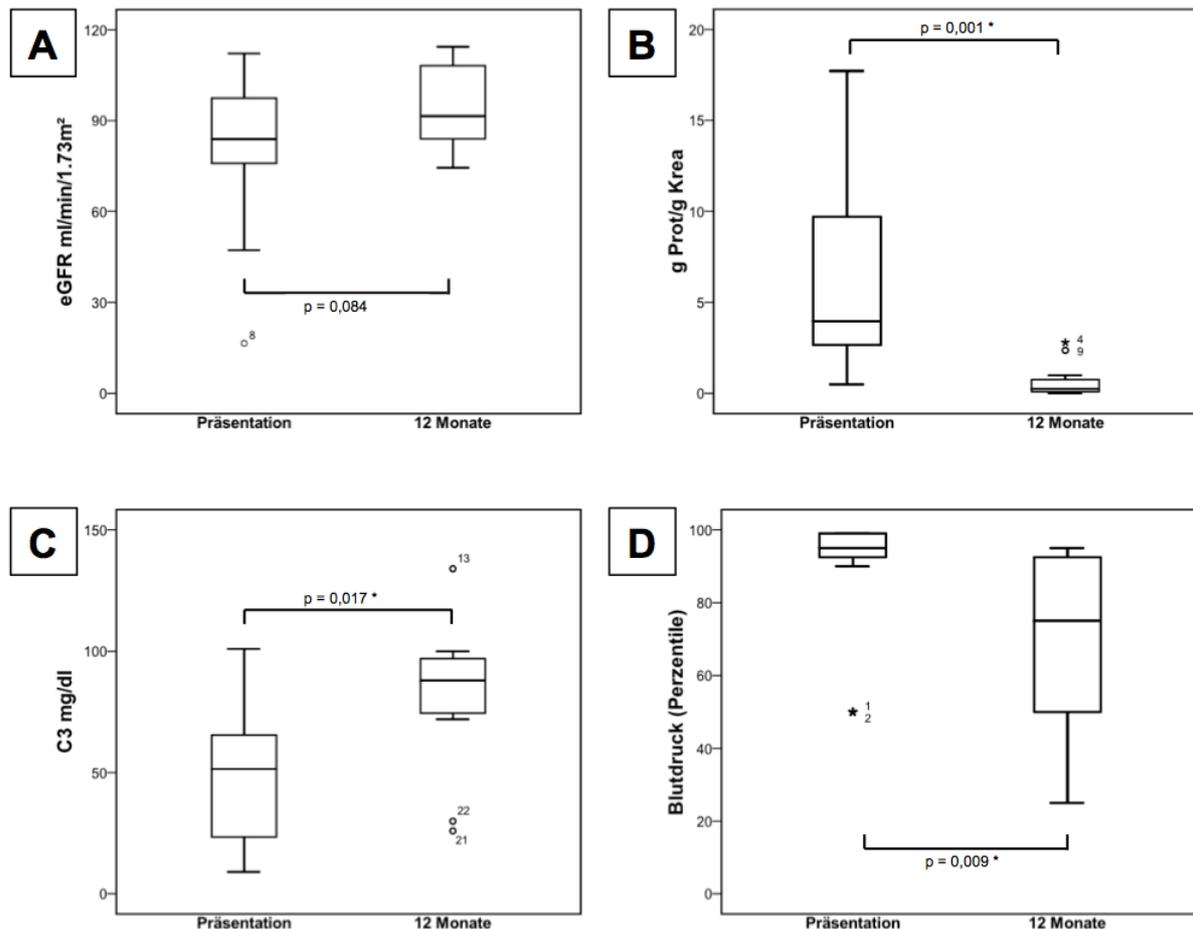


Abbildung 5 (A-D) Klinischer Verlauf bei MPGN

(A) **Nierenfunktion** eGFR = errechnete GFR, (B) **Proteinurie** Prot/Krea = Protein/Kreatinin im Urin (Normwert <0,2 g/g), (C) **Komplementaktivierung** C3 im Serum (Normwert 90-180 mg/dl), (D) **Blutdruckperzentile** jeweils bei Präsentation und nach 12 Monaten

ReUseLicenseNumber 5020660897793, Abbildung modifiziert publiziert in Holle et al. (1)

Nach 24 Monaten zeigten 2/5 Patient*innen eine kleine Proteinurie. Der mediane C3-Wert lag bei 69,7 mg/dl [30,2-126,0]. 3/5 Patient*innen zeigten unter antihypertensiver Therapie weiterhin erhöhte oder hochnormale Blutdruckwerte.

Die Nierenfunktion nach Schwartz war bei allen Patient*innen stabil mit einer medianen

eGFR von 104,6 ml/min [95,7-130,4]. Ein Patient zeigte eine erniedrigte Cystatin C-GFR von 83,5 ml/min.

Nach 36 Monaten zeigten 3/5 Patient*innen eine kleine und eine Patientin eine große Proteinurie. Der mediane C3-Wert lag bei 95,7 mg/dl [21-108] für alle Patient*innen. Die Nierenfunktion war bei 4/5 Patient*innen stabil. Eine Patientin zeigte eine erniedrigte Cystatin C-GFR von 73,9 ml/min/1,73m². 3 Patient*innen zeigten trotz antihypertensiver Therapie hypertensive Blutdruckwerte, 2 Patient*innen hochnormale Blutdruckwerte.

Nach 48 Monaten war noch eine Patientin (Patientin 10) im Follow-up. Sie zeigte zu diesem Zeitpunkt weiterhin eine deutliche Komplementerniedrigung mit einem C3-Wert von 31 mg/dl. Bei rasanter Verschlechterung der Nierenfunktion und Zunahme der Proteinurie erfolgte eine erneute Nierenbiopsie, in der sich eine RPGN bei MPGN Typ II zeigte.

Im Gruppenvergleich nach 12 Monaten wiesen Patient*innen mit C3G – wie schon bei Präsentation – weiterhin signifikant niedrigere C3-Werte auf als Patient*innen mit IC-MPGN (IC-MPGN 95,4 mg/dl, C3G 57,3 mg/dl, $p = 0,041$).

Im Hinblick auf Proteinurie (IC-MPGN 0,87 g/g, C3G 0,43 g/g, $p = 0,973$) und Nierenfunktion (IC-MPGN 101,1 ml/min, C3G 92,9 ml/min, $p = 0,2$) zeigten sich nach 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Nach 24 und 36 Monaten ließen sich bei den verbliebenen 5 Patient*innen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Klassifikationsgruppen im Hinblick auf Proteinurie, C3-Erniedrigung, Nierenfunktionseinschränkung und arterielle Hypertonie feststellen. Details sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15 Charakteristika nach 24 und 36 Monaten im Gruppenvergleich

24 Monate	IC-MPGN	C3G	p-Wert*
Anzahl Patient*innen	3	2	-
C3 (mg/dl)	100 [69,7-126]	48,1 [30,2-65,9]	0,135
Protein/Kreatinin (g/g)	0,2 [0,1-1,7]	1,2 [0,5-1,9]	0,4
eGFR (ml/min/1.73m ²)	104,6 [95,7-130,4]	105,5 [91-120]	0,8
Blutdruck-Perzentile	90 [75-99]	94,5 [90-99]	1,0
36 Monate	IC-MPGN	C3G	p-Wert*
Anzahl Patient*innen	3	2	-
C3 (mg/dl)	96,9 [95,7-108]	49,6 [21-78,1]	0,2
Protein/Kreatinin (g/g)	0,2 [0,2-1,4]	1,4 [0,2-2,5]	0,5
eGFR (ml/min/1.73m ²)	104,6 [73,9-104,6]	136,7 [120-136]	0,4
Blutdruck-Perzentile	95 [90-95]	92,5 [90-95]	1,0

* *signifikant* ($p < 0,05$)

3.6.3. Remission

Nach 12 Monaten erreichten 2 Patient*innen eine komplette, 4 Patient*innen eine partielle und 5 Patient*innen keine Remission.

Von den Patient*innen ohne Remission entwickelte eine Patientin innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine terminale Niereninsuffizienz und musste transplantiert werden. In der Transplantatniere kam es zum Rezidiv.

Nach 12 Monaten erreichten 4/4 Patient*innen mit C3G zumindest eine partielle Remission, während 4/7 Patient*innen mit IC-MPGN keine Remission zeigten. Zum Zeitpunkt des individuellen letzten Follow-ups zeigten je 3 Patient*innen mit IC-MPGN und C3G keine Remission. Beide Patient*innen mit kompletter Remission waren der IC-MPGN zuzuordnen.

Tabelle 16 stellt das individuelle Outcome und Follow-up für jede Patientin und jeden Patienten einzeln dar.

Tabelle 16 Individuelles Outcome und Follow-up

Patient	Follow-up		Beurteilung der Remission				
	Monate	Status	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	Letztes Follow-up
1	20	*	partiell	-	-	-	keine
2	35		keine	keine	keine	-	komplett
3	13	*	partiell	-	-	-	partiell (H)
4	18		keine	-	-	-	keine (P)
5	7	*	-	-	-	-	keine (P)
6	45		partiell	partiell	partiell	-	partiell (H)
7	37	**	partiell	partiell	partiell	-	partiell (H)
8	16	**	komplett	-	-	-	komplett
9	36		keine	keine	keine	-	keine (P)
10	189	**	komplett	komplett	keine	keine	ESRD
11	11	**	keine	-	-	-	keine (GFR↓)
12	19		partiell	-	-	-	partiell (H)

**Lost to follow-up; **Transition in die Erwachsenenmedizin; ESRD Terminale Niereninsuffizienz; Grund für keine/komplette/partielle Remission: (H = persistierende Hämaturie), (P = persistierende Proteinurie), (GFR ↓ = eingeschränkte Nierenfunktion); - fehlende Daten.*

3.6.4. Eculizumab

2 Patient*innen (Patient 7 und Patientin 10) mit C3G wurden im Verlauf mit dem spezifischen Komplementinhibitor Eculizumab therapiert.

Bei Patient 7 erfolgten bei einer rasanten Verschlechterung der Nierenfunktion trotz Gabe von Kortikosteroiden und Cyclosporin A die Umstellung auf MMF und die Indikationsstellung für Eculizumab. Es lag ein ausgeprägter Komplementverbrauch ohne Nachweis von Antikörpern oder einer eindeutigen genetischen Ursache vor. Der Patient erhielt insgesamt fünf Gaben in einem Zeitraum von 1,5 Monaten.

Daraufhin kam es zur Besserung der Nierenfunktion. Nach Absetzen von Eculizumab war die Nierenfunktion des Patienten über 2,2 Jahre stabil. Zum Ende des

Beobachtungszeitraums erreichte Patient 7 eine partielle Remission und zeigte eine persistierende Mikrohämaturie bei guter Nierenfunktion und kleiner Proteinurie. Die C3-Werte normalisierten sich im Verlauf.

Abbildung 6 veranschaulicht die klinischen Verläufe inklusive der erhaltenen Therapien für Patient 7 und Patientin 10.

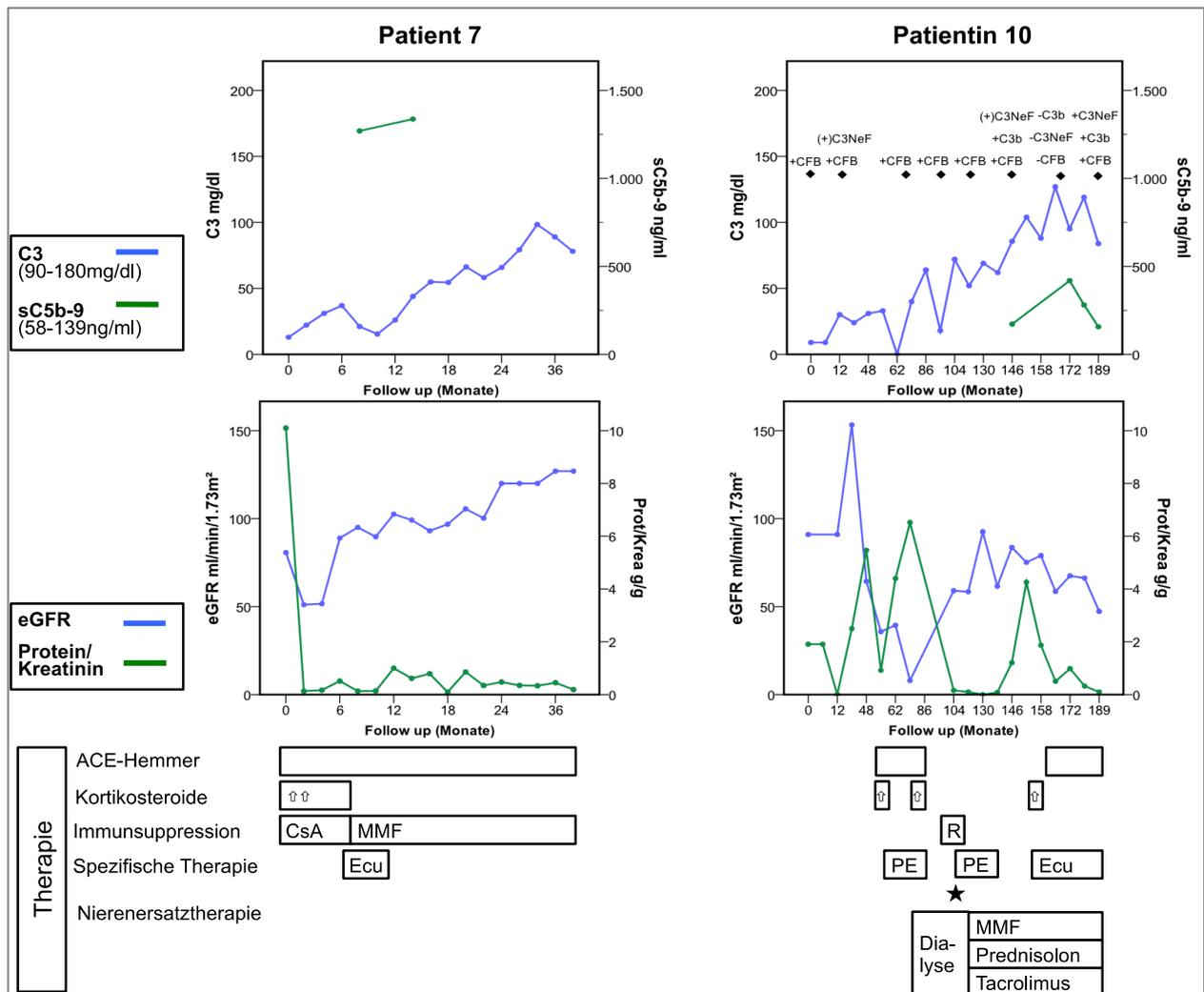


Abbildung 6 Einzelverläufe zweier mit Eculizumab behandelter Patient*innen

Klinische Parameter (Prot/Krea = Protein/Kreatinin im Urin (g/g); eGFR = errechnete glomeruläre Filtrationsrate n. Schwartz), **Komplementdiagnostik** (C3 = Komplementfaktor 3; sC5b-9 = terminaler Komplementkomplex; CFB = Komplementfaktor B; C3NeF = C3 Nephritis Faktor; ◆ = Antikörper gegen CFB, C3NeF, C3b, + = positiv, - = negativ, (+) = fraglich positiv) und **Therapie** (CsA = Cyclosporin A; MMF = Mycophenolat-Mofetil, Ecu = Eculizumab, PE = Plasmapherese, ★ = Nierentransplantation) bei **Patient 7 und Patientin 10**.

ReUseLicenseNumber 5020660897793; Abbildung analog zu Holle et al. (1).

Patientin 10 zeigte 3,5 Jahre nach Nierentransplantation eine zunehmende Proteinurie und ein Rezidiv einer DDD im Transplantat. Es lag ein ausgeprägter Komplementverbrauch vor, Antikörper gegen CFH und CFB konnten nachgewiesen werden. Genetisch fand sich keine eindeutige Krankheitsursache. Nach einer erfolglosen Intensivierung der immunsuppressiven Therapie wurde die Indikation für Eculizumab gestellt. Sie erhielt dreiwöchentliche Eculizumabgaben über insgesamt 37 Monate. Unter Eculizumab stabilisierte sich die Nierenfunktion, die C3-Werte normalisierten sich. Am Ende des Beobachtungszeitraumes bestand keine Proteinurie mehr. Es erfolgte bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes keine Rebiopsie. Die Patientin wurde bis zur Transition in die Erwachsenenmedizin mit Eculizumab behandelt. Für Details zu Patientin 10 siehe Abbildung 6.

4. Diskussion

4.1. Klinik

Obwohl die C3G in allen Altersklassen beschrieben wurde, gibt es bisher kaum Studien, die sich ausschließlich auf pädiatrische Patient*innen mit MPGN beziehen. Der Altersdurchschnitt im hier untersuchten Kollektiv war deswegen im Vergleich zur Literatur deutlich niedriger (44, 54). Lu et al. beschrieben ein niedrigeres Erkrankungsalter bei der DDD, welches sich auch in dieser Arbeit nachvollziehen ließ (58). Die beiden jüngsten Patientinnen erkrankten im Alter von zwei und vier Jahren und zeigten beide histopathologisch eine DDD. Es zeigten sich im untersuchten Kollektiv ausgeglichene Geschlechterverhältnisse. Dies stimmt mit den Ergebnissen bisher veröffentlichter Studien überein (44, 52, 54).

Die Symptomatik bei Präsentation war bestimmt von Proteinurie und Hämaturie aber auch von arterieller Hypertonie und Nierenfunktionseinschränkung. Ähnlich zur Literatur zeigte sich auch im hier untersuchten Kollektiv eine heterogene klinische Präsentation der Erkrankung (52, 54, 58, 100).

Wie in der Literatur beschrieben war auch im hier untersuchten Kollektiv die Prävalenz der IC-MPGN höher als die der C3G (18, 101). Hinsichtlich der klinischen Präsentation

ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Klassifikationsgruppen ausmachen. Eine Infekt-Assoziation lag nicht signifikant häufiger bei der IC-MPGN vor. Dias et al. fanden diesbezüglich ebenfalls keine Divergenzen zwischen den Gruppen (17). Es scheint plausibel, dass eine Infektion sowohl bei der C3G also auch bei der IC-MPGN eine Komplementdysregulation verursachen kann.

4.2. Klassifikation

Die aktuelle Klassifikation wird weiterhin kontrovers diskutiert (18, 102). Neben Grenzfällen, die keine sichere Zuordnung zu den Subgruppen DDD oder C3GN erlauben, gibt es Beschreibungen von Fällen einer DDD ohne dominante C3-Ablagerungen, die gemäß ihrer Immunfluoreszenzmuster eigentlich der IC-MPGN zugeordnet werden müssten (4, 43, 102). Auch im hier untersuchten Kollektiv wurde eine Patientin (Patientin 10) aufgrund der initialen Diagnose einer MPGN Typ II und dem elektronenmikroskopischen Befund einer DDD als C3G klassifiziert, obwohl sie Ablagerungen von IgM und C3 in ähnlichem Ausmaß aufwies.

Ein weiterer Kritikpunkt an der aktuellen Einteilung ist, dass sich IC-MPGN und C3G hinsichtlich klinischer und prognostischer Parameter nicht eindeutig voneinander unterscheiden (4). Die These, dass die IC-MPGN auf einer Aktivierung des klassischen Komplementweges basiert, muss angesichts der Tatsache hinterfragt werden, dass auch in dieser Gruppe C3NeF und genetische Risiko-Varianten im alternativen Komplementweg auftreten (26). Es scheint mehr pathophysiologische Gemeinsamkeiten zwischen den Klassifikationsgruppen zu geben als primär angenommen. Zudem wurden veränderte Immunfluoreszenzmuster in Rebiopsien beschrieben (102). Dies lässt insgesamt unscharfe ätiologische Grenzen zwischen IC-MPGN und der C3G vermuten.

Im Rahmen der Neuerung der Klassifikation wurden seit 2010 vermehrt pathophysiologische Aspekte in die Einteilung der Erkrankung einbezogen (4). Die Diagnosestellung der MPGN basiert aber immer noch vorrangig auf den Erkenntnissen der Nierenbiopsie. Eine zukünftige Erweiterung der Einteilungskriterien scheint angesichts der zunehmenden klinischen und genetischen Charakterisierung denkbar.

Iatropoulos et al. versuchten bereits IC-MPGN und C3G mittels statistischer Clusterbildung in präzisere pathophysiologische Subentitäten zu unterteilen und die Klassifikation um klinische, komplementdiagnostische und genetische Aspekte zu erweitern (103). Dieses Modell basiert auf der statistischen Einteilung der Erkrankung in vier Cluster und könnte zur Entwicklung prognostischer Marker und einheitlicher Therapiealgorithmen beitragen.

Patient*innen aus den Clustern 1 bis 3 zeigten häufig genetische Ursachen oder Antikörper und deutlich erniedrigte C3-Werte. Bei diesen drei Clustern lag im Gegensatz zu Cluster 4 eine Aktivierung des Komplementweges in der flüssigen Phase vor. Patient*innen aus Cluster 1 und 2 zeigten häufiger subendotheliale Ablagerungen von Komplementfaktoren und Immunglobulinen als Patient*innen aus den Clustern 3 und 4. Patient*innen aus Cluster 2 präsentierten sich häufiger mit einem nephrotischen Syndrom und mit mehr Ablagerungen von IgG und C1q in der Immunhistochemie. Patient*innen aus Cluster 3 zeigten besonders niedrige sC5b-9-Werte und häufiger elektronendichte Ablagerungen in der Basalmembran, bei weniger subendothelialen Ablagerungen. Patient*innen aus Cluster 4 hingegen waren bei Präsentation älter und hatten höhere C3-Werte als die anderen Cluster.

Bei Iatropoulos et al. zeigten Patient*innen in Cluster 4 im Vergleich zu den anderen Gruppen ein schlechteres renales Outcome. Zwischen IC-MPGN und C3G beschrieben die Autoren im Gegensatz dazu keine statistischen Unterschiede im Hinblick auf die Prognose. Zudem diskutierten sie ein möglicherweise besseres Ansprechen auf eine C5-Inhibition von Patient*innen aus den Clustern 1 und 2 (103).

Eine Anwendung des von Iatropoulos et al. entwickelten Algorithmus im hier untersuchten Kollektiv würde zur Zuordnung von 5 Patient*innen zu Cluster 1, von 3 Patient*innen zu Cluster 1 oder 2 und von jeweils 2 Patient*innen zu Cluster 3 und 4 führen. Die Beobachtungszeiträume der beiden Patient*innen, die Cluster 4 zugeordnet werden würden, sind leider nicht ausreichend, um ihr langfristiges Outcome zu bewerten. Bei der letzten Vorstellung nach 13 und 11 Monaten zeigten sie eine partielle (Patient 3) und keine Remission (Patient 11). Die Patientin, die sehr gut auf die Behandlung mit Eculizumab ansprach (Patientin 10), war allerdings dem Cluster 3 zuzuordnen und nicht Cluster 1 oder 2.

Die Einteilung der MPGN scheint sich weiterhin im Wandel zu befinden. Wünschenswertes Ziel zukünftiger Entwicklungen ist eine verfeinerte und empirisch belegte Klassifikation, welche Therapieentscheidungen erleichtert und individuelle Prognosen ermöglicht.

4.3. Komplementdiagnostik

Eine Komplementaktivierung im Sinne einer C3-Erniedrigung wurde bei Medjeral-Thomas et al. für die C3G in allen Altersgruppen bei 59% der Patient*innen beschrieben (54). Der im hier untersuchten Kollektiv mit 92% aller Patient*innen deutlich höhere Anteil könnte auf das junge Alter der untersuchten Patient*innen zurückzuführen sein. Nasr et al. beschrieben niedrigere C3-Werte bei Kindern mit DDD im Vergleich zu Erwachsenen (63).

Auch bei den hier untersuchten Patient*innen fand sich C3NeF als die führende Ursache der erworbenen Komplementdysregulation. Der Antikörper konnte seltener als bei Sethi et al. nachgewiesen werden (52).

Die Komplementaktivierung im Sinne erniedrigter C3-Werte war bei der C3G initial und im Verlauf signifikant ausgeprägter als bei der IC-MPGN. Dies ist vereinbar mit den vermuteten pathogenetischen Unterschieden zwischen den beiden Krankheitsentitäten. Die niedrigeren C3-Werte bezogen sich auf die Gesamtgruppe der C3G, ein Trend für niedrigere Werte bei der DDD – wie er in der Literatur beschrieben wird – ließ sich nicht feststellen (26, 63, 102, 104).

4.4. Genetik

4.4.1. CFHR5-Nephropathie

Die CFHR5-Nephropathie ist eine genetisch bedingte Unterform der C3GN (33). Klinisch dominiert das Vorliegen einer Hämaturie und Proteinurie das Krankheitsbild. Männer scheinen im Vergleich zu Frauen ein höheres Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz zu haben (105). Allerdings zeigt auch die CFHR5-Nephropathie ein variables klinisches Bild, welches möglicherweise mit der zugrunde liegenden Mutation in Zusammenhang steht (106).

Bei Patient 12 ergab die genetische Untersuchung ebenfalls eine wahrscheinlich krankheitsverursachende Variante im CFHR5-Gen. Eine ähnliche Mutation wurde als CFHR5-Nephropathie und als CFHR5-Defizienz bei der C3G beschrieben (98, 99). Im Vergleich hierzu fand sich bei Patient 12 an derselben Position eine Duplikation von zwei anstatt einem Adenin.

Die konkrete Rolle des CFHR5-Proteins im Komplementsystem und in der Pathophysiologie der CFHR5-Nephropathie ist noch nicht ausreichend verstanden. Wie alle CFHR-Proteine ist es ein Plasmaprotein, dessen Gen sich im selben Gencluster wie das für CFH kodierende Gen befindet. Funktionell scheint es regulierend in das Komplementsystem einzugreifen indem es an C3b und andere C3-Aktivierungsfragmente bindet. Diese Bindung erfolgt kompetitiv mit CFH (24). Mutationen im CFHR5-Gen bei der C3G können mit einem Funktionsverlust oder einem Funktionszuwachs des Proteins einhergehen (48).

4.4.2. Risiko-Varianten

Eine wahrscheinlich krankheitsverursachende Mutation fand sich ausschließlich bei Patient 12. Insgesamt zeigten aber alle genetisch untersuchten Patient*innen Risiko-Varianten in mindestens einem der Komplement-Gene CFH, CFB, C3 oder THBD.

Die Risiko-Variante p.H402Y (CAT>TAT) im CFH-Gen (c.1204C>T) lag im hier untersuchten Kollektiv am häufigsten vor und fand sich bei 88,9% der Patient*innen. Sie scheint für eine DDD und für eine altersbedingte Makuladegeneration (AMD) zu prädisponieren (18, 107). Die Häufigkeit dieser Variante in der Normalbevölkerung liegt bei etwa 37%. Iatropoulos et al. fanden den Polymorphismus bei deutlich weniger Patient*innen mit C3G oder IC-MPGN als im hier untersuchten Kollektiv (43).

Bei 55,6% unserer Patient*innen lagen die zwei Risiko-Varianten c.921A>C (p.A307A (GCA>GCC)) und c.1419G>A (p.A473A (GCG>GCA)) in Kombination vor. Die beiden Polymorphismen im CFH-Gen wurden mit dem Auftreten eines komplementvermittelten HUS assoziiert (94, 96). Die p.A473A Risiko-Variante wurde zudem mit der AMD assoziiert (107).

Iatropoulos et al. beschrieben die Variante c.1418C>T (p.A473V (GCC>GTC)) im THBD-Gen als eine von mehreren synergistisch wirkenden Risikokomponenten für das Auftreten einer MPGN und assoziierten sie mit niedrigeren C3- und mit höheren sC5b-9-Werten bei Patient*innen mit C3G (43). Ein Patient aus dem hier untersuchten Kollektiv (Patient 7) mit C3G trug diese Variante neben drei weiteren Risiko-Varianten ebenfalls und zeigte ein deutlich erniedrigtes C3 sowie erhöhte sC5b-9-Werte. Ein Zusammenspiel der genetischen Veränderungen bei seiner Erkrankungsentstehung scheint plausibel.

Obwohl sich genetische Risiko-Varianten in beiden Gruppen zeigten, lagen sie in höherer Zahl bei der C3G vor. Iatropoulos et al. fanden im Gegensatz dazu keinen signifikanten Unterschied zwischen den Klassifikationsgruppen (43).

Insgesamt konnten in der vorliegenden Arbeit bereits beschriebene Mutationen und Risiko-Varianten in Komplement-Genen nachgewiesen werden. Eine genetische Prädisposition schien auch im hier untersuchten Kollektiv eine Rolle bei der Krankheitsentstehung zu spielen. Das Vorliegen weiterer bisher nicht beschriebener Veränderungen in Komplement-Genen mit unklarer Signifikanz unterstreicht die Notwendigkeit einer umfassenderen genetischen Charakterisierung bei der MPGN.

4.4.3. Vergleich mit komplementvermitteltem HUS

Das komplementvermittelte HUS ist genetisch deutlich besser charakterisiert als die MPGN. Der Vergleich der beiden Erkrankungen kann helfen, das pathophysiologische Zusammenspiel genetischer Risiko-Varianten zu verstehen und externe Triggerfaktoren, genetische Prognosemarker und Parameter für ein gutes Therapieansprechen zu identifizieren.

Genetische oder erworbene Regulationsstörungen des Komplementsystems wurden beim komplementvermittelten HUS bereits früher als bei der C3G beschrieben (108). Der Erkrankung liegt ebenfalls eine Dysregulation des alternativen Komplementweges zu Grunde (18). Der Vergleich der beiden Erkrankungen könnte auch in Zukunft das Verständnis der C3G verbessern.

Das komplementvermittelte HUS basiert ebenfalls auf Mutationen oder Autoantikörpern (109). Antikörper kommen häufiger vor als bei der C3G, richten sich meist gegen CFH und vermindern die Bindungskapazität des Proteins (110-114). Bei der C3G binden sie an die amino-terminale Region (surface recognition domain) des CFH-Proteins (34). Im Gegensatz dazu sind die CFH-Antikörper beim komplementvermittelten HUS gegen die carboxy-terminale Region (complement regulator domain) gerichtet (114).

Die genetischen Veränderungen beim komplementvermittelten HUS betreffen die gleichen Gene wie bei der C3G (41, 115). Bei Fremeaux-Bacchi et al. wiesen etwa 60% der Patient*innen Mutationen in Genen des Komplementsystems auf (116).

Es wurden Loss-of-function und Gain-of-function-Mutationen beschrieben (116-118). Homozygote Deletionen im CFHR1/CFHR3-Gen prädisponierten dabei für das Vorhandensein von CFH-Antikörpern. Zudem wurden weitere genetische Veränderungen im CFHR-Gencluster beschrieben (24, 41, 110, 114).

In der Funktionsanalyse der genetischen Veränderungen lässt sich ein wesentlicher pathogenetischer Unterschied zwischen den beiden Erkrankungen ausmachen.

Während es bei der C3G zu einer Dysfunktion des alternativen Komplementweges in der flüssigen Phase kommt, wird beim komplementvermittelten HUS eine oberflächengebundene Überaktivierung angenommen (41, 61). Die daraus resultierende Endothelschädigung führt zur thrombotischen Mikroangiopathie. Die pathogenetische Folge bei der C3G ist wiederum eine Schädigung des Glomerulums durch die Ablagerung von C3 und Zellschrott in der Basalmembran (25).

Ähnlich wie bei der C3G ist die Penetranz genetischer Mutationen auch beim komplementvermittelten HUS inkomplett (109, 116). Sie variiert je nach betroffenem Gen, Anzahl der Mutationen und Patient*innenalter (119). Das genetische Profil ist entscheidend für die Prognose und das Therapieansprechen beim komplementvermittelten HUS (120). Heterozygote Mutationen im CFH-Gen führen deutlich häufiger als Mutationen im MCP-Gen zur terminalen Niereninsuffizienz und zur Rekurrenz in der Transplantatniere (121-123).

4.4.4. „multiple hits“ und „mutational load“ Konzept

Externe Triggerfaktoren (Infekte, Schwangerschaft, Geburt, Störungen im Kobalaminstoffwechsel, Organtransplantationen) sind Teil der multifaktoriellen Krankheitsentstehung und führen zur phänotypischen Ausprägung eines genotypisch prädestinierten komplementvermittelten HUS (124-128).

Eine derartige „multiple hits“ Theorie kann die unvollständige Penetranz genetischer Veränderungen sowie den oftmals späten Ausbruch der Erkrankung erklären. Dieses Modell scheint auch bei der C3G plausibel (18, 129).

Auch die Vorstellung von einem den Krankheitsausbruch bestimmenden genetischen Risikoprofil wurde primär beim komplementvermittelten HUS beschrieben (18, 130). Ein derartiges „mutational load“ Konzept ist bei der C3G ebenso vorstellbar.

Polymorphismen im CFH und MCP-Gen scheinen die Penetranz genetischer Veränderungen beim komplementvermittelten HUS im Sinne eines „Risiko-Haplotypen“ zu determinieren. Ein solcher Haplotyp besteht aus einem Set statistisch gehäuft zusammen auftretender SNPs (Single Nucleotide Polymorphism). Er kann mit der phänotypischen Ausprägung und dem Schweregrad der Erkrankung assoziiert werden (121, 131).

Mit der Anzahl genetischer Veränderungen steigt das Erkrankungsrisiko für ein komplementvermitteltes HUS (18, 132). Häufige risikoverstärkende Polymorphismen beim komplementvermittelten HUS scheinen allerdings bei der C3G keine Rolle zu spielen und umgekehrt. Bei Pickering et al. führte ein bestimmter CFH-Haplotyp (H1-Haplotyp) in Mäusen zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko für eine C3G, während ein anderer CFH-Haplotyp (H3-Haplotyp) ausschließlich mit der Entwicklung eines komplementvermittelten HUS assoziiert war (51).

Die CFHR5-Mutation alleine führte in der vorliegenden Arbeit bei Patient 12 offensichtlich nicht zur C3G. Die Tatsache, dass die nierengesunde Mutter Trägerin derselben Mutation war, lässt ein Zusammenspiel aus mehreren genetischen oder externen Faktoren bei der Krankheitsentstehung vermuten. Ein auslösender Infekt konnte bei Patient 12 nicht eruiert werden. Zusätzlich zu der wahrscheinlich krankheitsverursachenden Variante mit inkompletter Penetranz wies er allerdings zahlreiche weitere Risiko-Varianten auf. Es scheint denkbar, dass zusätzliche

genetische Prädispositionsfaktoren, welche bei der Mutter möglicherweise nicht vorlagen, das Gleichgewicht zu Gunsten einer phänotypischen Ausprägung der Erkrankung verschoben haben. Eine abschließende Beurteilung ist nicht möglich, da die Mutter nicht auf alle Risiko-Varianten untersucht wurde.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen vermuten, dass das Vorliegen mehrerer genetischer Varianten sowie bestimmter Umweltfaktoren die phänotypische Ausprägung der MPGN bestimmen.

4.5. Therapie

4.5.1. Allgemein

Aufgrund des Fehlens eines einheitlichen Therapieansatzes bei der Behandlung der C3G/IC-MPGN wurden hier individuelle Behandlungsschemata gewählt. Die Datenlage zu den hier eingesetzten Behandlungsmethoden ist dünn, die eingesetzten Medikamente und Maßnahmen deckten sich allerdings mit den in der Literatur diskutierten (133).

In der vorliegenden Arbeit wurden klinisch weniger betroffene Patient*innen symptomatisch mit ACE-Hemmern therapiert. Lediglich eine Patientin erhielt keine ACE-Hemmer. Mehr als die Hälfte der Patient*innen zeigten allerdings schwerere Verläufe. Sie benötigten meist mehr als eine immunsuppressive Maßnahme. Hierfür wurden primär Kortikosteroide eingesetzt. Die meisten Patient*innen erhielten zusätzlich MMF.

Rabasco et al. beschrieben in einer retrospektiven Analyse von 40 immunsuppressiv behandelten Patient*innen mit C3G ein verbessertes renales Überleben bei Patient*innen mit C3G unter kombinierter Therapie von Kortikosteroiden und MMF im Vergleich zu Patient*innen welche ausschließlich Kortikosteroide oder Kortikosteroide und Cyclophosphamid erhielten (69).

Aufgrund der Heterogenität der Therapiemaßnahmen lässt sich der Therapieerfolg schwer abschätzen. Die Verbesserung klinischer Parameter und der Rückgang der

Komplementaktivierung innerhalb der Beobachtungszeiträume kann aber als ein im Allgemeinen gutes Therapieansprechen gewertet werden.

4.5.2. Eculizumab

Beide Patient*innen, die mit Eculizumab behandelt wurden, vertrugen das Medikament gut. Der Therapieerfolg unter Eculizumab ist in der Literatur trotz zahlreicher positiver Fallberichte heterogen. Nicht alle Patient*innen scheinen von einer C5-Inhibition zu profitieren; Indikatoren für einen Therapieerfolg fehlen bislang (72, 74-77, 134). Radhakrishnan et al. berichteten von einer 16-jährigen Patientin mit therapierefraktärer IC-MPGN mit sehr gutem Ansprechen auf Eculizumab über vier Jahre (76, 135).

In dieser Arbeit schien Patientin 10 hinsichtlich des Krankheitsverlaufes ebenfalls von der C5-Inhibition zu profitieren. Bei Patient 7 war der Therapieerfolg hingegen nicht eindeutig auf Eculizumab zurückzuführen. Die Umstellung auf MMF kann hierzu zumindest auch beigetragen haben.

Rezidive nach Absetzen des Medikamentes wurden in mehreren Fallberichten beschrieben (74, 75). Bei Patient 7 der vorliegenden Arbeit trat dies bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes nicht ein.

Beim komplementvermittelten HUS kann es ebenso zu Rezidiven nach Therapieende kommen (136, 137). Das Vorliegen bestimmter Mutationen im CFH-Gen ist mit einem erhöhten Risiko hierfür assoziiert (137-139). Es erscheint erstrebenswert auch für die C3G aussagekräftige Daten zu möglichen Zusammenhängen zwischen genetischen Risikokonstellationen und dem Therapieansprechen zu generieren. Ebenso unklar und Gegenstand aktueller Forschung sind der günstigste Zeitpunkt für das Absetzen von Eculizumab und die optimale Länge der Therapieintervalle (140-142).

4.6. Remission

Der Vergleich mit der Literatur bezüglich des Outcome ist erschwert durch ein Fehlen einheitlicher Remissionskriterien und durch die kurzen Beobachtungszeiträume in unserer Studie. Bei Medjeral-Thomas et al. kam es bei der C3G bei 29% der Patient*innen im Median nach 28 Monaten zur terminalen Niereninsuffizienz. Allerdings

bezogen sich diese Daten auch auf Erwachsene. Mit höherem Alter schien es häufiger zum renalen Funktionsverlust zu kommen (54, 63). Im Vergleich dazu zeigte unser rein pädiatrisches Kollektiv ein besseres Outcome.

Nur bei Patientin 10 mit DDD, allerdings der Patientin mit dem längsten Beobachtungszeitraum, kam es nach sechs Jahren zur terminalen Niereninsuffizienz. Das Vorliegen einer DDD wird als Risikofaktor für einen Krankheitsprogress bei der C3G vermutet (54). Die Rekurrenz der Erkrankung in der Transplantatniere, zu der es bei Patientin 10 kam, wurde in der Literatur insbesondere bei der DDD mehrfach beschrieben (52, 54).

In der vorliegenden Arbeit erreichten nach 12 Monaten nur 17% der Patient*innen eine komplette Remission. 50% zeigten keine Remission, wobei eine anhaltende Einschränkung der Nierenfunktion und eine Persistenz der Proteinurie im Vordergrund standen. Die partielle Remission war bei 4 Patient*innen auf eine persistierende Mikrohämaturie zurückzuführen. Zum Zeitpunkt der individuellen letzten Wiedervorstellung stellten sich die Daten ähnlich dar.

Pädiatrischen Patient*innen mit C3G wird in der Literatur eine schlechtere Prognose zugeschrieben (57). In unserer Kohorte hatten nach 12 Monaten hingegen Patient*innen mit IC-MPGN ein schlechteres Outcome. Bezogen auf die individuelle letzte Wiedervorstellung war dieser Unterschied allerdings nicht mehr festzustellen. Hier schien wiederum das Outcome der IC-MPGN etwas günstiger zu sein.

4.7. Limitationen der vorliegenden Arbeit

Als wichtige Limitation dieser Arbeit ist zu nennen, dass die vorliegenden Ergebnisse auf retrospektiven Daten basieren. Aufgrund dessen war die Vollständigkeit der Befunde teilweise nicht gewährleistet. Eine Bestimmung von Cystatin C bei allen Patient*innen hätte eine genauere Einschätzung der Nierenfunktion ermöglicht als mit der hier angewandten auf Kreatininwerten basierenden Formel nach Schwartz. Eine engmaschigere Bestimmung von sC5b-9 und C3d zur Überwachung der Eculizumabtherapie wäre erstrebenswert gewesen. Auch war nicht bei allen Patient*innen eine genetische Untersuchung möglich oder gewünscht.

Angesichts der Seltenheit der Erkrankung muss häufig auf Studien mit kleiner Fallzahl zurückgegriffen werden. Die wissenschaftliche Aussagekraft der vorliegenden Arbeit ist aufgrund des kleinen Kollektivs und der teilweise sehr kurzen Beobachtungszeiträume stark eingeschränkt. Die unterschiedliche Länge der Beobachtungszeiträume erschwerte zudem die Vergleichbarkeit der Outcomes. Teilweise erfolgte keine regelmäßige Vorstellung; Dokumentationslücken von bis zu 1,4 Jahren waren die Folge. 3 Patient*innen waren lost to follow-up, bei 4 Patient*innen war die Transition in die erwachsenenmedizinische Betreuung bereits erfolgt. Wünschenswert wären einheitliche Beobachtungszeiträume über den Beginn des Erwachsenenalters hinaus gewesen, um bessere Aussagen bezüglich der Prognose treffen zu können.

Aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes und der Seltenheit der Erkrankung wurden individuelle Therapiekonzepte erarbeitet. Dies erschwerte die Bewertung des Nutzens einer Behandlungsmethode. Ebenso konnte bei Polytherapie das klinische Ansprechen nicht eindeutig einer einzelnen Therapiestrategie zugeordnet werden.

4.8. Perspektiven

Obwohl zahlreiche Veröffentlichungen in den letzten Jahren zu einem besseren Verständnis der MPGN beigetragen haben, besteht weiterhin ein großer Forschungsbedarf um die pathophysiologischen, klinischen und genetischen Gesichtspunkte der Erkrankung.

Anfang 2020 veröffentlichten Levine et al. Ergebnisse eines Whole-Genome Sequencing einer Kohorte aus dem Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland. 146 pädiatrische und erwachsene Patient*innen mit MPGN (C3G und IC-MPGN) wurden mit Individuen ohne MPGN verglichen. Auch in dieser vergleichsweise großen Kohorte konnte keine neue monogenetische Krankheitsursache, insbesondere der Komplement-Gene, identifiziert werden. Genetische Risikofaktoren fanden sich in allen Subentitäten. Es zeigte sich allerdings eine signifikante Assoziation mit dem HLA-Typ, was auf eine autoimmune Genese der MPGN hindeutet (143).

Weitere Untersuchungen im Rahmen von nationalen Registerstudien mit größeren Patient*innenzahlen und in ausschließlich pädiatrischen Kohorten sind unabdingbar. Das MPGN-Register der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie sammelt seit 2004

und das Register für C3 Glomerulopathie und Immunkomplex-vermittelte MPGN (C3G-Register) seit 2015 Patient*innendaten in ganz Deutschland (144, 145).

Diese Register könnten der Erarbeitung prognostischer Marker dienen, welche bislang weitgehend fehlen. Zur besseren Vergleichbarkeit des therapeutischen Ansprechens sind außerdem einheitliche Remissionskriterien wünschenswert.

Randomisiert kontrollierte prospektive Studien wurden aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bisher nicht durchgeführt. Sie wären wünschenswert, um Therapieoptionen besser bewerten und Indikationen zu Behandlungsmaßnahmen klarer stellen zu können.

Zudem wird derzeit intensiv an der Entwicklung neuer Medikamente geforscht, die an anderer Stelle als Eculizumab in das Komplementsystem eingreifen (146, 147). Nicht alle Patient*innen profitieren von einer Blockade der Endstrecke der Komplementkaskade durch den C5-Inhibitor Eculizumab (147, 148).

Vorrangig scheinen Betroffene, bei denen eine Überaktivierung des terminalen Komplementkomplexes im Zentrum der pathophysiologischen Vorgänge steht, gut auf Eculizumab anzusprechen. SC5b-9 wird deswegen als Parameter für die Effektivität der Behandlung diskutiert (72, 74, 75, 77, 149).

Aus pathophysiologischer Sicht könnte jedoch eine Hemmung weiter proximal im alternativen Komplementweg für viele Betroffene einen weitreichenderen therapeutischen Nutzen als Eculizumab bringen.

C3 spielt hier als Zielstruktur die wichtigste Rolle, da sowohl genetische als auch erworbene Faktoren, wie der Antikörper C3NeF, zu einer Stabilisierung/Überaktivierung der C3-Konvertase führen. Ihre pharmakologische Hemmung eröffnet eine vielversprechende therapeutische Angriffsfläche mit Hoffnung auf eine kausale Therapieoption (150).

Derzeit sind zahlreiche Wirkstoffe, die mit unterschiedlichen Mechanismen in den alternativen Komplementweg eingreifen, Gegenstand intensiver Forschung (147).

Das Compstatin-Analogon Cp40, Antikörper gegen CFB und CFD, FH-Moleküle, die Fusionsproteine TT30 und MFHR1 und der lösliche Komplementrezeptor 1 (sCR1) sind nur einige der vielen neuen pharmakologischen Ansätze, welche für die Behandlung komplementvermittelter Erkrankungen derzeit untersucht werden (151-158).

Der sCR1 wurde bereits bei einer Patientin mit C3G erprobt (152). In vitro verhinderte dieses rekombinante Protein die Dysregulation der C3-Konvertase selbst im Serum

C3NeF positiver Patient*innen. Tierversuche bei CFH-defizienten Mäuse zeigten eine Hemmung des alternativen Komplementweges durch sCR1 im Sinne einer Normalisierung der C3-Werte im Serum und eine Reduktion glomerulärer iC3b-Ablagerungen.

Eine 8-jährige Patientin mit DDD, erniedrigten C3-Werten und positiven C3NeF zeigte klinisch einen rapiden Progress im Sinne einer RPGN mit terminaler Niereninsuffizienz. Sie erhielt sieben sCR1-Gaben. Während des kurzen Behandlungszeitraums kam es zur laborchemischen Besserung der Komplementdysregulation im Sinne eines transienten Anstiegs der C3-Werte sowie eines Rückgangs der sC5b-9-Werte.

Klinisch war das Mädchen weiterhin dialysepflichtig und histologisch kam es zu keiner Befundänderung. Allerdings deuten diese Ergebnisse auf eine gute Verträglichkeit des sCR1 beim Menschen hin. Eine weitergehende klinische Erprobung mit längeren Behandlungszeiträumen scheint erstrebenswert (152).

Insgesamt lässt das große wissenschaftliche und wirtschaftliche Interesse an pharmakologischen und klinischen Neuerungen in der Therapie komplementassoziierter Erkrankungen auf einen weiteren Erkenntnisgewinn bei der MPGN hoffen, von dem besonders die jüngsten Patient*innen mit IC-MPGN und C3G in Zukunft profitieren könnten.

5. Literaturverzeichnis

1. Holle J, Berenberg-Goßler L, Wu K, Beringer O, Kropp F, Müller D, Thumfart J. Outcome of membranoproliferative glomerulonephritis and C3-glomerulopathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2018;33:2289-98.
2. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:414-30.
3. Orth SR, Ritz E. The Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1202-11.
4. Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:14-22.
5. Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1409-18.
6. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Noel LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:494-9.
7. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative Glomerulonephritis — A New Look at an Old Entity. *N Engl J Med* 2012;366:1119-31.
8. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol* 2011;31:341-8.
9. Chidambaram M, Stigant CE, Sugar LM, Ramesh Prasad GV. Type I membranoproliferative glomerulonephritis in an HIV-infected individual without hepatitis C co-infection. *Clin Nephrol* 2002;57:154-7.
10. Raveendran N, Beniwal P, D'Souza AV, Tanwar RS, Kimmatkar P, Agarwal D, Malhotra V. Profile of glomerular diseases associated with hepatitis B and C: A single-center experience from India. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017;28:355-61.
11. Sanchez C, Rebolledo A, Gahona J, Rojas M, Jimenez R, Bojorquez A. Post-transplant immune complex nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus associated with ANCA vasculitis. *Pediatr Transplant* 2017;21.
12. Zand L, Fervenza FC, Nasr SH, Sethi S. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with autoimmune diseases. *Journal of nephrology* 2014;27:165-71.

13. Sethi S, Zand L, Leung N, Smith RJ, Jevremonic D, Herrmann SS, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:770-82.
14. Iseri K, Iyoda M, Yamamoto Y, Kobayashi N, Oda T, Yamaguchi Y, Shibata T. Streptococcal Infection-related Nephritis (SIRN) Manifesting Membranoproliferative Glomerulonephritis Type I. *Intern Med* 2016;55:647-50.
15. Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, Yamagata K, Takano K, Nakajima M, Irie F, Goto M, Igarashi M, Iitsuka T, et al. Glomerulonephritis associated with MRSA infection: a possible role of bacterial superantigen. *Kidney Int* 1995;47:207-16.
16. Ohara S, Kawasaki Y, Takano K, Isome M, Nozawa R, Suzuki H, Hosoya M. Glomerulonephritis associated with chronic infection from long-term central venous catheterization. *Pediatr Nephrol* 2006;21:427-9.
17. Dias CB, Testagrossa L, Jorge L, Malheiros D, Woronik V. Clinical and histological features of patients with membranoproliferative glomerulonephritis classified by immunofluorescence findings. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia* 2017;39:447-53.
18. Noris M, Remuzzi G. Glomerular Diseases Dependent on Complement Activation, Including Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Membranoproliferative Glomerulonephritis, and C3 Glomerulopathy: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015;66:359-75.
19. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol* 2013;33:479-92.
20. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058-66.
21. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1140-4.
22. Lachmann PJ. The amplification loop of the complement pathways. *Adv Immunol* 2009;104:115-49.
23. Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 2009;9:729-40.
24. Skerka C, Chen Q, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement factor H related proteins (CFHRs). *Mol Immunol* 2013;56:170-80.

25. De Vriese AS, Sethi S, Van Praet J, Nath KA, Fervenza FC. Kidney Disease Caused by Dysregulation of the Complement Alternative Pathway: An Etiologic Approach. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2917-29.
26. Servais A, Noel LH, Roumenina LT, Le Quintrec M, Ngo S, Dragon-Durey MA, Macher MA, Zuber J, Karras A, Provot F, Moulin B, Grunfeld JP, Niaudet P, Lesavre P, Fremeaux-Bacchi V. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012;82:454-64.
27. Martinez-Barricarte R, Heurich M, Valdes-Canedo F, Vazquez-Martul E, Torreira E, Montes T, Tortajada A, Pinto S, Lopez-Trascasa M, Morgan BP, Llorca O, Harris CL, Rodriguez de Cordoba S. Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation. *J Clin Invest* 2010;120:3702-12.
28. Zhang Y, Meyer NC, Wang K, Nishimura C, Frees K, Jones M, Katz LM, Sethi S, Smith RJ. Causes of alternative pathway dysregulation in dense deposit disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:265-74.
29. Paixao-Cavalcante D, Lopez-Trascasa M, Skattum L, Giclas PC, Goodship TH, de Cordoba SR, Truedsson L, Morgan BP, Harris CL. Sensitive and specific assays for C3 nephritic factors clarify mechanisms underlying complement dysregulation. *Kidney Int* 2012;82:1084-92.
30. Schena FP, Pertosa G, Stanziale P, Vox E, Pecoraro C, Andreucci VE. Biological significance of the C3 nephritic factor in membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1982;18:240-6.
31. Gewurz AT, Imherr SM, Strauss S, Gewurz H, Mold C. C3 nephritic factor and hypocomplementaemia in a clinically healthy individual. *Clin Exp Immunol* 1983;54:253-8.
32. Walport MJ, Davies KA, Botto M, Naughton MA, Isenberg DA, Biasi D, Powell RJ, Cheung NT, Struthers GR. C3 nephritic factor and SLE: report of four cases and review of the literature. *QJM* 1994;87:609-15.
33. Gale DP, de Jorge EG, Cook HT, Martinez-Barricarte R, Hadjisavvas A, McLean AG, Pusey CD, Pierides A, Kyriacou K, Athanasiou Y, Voskarides K, Deltas C, Palmer A, Fremeaux-Bacchi V, de Cordoba SR, Maxwell PH, Pickering MC. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet* 2010;376:794-801.

34. Goodship TH, Pappworth IY, Toth T, Denton M, Houlberg K, McCormick F, Warland D, Moore I, Hunze EM, Staniforth SJ, Hayes C, Cavalcante DP, Kavanagh D, Strain L, Herbert AP, Schmidt CQ, Barlow PN, Harris CL, Marchbank KJ. Factor H autoantibodies in membranoproliferative glomerulonephritis. *Mol Immunol* 2012;52:200-6.
35. Lorcy N, Rioux-Leclercq N, Lombard ML, Le Pogamp P, Vigneau C. Three kidneys, two diseases, one antibody? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3811-3.
36. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK, Zipfel PF, Meri S. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol* 1999;163:4590-6.
37. Meri S, Koistinen V, Miettinen A, Tornroth T, Seppala IJ. Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda light chains in membranoproliferative glomerulonephritis. *J Exp Med* 1992;175:939-50.
38. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Nasr SH, Leung N, Vrana J, Cramer C, Nester CM, Smith RJ. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1009-17.
39. Strobel S, Zimmering M, Papp K, Prechl J, Jozsi M. Anti-factor B autoantibody in dense deposit disease. *Mol Immunol* 2010;47:1476-83.
40. Chen Q, Muller D, Rudolph B, Hartmann A, Kuwertz-Broking E, Wu K, Kirschfink M, Skerka C, Zipfel PF. Combined C3b and factor B autoantibodies and MPGN type II. *N Engl J Med* 2011;365:2340-2.
41. Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C, Blouin J, Niaudet P, Deschenes G, Coppo P, Herman Fridman W, Weiss L. Heterozygous and homozygous factor h deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:787-95.
42. Habbig S, Mihatsch MJ, Heinen S, Beck B, Emmel M, Skerka C, Kirschfink M, Hoppe B, Zipfel PF, Licht C. C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect. *Kidney Int* 2009;75:1230-4.
43. Iatropoulos P, Noris M, Mele C, Piras R, Valoti E, Bresin E, Curreri M, Mondo E, Zito A, Gamba S, Bettoni S, Murer L, Fremeaux-Bacchi V, Vivarelli M, Emma F, Daina E, Remuzzi G. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome. *Mol Immunol* 2016;71:131-42.

44. Barbour TD, Pickering MC, Cook HT. Recent insights into C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1685-93.
45. Xiao X, Pickering MC, Smith RJ. C3 glomerulopathy: the genetic and clinical findings in dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:465-71.
46. Chen Q, Wiesener M, Eberhardt HU, Hartmann A, Uzonyi B, Kirschfink M, Amann K, Buettner M, Goodship T, Hugo C, Skerka C, Zipfel PF. Complement factor H-related hybrid protein deregulates complement in dense deposit disease. *J Clin Invest* 2014;124:145-55.
47. Bu F, Borsa NG, Jones MB, Takanami E, Nishimura C, Hauer JJ, Azaiez H, Black-Ziegelbein EA, Meyer NC, Kolbe DL, Li Y, Frees K, Schnieders MJ, Thomas C, Nester C, Smith RJ. High-Throughput Genetic Testing for Thrombotic Microangiopathies and C3 Glomerulopathies. *J Am Soc Nephrol* 2015.
48. Zipfel PF, Skerka C, Chen Q, Wiech T, Goodship T, Johnson S, Fremeaux-Bacchi V, Nester C, de Cordoba SR, Noris M, Pickering M, Smith R. The role of complement in C3 glomerulopathy. *Mol Immunol* 2015;67:21-30.
49. Abrera-Abeleda MA, Nishimura C, Frees K, Jones M, Maga T, Katz LM, Zhang Y, Smith RJ. Allelic variants of complement genes associated with dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1551-9.
50. Westra D vdDJ, Volokhina EB, van den Heuvel LPWJ, van, NCAJ. dK. Several genetic aberrations in different complement genes in a patient with dense deposit disease. *Mol Immunol* 2011;48(14):1682.
51. Pickering MC, de Jorge EG, Martinez-Barricarte R, Recalde S, Garcia-Layana A, Rose KL, Moss J, Walport MJ, Cook HT, de Cordoba SR, Botto M. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J Exp Med* 2007;204:1249-56.
52. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Vrana JA, Nasr SH, Theis JD, Dogan A, Smith RJ. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int* 2012;82:465-73.
53. Heurich M, Martinez-Barricarte R, Francis NJ, Roberts DL, Rodriguez de Cordoba S, Morgan BP, Harris CL. Common polymorphisms in C3, factor B, and factor H collaborate to determine systemic complement activity and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:8761-6.

54. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L, Teoh CW, Awan A, Waldron M, Cairns T, O'Kelly P, Dorman AM, Pickering MC, Conlon PJ, Cook HT. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:46-53.
55. Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:18-34.
56. Colville D, Guymer R, Sinclair RA, Savige J. Visual impairment caused by retinal abnormalities in mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis type II ("dense deposit disease"). *Am J Kidney Dis* 2003;42:E2-5.
57. Kawasaki Y, Kanno S, Ono A, Suzuki Y, Ohara S, Sato M, Suyama K, Hashimoto K, Hosoya M. Differences in clinical findings, pathology, and outcomes between C3 glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1091-9.
58. Lu DF, Moon M, Lanning LD, McCarthy AM, Smith RJ. Clinical features and outcomes of 98 children and adults with dense deposit disease. *Pediatr Nephrol* 2012;27:773-81.
59. B.Hohenstein. "State-of-the-art": C3-Glomerulonephritis und membranoproliferative Glomerulonephritis. *Der Nephrologe* 2015;10:327-40.
60. Renner E. Erkrankungen der Niere (5) ñ Nierenbiopsie Indikation und Aussagekraft. *Dtsch Arztebl International* 1991;88:1581-7.
61. de Cordoba SR. Complement genetics and susceptibility to inflammatory disease. Lessons from genotype-phenotype correlations. *Immunobiology* 2015.
62. Vivarelli M, Emma F. Treatment of C3 glomerulopathy with complement blockers. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:472-7.
63. Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, Sherwinter J, Stokes MB, Said SM, Markowitz GS, D'Agati VD. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:22-32.
64. Krmar RT, Holtback U, Linne T, Berg UB, Celsi G, Soderberg MP, Wernerson A, Szakos A, Larsson S, Skattum L, Barany P. Acute renal failure in dense deposit disease: complete recovery after combination therapy with immunosuppressant and plasma exchange. *Clin Nephrol* 2011;75 Suppl 1:4-10.
65. Banks RA, May S, Wallington T. Acute renal failure in dense deposit disease: recovery after plasmapheresis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:1874-5.

66. Nester CM, Smith RJ. Treatment options for C3 glomerulopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:231-7.
67. Haffner K, Michelfelder S, Pohl M. Successful therapy of C3Nef-positive C3 glomerulopathy with plasma therapy and immunosuppression. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1951-9.
68. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM, Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone--a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992;6:123-30.
69. Rabasco C, Cavero T, Román E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, Cabello V, Fernández-Juarez G, González F, Ávila A, Baltar JM, Díaz M, Alegre R, Elías S, Antón M, Frutos MA, Pobes A, Blasco M, Martín F, Bernis C, Macías M, Barroso S, de Lorenzo A, Ariceta G, López-Mendoza M, Rivas B, López-Revuelta K, Campistol JM, Mendizábal S, de Córdoba SR, Praga M. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;88:1153-60.
70. Rudnicki M. Rituximab for Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathies. *BioMed research international* 2017;2017:2180508.
71. Giaime P, Daniel L, Burtey S. Remission of C3 glomerulopathy with rituximab as only immunosuppressive therapy. *Clin Nephrol* 2015;83:57-60.
72. Rousset-Rouviere C, Cailliez M, Garaix F, Bruno D, Laurent D, Tsimaratos M. Rituximab fails where eculizumab restores renal function in C3nef-related DDD. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1107-11.
73. Bomback AS. Anti-complement therapy for glomerular diseases. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:152-8.
74. Lebreton C, Bacchetta J, Dijoud F, Bessenay L, Fremeaux-Bacchi V, Sellier-Leclerc AL. C3 glomerulopathy and eculizumab: a report on four paediatric cases. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1023-8.
75. Welte T, Arnold F, Kappes J, Seidl M, Haffner K, Bergmann C, Walz G, Neumann-Haefelin E. Treating C3 glomerulopathy with eculizumab. *BMC Nephrol* 2018;19:7.
76. Chanchlani R, Thorner P, Radhakrishnan S, Hebert D, Langlois V, Arora S, Barth D, Cattran D, Kirschfink M, Licht C. Long-term Eculizumab Therapy in a Child

- With Refractory Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Kidney international reports* 2018;3:482-5.
77. Oosterveld MJ, Garrelfs MR, Hoppe B, Florquin S, Roelofs JJ, van den Heuvel LP, Amann K, Davin JC, Bouts AH, Schriemer PJ, Groothoff JW. Eculizumab in Pediatric Dense Deposit Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1773-82.
 78. Kerns E, Rozansky D, Troxell ML. Evolution of immunoglobulin deposition in C3-dominant membranoproliferative glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2013;28:2227-31.
 79. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR, Zhang Y, Heher EC, Herlitz L, Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati VD, Canetta PA, Radhakrishnan J, Appel GB. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:748-56.
 80. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wuhl E, Zanchetti A. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016;34:1887-920.
 81. Utsch B, Klaus Gn. Urinalysis in Children and Adolescents. *Dtsch Arztebl International* 2014;111:617-26.
 82. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2e-Leitlinie: Idiopathisches Nephrotisches Syndrom im Kindesalter: Diagnostik und Therapie. Stand 07/2016 AWMF Registernummer: 166/001 [abgerufen am 31.07. 2018 unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/166-001.html>].
 83. Schwartz GJ, Munoz 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.
 84. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:295-300.
 85. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71:1028-35.
 86. Soler YA, Nieves-Plaza M, Prieto M, Garcia-De Jesus R, Suarez-Rivera M. Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage renal disease score identifies

- acute kidney injury and predicts mortality in critically ill children: a prospective study. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:e189-95.
87. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem* 2005;51:1577-86.
 88. Hong DS, Oh IH, Park JS, Lee CH, Kang CM, Kim GH. Evaluation of Urinary Indices for Albuminuria and Proteinuria in Patients with Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res* 2016;41:258-66.
 89. Utsch B, Klaus Gn. Urinanalyse im Kindes- und Jugendalter. *Dtsch Arztebl International* 2014;111:617-26.
 90. Weber LT. Nephritisches und nephrotisches Syndrom bei Kindern und Jugendlichen. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, editors. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-7.
 91. Okuda Y, Ishikura K, Hamada R, Harada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Fukuzawa R, Ogata K, Honda M. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: frequency, clinical features, and outcome in children. *Nephrology (Carlton)* 2015;20:286-92.
 92. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, Tsimberidou AM, Vnencak-Jones CL, Wolff DJ, Younes A, Nikiforova MN. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19:4-23.
 93. Stenson PD, Ball EV, Mort M, Phillips AD, Shiel JA, Thomas NS, Abeyasinghe S, Krawczak M, Cooper DN. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat* 2003;21:577-81.
 94. Neumann HP, Salzmann M, Bohnert-Iwan B, Mannuelian T, Skerka C, Lenk D, Bender BU, Cybulla M, Riegler P, Konigsrainer A, Neyer U, Bock A, Widmer U, Male DA, Franke G, Zipfel PF. Haemolytic uraemic syndrome and mutations of the factor H gene: a registry-based study of German speaking countries. *J Med Genet* 2003;40:676-81.
 95. Abrera-Abeleda MA, Nishimura C, Smith JL, Sethi S, McRae JL, Murphy BF, Silvestri G, Skerka C, Jozsi M, Zipfel PF, Hageman GS, Smith RJ. Variations in

- the complement regulatory genes factor H (CFH) and factor H related 5 (CFHR5) are associated with membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease). *J Med Genet* 2006;43:582-9.
96. Caprioli J, Castelletti F, Bucchioni S, Bettinaglio P, Bresin E, Pianetti G, Gamba S, Brioschi S, Daina E, Remuzzi G, Noris M. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet* 2003;12:3385-95.
 97. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, Roux A-F, Smith T, Antonarakis SE, Taschner PEM. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat* 2016;37:564-9.
 98. Vernon KA, Goicoechea de Jorge E, Hall AE, Fremeaux-Bacchi V, Aitman TJ, Cook HT, Hangartner R, Koziell A, Pickering MC. Acute presentation and persistent glomerulonephritis following streptococcal infection in a patient with heterozygous complement factor H-related protein 5 deficiency. *Am J Kidney Dis* 2012;60:121-5.
 99. Monteferrante G, Brioschi S, Caprioli J, Pianetti G, Bettinaglio P, Bresin E, Remuzzi G, Noris M. Genetic analysis of the complement factor H related 5 gene in haemolytic uraemic syndrome. *Mol Immunol* 2007;44:1704-8.
 100. Servais A, Noel LH, Fremeaux-Bacchi V, Lesavre P. C3 glomerulopathy. *Contrib Nephrol* 2013;181:185-93.
 101. Deshpande NS, Tewari R, Badwal S, Mendonca S, Bharadwaj R. Evaluation of cases of membranoproliferative glomerulonephritis according to newer classification: A retrospective record-based study. *Medical journal, Armed Forces India* 2018;74:264-7.
 102. Hou J, Markowitz GS, Bomback AS, Appel GB, Herlitz LC, Barry Stokes M, D'Agati VD. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int* 2014;85:450-6.
 103. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M, Piras R, Valoti E, Mele C, Bresin E, Gamba S, Alberti M, Breno M, Perna A, Bettoni S, Sabadini E, Murer L, Vivarelli M, Noris M, Remuzzi G. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:283-94.

104. Cameron JS, Vick RM, Ogg CS, Seymour WM, Chantler C, Turner DR. Plasma C3 and C4 concentrations in management of glomerulonephritis. *Br Med J* 1973;3:668-72.
105. Athanasiou Y, Voskarides K, Gale DP, Damianou L, Patsias C, Zavros M, Maxwell PH, Cook HT, Demosthenous P, Hadjisavvas A, Kyriacou K, Zouvani I, Pierides A, Deltas C. Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1436-46.
106. Besbas N, Gulhan B, Gucer S, Korkmaz E, Ozaltin F. A novel CFHR5 mutation associated with C3 glomerulonephritis in a Turkish girl. *Journal of nephrology* 2014;27:457-60.
107. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LI, Hageman JL, Stockman HA, Borchardt JD, Gehrs KM, Smith RJ, Silvestri G, Russell SR, Klaver CC, Barbazetto I, Chang S, Yannuzzi LA, Barile GR, Merriam JC, Smith RT, Olsh AK, Bergeron J, Zernant J, Merriam JE, Gold B, Dean M, Allikmets R. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:7227-32.
108. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:622-33.
109. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, Daina E, Fenili C, Castelletti F, Sorosina A, Piras R, Donadelli R, Maranta R, van der Meer I, Conway EM, Zipfel PF, Goodship TH, Remuzzi G. Relative Role of Genetic Complement Abnormalities in Sporadic and Familial aHUS and Their Impact on Clinical Phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1844-59.
110. Józsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel SLH, Richter H, Heinen S, Zipfel PF, Skerka C. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood* 2008;111:1512-4.
111. Abarrategui-Garrido C, Martínez-Barricarte R, López-Trascasa M, Rodríguez de Córdoba S, Sánchez-Corral P. Characterization of complement factor H-related (CFHR) proteins in plasma reveals novel genetic variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009;114:4261-71.
112. Moore I, Strain L, Pappworth I, Kavanagh D, Barlow PN, Herbert AP, Schmidt CQ, Staniforth SJ, Holmes LV, Ward R, Morgan L, Goodship THJ, Marchbank

- KJ. Association of factor H autoantibodies with deletions of CFHR1, CFHR3, CFHR4, and with mutations in CFH, CFI, CD46, and C3 in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2010;115:379-87.
113. Dragon-Durey M, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, André JL, Takagi N, Cheong H, Hari P, Le Quintrec M, Niaudet P, Loirat C, Fridman WH, Frémeaux-Bacchi V. Clinical Features of Anti-Factor H Autoantibody–Associated Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2180-7.
114. Józsi M, Strobel S, Dahse H-M, Liu W-s, Hoyer PF, Oppermann M, Skerka C, Zipfel PF. Anti–factor H autoantibodies block C-terminal recognition function of factor H in hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2007;110:1516-8.
115. Servais A, Fremeaux-Bacchi V, Lequintrec M, Salomon R, Blouin J, Knebelmann B, Grunfeld JP, Lesavre P, Noel LH, Fakhouri F. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2007;44:193-9.
116. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, Servais A, Provot F, Rostaing L, Burtey S, Niaudet P, Deschenes G, Lebranchu Y, Zuber J, Loirat C. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:554-62.
117. Roumenina LT, Frimat M, Miller EC, Provot F, Dragon-Durey MA, Bordereau P, Bigot S, Hue C, Satchell SC, Mathieson PW, Mousson C, Noel C, Sautes-Fridman C, Halbwachs-Mecarelli L, Atkinson JP, Lionet A, Fremeaux-Bacchi V. A prevalent C3 mutation in aHUS patients causes a direct C3 convertase gain of function. *Blood* 2012;119:4182-91.
118. Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, Blouin J, Dimitrov JD, Dragon-Durey MA, Cayla M, Fridman WH, Macher MA, Ribes D, Moulouguet L, Rostaing L, Satchell SC, Mathieson PW, Sautes-Fridman C, Loirat C, Regnier CH, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009;114:2837-45.
119. Sullivan M, Rybicki LA, Winter A, Hoffmann MM, Reiermann S, Linke H, Arbeiter K, Patzer L, Budde K, Hoppe B, Zeier M, Lhotta K, Bock A, Wiech T, Gaspert A, Fehr T, Woznowski M, Berisha G, Malinoc A, Goek O-N, Eng C, Neumann HPH.

- Age-Related Penetrance of Hereditary Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Ann Hum Genet* 2011;75:639-47.
120. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, Mele C, Bresin E, Cassis L, Gamba S, Porrati F, Bucchioni S, Monteferrante G, Fang CJ, Liszewski MK, Kavanagh D, Atkinson JP, Remuzzi G. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267-79.
 121. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:60.
 122. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Goodship TH, Kavanagh D, Noris M, Pickering M, Sanchez-Corral P, Skerka C, Zipfel P, Smith RJ. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol* 2015;67:31-42.
 123. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, Boudailliez B, Bouissou F, Deschenes G, Gie S, Tsimaratos M, Fischbach M, Morin D, Nivet H, Alberti C, Loirat C. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2392-400.
 124. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, Essig M, Ribes D, Dragon-Durey M, Bridoux F, Rondeau E, Frémeaux-Bacchi V. Pregnancy-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Revisited in the Era of Complement Gene Mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859-67.
 125. Allen U, Licht C. Pandemic H1N1 influenza A infection and (atypical) HUS--more than just another trigger? *Pediatr Nephrol* 2011;26:3-5.
 126. Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN, Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (cblC) disorder. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2097-103.
 127. Pham PT, Peng A, Wilkinson AH, Gritsch HA, Lassman C, Pham PC, Danovitch GM. Cyclosporine and tacrolimus-associated thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 2000;36:844-50.
 128. Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1058-68.
 129. Esparza-Gordillo J, Jorge EG, Garrido CA, Carreras L, Lopez-Trascasa M, Sanchez-Corral P, de Cordoba SR. Insights into hemolytic uremic syndrome:

- segregation of three independent predisposition factors in a large, multiple affected pedigree. *Mol Immunol* 2006;43:1769-75.
130. Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis, and clinical manifestations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:15-20.
 131. Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A, Carreras Berges L, Lopez-Trascasa M, Sanchez-Corral P, Rodriguez de Cordoba S. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum Mol Genet* 2005;14:703-12.
 132. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, Sanchez-Corral P, Fremeaux-Bacchi V, Rodriguez de Cordoba S, Pinto S, Goodship TH, Alberti M, Ribes D, Valoti E, Remuzzi G, Noris M. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:475-86.
 133. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, Alpers CE, Bajema IM, Bedrosian C, Braun M, Doyle M, Fakhouri F, Fervenza FC, Fogo AB, Fremeaux-Bacchi V, Gale DP, Goicoechea de Jorge E, Griffin G, Harris CL, Holers VM, Johnson S, Lavin PJ, Medjeral-Thomas N, Paul Morgan B, Nast CC, Noel LH, Peters DK, Rodriguez de Cordoba S, Servais A, Sethi S, Song WC, Tamburini P, Thurman JM, Zavros M, Cook HT. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013;84:1079-89.
 134. Bomback AS. Eculizumab in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract* 2014;128:270-6.
 135. Radhakrishnan S, Lunn A, Kirschfink M, Thorner P, Hebert D, Langlois V, Pluthero F, Licht C. Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2012;366:1165-6.
 136. Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Salardi S, Tedeschi S, Belingheri M, Cugno M. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis* 2014;64:633-7.
 137. Fakhouri F, Fila M, Provot F, Delmas Y, Barbet C, Chatelet V, Rafat C, Cailliez M, Hogan J, Servais A, Karras A, Makdassi R, Louillet F, Coindre JP, Rondeau E, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Pathogenic Variants in Complement Genes and

- Risk of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Relapse after Eculizumab Discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:50-9.
138. Carr R, Cataland SR. Relapse of aHUS after discontinuation of therapy with eculizumab in a patient with aHUS and factor H mutation. *Ann Hematol* 2013;92:845-6.
 139. Sahutoglu T, Basturk T, Sakaci T, Koc Y, Ahbap E, Sevinc M, Kara E, Akgol C, Caglayan FB, Unsal A, Daha MR. Can eculizumab be discontinued in aHUS?: Case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4330.
 140. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V, on behalf of the French Study Group for a HCG. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nature Reviews Nephrology* 2012;8:643.
 141. Masengu A, Courtney A. Eculizumab for aHUS post-transplantation: when and how to stop a good thing. *Transpl Int* 2015;28:1000-1.
 142. Volokhina E, Wijnsma K, van der Molen R, Roeleveld N, van der Velden T, Goertz J, Sweep F, Brüggemann R, Wetzels J, van de Kar N, van den Heuvel L. Eculizumab Dosing Regimen in Atypical HUS: Possibilities for Individualized Treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102:671-8.
 143. Levine AP, Chan MMY, Sadeghi-Alavijeh O, Wong EKS, Cook HT, Ashford S, Carss K, Christian MT, Hall M, Harris CL, McAlinden P, Marchbank KJ, Marks SD, Maxwell H, Megy K, Penkett CJ, Mozere M, Stirrups KE, Tuna S, Wessels J, Whitehorn D, Johnson SA, Gale DP. Large-Scale Whole-Genome Sequencing Reveals the Genetic Architecture of Primary Membranoproliferative GN and C3 Glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:365-73.
 144. Hohenstein, B. Register für C3 Glomerulopathie und Immunkomplex-vermittelte MPGN. 2015 [abgerufen am 31.03.2021 unter <http://www.c3gnet.de>].
 145. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, Licht, C., Hoppe, B., Kirschfink, M., Zipfel, P., Habbig, S., Riedl, M., Skerka, C. MPGN-Register. 2004 [abgerufen am 31.03.21 unter <http://web.archive.org/web/20150217054614/http://mpgn.de/studie.html>].
 146. Nester CM, Smith RJ. Complement inhibition in C3 glomerulopathy. *Semin Immunol* 2016;28:241-9.
 147. Ricklin D, Lambris JD. Therapeutic control of complement activation at the level of the central component C3. *Immunobiology* 2016;221:740-6.

148. Gurkan S, Fyfe B, Weiss L, Xiao X, Zhang Y, Smith RJ. Eculizumab and recurrent C3 glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2013;28:1975-81.
149. Kaartinen K, Martola L, Raisanen-Sokolowski A, Meri S. Recurrent allograft C3 glomerulonephritis and unsuccessful eculizumab treatment. *Clin Immunol* 2018;187:104-6.
150. Mastellos DC, Reis ES, Ricklin D, Smith RJ, Lambris JD. Complement C3-Targeted Therapy: Replacing Long-Held Assertions with Evidence-Based Discovery. *Trends Immunol* 2017;38:383-94.
151. Zhang Y, Shao D, Ricklin D, Hilkin BM, Nester CM, Lambris JD, Smith RJ. Compstatin analog Cp40 inhibits complement dysregulation in vitro in C3 glomerulopathy. *Immunobiology* 2015;220:993-8.
152. Zhang Y, Nester CM, Holanda DG, Marsh HC, Hammond RA, Thomas LJ, Meyer NC, Hunsicker LG, Sethi S, Smith RJ. Soluble CR1 therapy improves complement regulation in C3 glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1820-9.
153. Fakhouri F, de Jorje EG, Brune F, Azam P, Cook HT, Pickering MC. Treatment with human complement factor H rapidly reverses renal complement deposition in factor H-deficient mice. *Kidney Int* 2010;78:279-86.
154. Katschke KJ, Jr., Wu P, Ganesan R, Kelley RF, Mathieu MA, Hass PE, Murray J, Kirchhofer D, Wiesmann C, van Lookeren Campagne M. Inhibiting alternative pathway complement activation by targeting the factor D exosite. *J Biol Chem* 2012;287:12886-92.
155. Risitano AM, Notaro R, Pascariello C, Sica M, del Vecchio L, Horvath CJ, Fridkis-Hareli M, Selleri C, Lindorfer MA, Taylor RP, Luzzatto L, Holers VM. The complement receptor 2/factor H fusion protein TT30 protects paroxysmal nocturnal hemoglobinuria erythrocytes from complement-mediated hemolysis and C3 fragment. *Blood* 2012;119:6307-16.
156. Paixao-Cavalcante D, Torreira E, Lindorfer MA, Rodriguez de Cordoba S, Morgan BP, Taylor RP, Llorca O, Harris CL. A humanized antibody that regulates the alternative pathway convertase: potential for therapy of renal disease associated with nephritic factors. *J Immunol* 2014;192:4844-51.
157. Michelfelder S, Parsons J, Bohlender LL, Hoernstein SNW, Niederkruger H, Busch A, Kriehoff N, Koch J, Fode B, Schaaf A, Frischmuth T, Pohl M, Zipfel PF, Reski R, Decker EL, Haffner K. Moss-Produced, Glycosylation-Optimized

Human Factor H for Therapeutic Application in Complement Disorders. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1462-74.

158. Michelfelder S, Fischer F, Waldin A, Horle KV, Pohl M, Parsons J, Reski R, Decker EL, Zipfel PF, Skerka C, Haffner K. The MFHR1 Fusion Protein Is a Novel Synthetic Multitarget Complement Inhibitor with Therapeutic Potential. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:1141-53.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lena Berenberg-Gossler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Klinische und genetische Charakterisierung von Kindern und Jugendlichen mit MPGN beziehungsweise Clinical and genetic characterisation of membranoproliferative glomerulonephritis and C3-glomerulopathy in children and adolescents* 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 Erstbetreuer, 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 erfolgten Publikationen

Lena Berenberg-Gossler hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: *Holle J, Berenberg-Gossler L, Wu K, Beringer O, Kropp F, Muller D, Thumfart J, Outcome of membranoproliferative glomerulonephritis and C3-glomerulopathy in children and adolescents, Pediatric Nephrology, 2018*

Beitrag im Einzelnen:

- Mitgestaltung an klinischer Fragestellung und Studiendesign
- Literaturrecherche
- Entwicklung von Remissionskriterien anhand der Literatur, Darstellung in Tabelle 1
- Patientenrekrutierung, Aktensichtung und Dokumentation der Daten
- Analyse der Daten, aus der statistischen Auswertung sind die Tabellen 2,3,4,5 und Abbildung 1 und 2 entstanden

Unterschrift der Doktorandin

7. Lebenslauf

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

8. Publikationsliste

1. Holle J, Berenberg-Goßler L, Wu K, Beringer O, Kropp F, Müller D, Thumfart J. Outcome of membranoproliferative glomerulonephritis and C3-glomerulopathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2018;33:2289-98.

9. Danksagung

An erster Stelle bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dominik Müller für seine fachliche Expertise und für die Vergabe dieses Promotionsthemas.

Es hat mir spannende theoretische aber auch praktische Einblicke in die Kinderneurologie gewährt.

Bei meiner Drittbetreuerin Frau Dr. med. Julia Thumfart möchte ich mich für ihre Erfahrung und konstruktiven Verbesserungsvorschläge bedanken.

Besonderer Dank für seine kompetente, verlässliche und empathische Betreuung gilt meinem Zweitbetreuer Herrn Dr. med. Johannes Holle.

Ein großes Dankeschön möchte ich meinem Partner, meinen Freund*innen und meiner Familie aussprechen, die mir tat- und wortkräftig auf diesem Weg zur Seite standen.

Meine Arbeit widme ich meinen Eltern Felizitas und Johann Berenberg-Gossler. Ihre liebevolle Unterstützung hat mir weit mehr als diese Dissertation ermöglicht.