

Zystennieren – eine Übersicht

Die autosomal-dominant erbliche polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) gehört mit einer Häufigkeit von wahrscheinlich mehr als 1:1000 zu den häufigsten monogen erblichen Krankheiten überhaupt. Zystennieren haben damit auch eine große Bedeutung für die Gesundheitssysteme. Etwa 5–10% der Dialysepatienten weisen Zystennieren auf. Im Kindesalter sind Zystennieren eine der Hauptursachen für kindliches Nierenversagen. Zystennieren waren für viele Jahre nicht im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses, da sie als therapeutisch nicht wirklich beeinflussbar galten und die Pathogenese der Zystenentstehung gänzlich unklar war. Dies änderte sich erst mit der Lokalisation eines für die ADPKD verantwortlichen Gens auf Chromosom 16 durch Reeders et al. im Jahre 1985. In der Folge hat bis heute die Erforschung der molekularen Basis, aber auch der Entwicklung therapeutischer Ansätze stetig an Interesse gewonnen.

Nomenklatur von Zystennieren

Unter der Bezeichnung polyzystisch werden traditionell sowohl die autosomal-rezessive als auch die autosomal-dominante Form zusammengefasst, wobei sich die genetischen Bezeichnungen allgemein durchgesetzt haben. Die historischen Bezeichnungen „infantil“ und „adult“ wurden verlassen. Die pathoanatomische Klassifikation nach E.L. Potter sollte zur Beschreibung morphologischer Veränderungen reserviert bleiben. Dysplasien (multizystische Nieren, Zystennieren Typ Potter II) sind ätiologisch heterogen (s. **Tab. 1**).

Als Potter-Sequenz wird der Folgezustand eines intrauterinen Fruchtwassermangels unabhängig von der Ursache verstanden. Häufige renale Ursachen können Zystennieren wie auch Nierenagenesien auch in unterschiedlicher Kombination sein. Zur Einordnung als Voraussetzung für eine humangenetische Beratung sollte in allen Fällen von Potter-Sequenz eine pathologisch-anatomische Abklärung angestrebt werden. Neben der Nieren- und Lebermorphologie kommt auch der Erfassung weiterer Fehlbildungen zur Syndromeinordnung (s. **Tab. 2**) besondere Bedeutung zu [11].

Autosomal-rezessiv erbliche polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD)

Die Inzidenz der ARPKD ist regional unterschiedlich und wird in Mitteleuropa mit 1:20.000 entsprechend einer Heterozygotenfrequenz von ca. 1:70 angegeben. In typischen perinatalen Manifestationen sind die Nieren massiv vergrößert und weisen eine erhöhte Echogenität im Ultraschall auf. Größere Einzelzysten lassen sich i. A. nicht nachweisen, diese treten meist erst im Laufe des Lebens auf. Bei schweren Verläufen entwickelt sich infolge der Oligo-/Anhydramnie eine Potter-Sequenz. Die respiratorische Insuffizienz führt bei 30–50% der Kinder zu einem frühen Tod. Überleben die Kinder die ersten Wochen, ist die Prognose günstiger, es treten dann Symptome wie fortschreitende Niereninsuffizienz, Bluthochdruck und Folgeerscheinungen der portalen Hypertension in den Vor-

dergrund. Ein Überleben bis ins Jugend- und Erwachsenenalter ist möglich. Eine Leberbeteiligung ist obligat, wenn diese auch häufig erst im Rahmen einer pathoanatomischen Untersuchung nachgewiesen wird.

Das Caroli-Syndrom beschreibt eine Lebererkrankung mit einer Erweiterung der großen Gallengänge heterogener Ätiologie. Das Caroli-Syndrom kann jedoch eine Manifestationsform der Leberbeteiligung im Rahmen der ARPKD sein. Ob es isolierte Fälle von kongenitaler Leberfibrose ohne Nierenbeteiligung gibt, ist weiterhin Gegenstand der Diskussion; zumindest existieren Manifestationsformen der ARPKD, bei denen die Leberfibrose gänzlich im Vordergrund der Symptomatik steht.

Molekulargenetik

Das *PKHD1*-Gen auf Chromosom 6p12 wurde im Jahre 2002 identifiziert [8], der aktuelle Stand der Mutationen und Varianten ist in der locusspezifischen *PKHD1*-Mutation-Datenbank, die am Institut für Humangenetik der RWTH Aachen geführt wird, dokumentiert (<http://www.humgen.rwth-aachen.de>). Die Beschreibungen beziehen sich dabei weitestgehend auf das 67 Exons enthaltende Transkript von 12,6 Kilobasenpaaren (kb) des längsten offenen Leserahmens. Neben einigen wenigen rekurrenten Mutationen wie etwa der T36M-Missense-Mutation ist ein Großteil der Mutationen privat. Etwa 30–40% der beschriebenen Veränderungen sind Missense-Varianten. Die Abgrenzung von patho-

genen Mutationen gegenüber seltenen Varianten stellt eine stetige Herausforderung dar. Der Anteil an größeren Deletionen ist gering und liegt vermutlich unter 5%. Zur Optimierung der Analyse wurde ein Stufendiagnostik-Algorithmus entwickelt, bei dem mit der Analyse von 27 Fragmenten ca. 80% der detektierbaren Mutationen in Mitteleuropa erfasst werden [2].

Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation existiert insofern, als dass Patienten mit zwei trunkierenden Mutationen i.d.R. eine sehr schwere perinatale Verlaufsform aufweisen und die Neugeborenenperiode oft nicht überleben. Ca. 20% der Geschwisterfälle weisen jedoch unterschiedliche Verläufe auf, die auf modifizierende genetische oder exogene Einflussfaktoren deuten. Die Mutationsdetektionsrate beträgt bei eindeutiger Klinik je nach Methodik bis zu 85%. Ein zweifelsfreies klinisches Bild, ggf. eine pathologisch-anatomische Untersuchung eines verstorbenen Kindes und ein negativer Ultraschall der Eltern zum Ausschluss autosomal-dominanter Formen sind Voraussetzungen für die Mutationsanalytik.

Das durch das *PKHD1*-Gen kodierte Protein Fibrocystin/Polyductin ist ein 4074 Aminosäuren großes Membranprotein (■ **Abb. 1**), dessen Funktion noch nicht restlos aufgeklärt ist. Neben dem Vorkommen in primären Zilien [9] wurden prozessierte Formen auch im Zytoplasma und im Zellkern beschrieben. Ein C-terminales Motiv, welches die Lokalisation in den primären Zilien bedingt, wurde unlängst identifiziert. Verschiedene Signalwege wie etwa die MAPK/ERK-, JAK-STAT und AKT/mTOR-Signalwege spielen in der Zystogenese eine Rolle.

Obwohl es bisher keinen Hinweis für eine genetische Locusheterogenie bei ARPKD gibt, kann diese Möglichkeit nicht sicher ausgeschlossen werden, da bei einem sehr geringen Anteil der Fälle trotz vermeintlich klarer klinischer Diagnose keine Kopplung zum *PKHD1*-Locus gefunden wird.

Pränataldiagnostik

Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes besteht bei betroffenen Familien

medgen 2010 · 22:322–331 DOI 10.1007/s11825-010-0238-8
© Springer-Verlag 2010

N. Ortiz Brüchle · A. Venghaus · J. von Bothmer · S. Rudnik-Schöneborn · T. Eggermann · C. Bergmann · K. Zerres

Zystennieren – eine Übersicht

Zusammenfassung

Zystische Nierenerkrankungen umfassen eine klinische und genetisch heterogene Krankheitsgruppe und stellen mit einer Prävalenz von 1:1000 eine der häufigsten erblichen Erkrankungen dar. Die wichtigsten Formen sind die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD), verursacht durch Mutationen im *PKD1*- und *PKD2*-Gen, sowie die autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD), bedingt durch Mutationen im *PKHD1*-Gen. Die Produkte der verantwortlichen Gene werden unter dem Begriff Zystoproteine zusammengefasst. Zystoproteine sind meist im Bereich der primären Zilien, aber auch ihrer assoziierten Strukturen wie Basalkörperchen und Zentrosomen lokalisiert. Die erblichen Zystennieren zählen zu der wachsenden Gruppe der

Ziliopathien, die auch zahlreiche syndromale Krankheitsbilder einschließen (z. B. Bardet-Biedl-Syndrom, Meckel-Gruber-Syndrom oder Joubert-Syndrom) und deren Abgrenzung mitunter sehr schwierig ist. Hier kann die molekulargenetische Diagnostik wertvolle Beiträge zur klinischen und genetischen Einordnung liefern. Im Algorithmus der genetischen Abklärung sollten neben dem klinischen, ultrasonographischen und morphologischen Bild der Nierenerkrankung weitere Organfunktionsstörungen oder Fehlbildungen sowie die Familienanamnese besonders berücksichtigt werden.

Schlüsselwörter

Zystennieren · Genetik · Diagnose · Differenzialdiagnose · Ziliopathien

Cystic kidney diseases – an overview

Abstract

Cystic kidney diseases are a clinically and genetically heterogeneous group of disorders, representing one of the most frequent genetic conditions with a prevalence of about 1 in 1000. The most important forms include autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) caused by mutations in the *PKD1* and *PKD2* genes and the autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) caused by mutations in the *PKHD1* gene. The proteins encoded by the involved genes are summarized as cystoproteins. On the cellular level, the majority of these cystoproteins co-localize in primary cilia, the basal body or the centrosome of renal epithelial cells. Inherited polycystic kidney diseases belong to the increasing number of reported

ciliopathies which include many syndromic forms, e.g. Bardet-Biedl syndrome, Meckel syndrome and Joubert syndrome. Identifying the genetic defect can help establish the correct diagnosis, define the clinical prognosis and forms the basis for genetic counselling. In addition to establishing a clinical, ultrasonographic and morphological picture of the underlying kidney disease, the algorithm of genetic diagnosis should take the presence of further organ dysfunction or malformation as well as family history into consideration.

Keywords

Kidney diseases, cystic · Genetics · Diagnosis · Differential diagnosis · Ciliopathies

Tab. 1 Kriterien zur Klassifikation der polyzystischen Nierenerkrankungen und der Nierendysplasie. Typenklassifikation der Nierenbeteiligung nach Potter in Zystennieren Typ I–III

	Polyzystische Nierenerkrankungen		Nierendysplasie
	Autosomal-rezessive PKD	Autosomal-dominante PKD	
Niere			
Pathologie/Größe	Vergrößert, zu Beginn normal	Vergrößert, zu Beginn normal	Verkleinert/vergrößert
Symmetrie	Symmetrisch	Zu Beginn/z. T. über Jahre asymmetrisch	Häufig asymmetrisch z. T. in Kombination mit Nierenagenesie
Zystenmorphologie	Fusiform erweiterte Sammelrohre, Mark-Rinden-Differenzierung aufgelöst	Zysten in allen Bereichen von Nephronen und Sammelrohren, Mark-Rinden-Differenzierung anfänglich erhalten	Meist keiner anatomischen Struktur mehr zuzuordnen
Zystendurchmesser	Zu Beginn bis 2 mm, bei längerer Überlebenszeit bis zu Zentimetern	Zu Beginn gering, später bis zu mehreren Zentimetern	Bis zu mehreren Zentimetern
Weitere Organe			
Leberveränderungen	Kongenitale Leberfibrose (in sehr unterschiedlichem Ausmaß, aber obligat), Caroli-Syndrom	Leberzysten bei 70–80% der dialysepflichtigen Patienten, sehr selten auch Leberfibrose	Nur im Rahmen von Syndromen
Weitere Symptome	–	Linksventrikuläre Hypertrophie, Mitralklappenprolaps, intrakranielle Aneurysmen, Pankreaszysten	Je nach Syndrom, häufig im Rahmen komplexer Fehlbildungssyndrome
Hauptsymptome	Neugeborenenperiode: respiratorische Störungen Kindes-, Jugend-, Erwachsenenalter: Niereninsuffizienz, portale Hypertension (sehr variabel, bei ca. 80% der Patienten)	Erwachsenenalter (2.–4. Dekade): Hypertension, Volumenzunahme der Nieren, später Niereninsuffizienz Bei ca. 2–5% bereits pränatal oder perinatal: respiratorische Störungen, Niereninsuffizienz, Hypertension	Meist vollständiger Funktionsverlust der betroffenen Niere Bei bilateralem Befall Anhydramnie mit Potter-Sequenz
Manifestation bei betroffenen Familienangehörigen	Oft ähnlicher Verlauf bei betroffenen Geschwistern, unterschiedliche Verläufe jedoch möglich	Variabel, hohes Wiederholungsrisiko für Frühmanifestationen bei bereits betroffenen Familien	Im Rahmen des RCAD uni- bzw. bilaterale Nierenagenesie/-dysplasie
Elterliche Nieren	Keine Auffälligkeiten	Zysten bei einem Elternteil je nach Lebensalter, bei 5–10% kein Elternteil betroffen	s. o.

RCAD „renal cysts and diabetes syndrome“.

häufig der Wunsch nach Inanspruchnahme einer sicheren und frühzeitigen vorgeburtlichen Diagnostik. Eine ultrasonographische Pränataldiagnostik bietet keine ausreichende Sicherheit, da Veränderungen häufig erst spät in der Schwangerschaft (jenseits der 20. Schwangerschaftswoche) erkannt werden können.

Anwendung einer molekulargenetischen Pränataldiagnostik:

1. Direkte Pränataldiagnostik – beide pathogenen Mutationen bei dem Indexpatienten oder den Eltern im Vorfeld bekannt; Sicherheit der Diagnostik praktisch 100%
2. Direkte und indirekte Pränataldiagnostik – nur eine pathogene Mutation bei dem Indexpatienten nachweisbar; dann Kombination der Mutationsanalyse mit einer indirekten Genotypisierung, birgt jedoch eine nicht quantifizierbare Unsicherheit [10]

3. Indirekte Pränataldiagnostik – sollte erst nach zweifelsfreier pathoanatomischer Diagnosestellung bei dem Indexfall mit Nachweis der charakteristischen Veränderungen von Niere und Leber zum Einsatz kommen und setzt das Vorliegen von DNA-Material von Eltern und Indexpatient voraus; Risiko einer falsch-negativen Interpretation maximal 5%.

Autosomal-dominant erbliche polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)

Die zu den spätmanifesten Erkrankungen zählende ADPKD ist i.d.R. eine Erkrankung des Erwachsenenalters. Bei etwa 2% der Anlageträger wird eine Frühmanifestation mit klinischen Symptomen im Kindesalter beobachtet. In ihrer schwersten Ausprägung kann sich die ADPKD bereits pränatal mit Auftreten einer Pot-

ter-Sequenz bei Anhydramnie manifestieren. Die ADPKD stellt daher eine wichtige Differenzialdiagnose zur ARPKD dar. Wichtigstes diagnostisches Kriterium ist der Nachweis von Zystennieren bei einem Elternteil. Nicht selten sind bei den Eltern Zystennieren bis zur Diagnosestellung nach der Geburt eines betroffenen Kindes nicht bekannt. Familienstudien zeigen, dass ein hohes Wiederholungsrisiko von ca. 50% für Geschwister von Patienten mit frühmanifestierender ADPKD besteht. Die Häufigkeit der ADPKD beträgt ca. 1:1000, wobei ca. 85% der detektierten Mutationen auf das *PKD1*-Gen und 15% auf das *PKD2*-Gen entfallen. Klinisch steht eine Hypertension, eine progrediente Volumenzunahme beider Nieren, bedingt durch massive Zystenbildung im Vordergrund. Die Penetranz ist vollständig, sofern die Betroffenen das Manifestationsalter erreichen. Als extrarenale Manifestation treten regelmäßige Zysten in Leber (ca.

Tab. 2 Auswahl von syndromalen Erkrankungen mit Zystennieren

Syndrom	Leitsymptome	Nierenbeteiligung	Genetik
Axiale mesodermale Dysplasie (VATER-, Klippel-Feil-, MURCS-Assoziation)	Vertebralanomalien, Analatresie, Herzfehler, Tracheoösophagealfistel, Radiusdys-/aplasie, Fehlbildungen des Müller-Gangs	Meist aus dem Spektrum Agenesie/Hydronephrose	Meist sporadisch, nur vereinzelt Geschwisterbeobachtungen (autosomal-rezessiv)
Bardet-Biedl-Syndrom ^a	Retinopathie, Adipositas, mentale Retardierung, Polydaktylie, hypoplastisches Genitale	Meist polyzystische Nierenerkrankung	Autosomal-rezessiv (mehrere Gene)
Brachiootorenales Syndrom ^a	Präaurikularfisteln, Halsfisteln, Hörstörungen, Ohrmuscheldysplasie	Typ-II-Zystennieren bei ca. 6% der Heterozygoten, Nieragenesie	Autosomal-dominant
Chromosomenstörungen (z. B. Trisomie 10p, 13, 17, Triploidie)	Je nach Chromosomenstörung weitere Fehlbildungen, faziale Dismorphie, mentale Retardierung	Verschiedene Formen, meist Agenesie/Nierendysplasie	Meist De-novo-Chromosomenstörung, gelegentlich als Folge einer familiären Translokation
Jeune-Syndrom (asphyxierende Thoraxdysplasie) ^a	Enger Thorax, kurze Extremitäten, hypoplastische Beckenknochen, Gallengangs- und Pankreasdysgenese	Verschiedene Typen	Autosomal-rezessiv (mehrere Gene)
Joubert-Syndrom (JS) und „Joubert syndrome related disorders“ (JSRDs) ^b	Kleinhirnfehlbildungen, abnorme Atmung, Retinopathie, okuläre Motilitätsstörungen, mentale Retardierung	Nierendysplasie, Markzysten	Autosomal-rezessiv (mehrere Gene)
Meckel-Gruber-Syndrom ^a	Okzipitale Enzephalozele, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, Hirnfehlbildungen, Genitalanomalien, Polydaktylie	Meist aus dem Spektrum Agenesie/Hydronephrose, auch Typ-I- oder -III-Zystennieren	Autosomal-rezessiv (mehrere Gene)
Orofaziodigitales Syndrom Typ I ^a	Lobulierte Zunge, mediane Lippenspalte, Gaumenspalte, hypoplastische Nasenflügel, Handfehlbildungen, mentale Retardierung	Meist Typ-III-Zystennieren	X-chromosomal
„Renal cysts and diabetes (RCAD) syndrome“ ^a	Harntrakt- und Genitalanomalien, familiärer Diabetes mellitus (MODY Typ 5), Gicht	Verschiedene Formen, meist Typ-II-Zystennieren, Agenesie/Nierendysplasie	Autosomal-dominant
Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrom (mehrere Typen) ^a	Kurze Rippen, kurze Extremitäten, Polydaktylie, Gallengangs- und Pankreasdysgenese	Meist Typ-II-Zystennieren, Nierendysplasie	Autosomal-rezessiv
Senior-Løken-Syndrom ^b	Retinitis pigmentosa, Kleinhirnveränderungen, Leberfibrose	Markzysten	Autosomal-rezessiv
Tuberöse Sklerose ^a	Adenoma sebaceum, hypopigmentierte Hautflecken, Epilepsie, mentale Retardierung	Typ-III-Zystennieren, Nierendysplasie, renale Angiomyolipome (40–80%)	Autosomal-dominant (mehrere Gene), in ca. 80% der Fälle Neumutationen, variable Expressivität, unvollständige Penetranz
Von-Hippel-Lindau-Syndrom ^a	Angiomatosis retinae, zerebelläre Hämangioblastome, Hämangiome	Typ-III-Zystennieren, Hypernephrome	Autosomal-dominant mit unvollständiger Penetranz und variabler Expressivität
Zellweger-Syndrom (zerebrohepatorenales Syndrom) ^a	Muskelhypotonie, Hirnfehlbildungen, Gesichtsdysmorphien, Hepatomegalie	Verschiedene Typen	Autosomal-rezessiv (mehrere Gene)

^aUrsächliche Gene z. T. bekannt. ^bDas Joubert-Syndrom bzw. die „Joubert syndrome related disorders“ (JSRDs, s. Beitrag Hellenbroich et al.) umfassen ein breites, sich überschneidendes Spektrum von Krankheitsbildern mit Kleinhirn-, Augen-, Leber- und Nierenbeteiligung; hierzu werden u. a. auch das Senior-Løken-Syndrom und OFD-Syndrom Typ VI gezählt.

50%) und Pankreas (ca. 7%) auf, ebenso können intrakranielle Aneurysmen (ca. 8%) vorkommen. Intrakranielle Aneurysmen treten familiär gehäuft auf. Das Durchschnittsalter für die terminale Niereninsuffizienz beträgt bei *PKD1*-Genträgern ca. 54 Jahre, bei *PKD2*-Genträgern 74 Jahre. Intrafamiliär besteht jedoch eine große klinische Variabilität, sodass eine individuelle Prognose des Krankheitsverlaufs nicht möglich ist.

Molekulargenetik

Die verantwortlichen Gene konnten auf Chromosom 16p (*PKD1*) und auf Chromosom 4q (*PKD2*) lokalisiert werden. Das *PKD1*-Gen wurde 1994 [3], das *PKD2*-Gen 1996 [5] identifiziert. Die Existenz eines dritten Genortes wurde mehrfach postuliert, erscheint jedoch inzwischen wenig wahrscheinlich und wäre von untergeordneter Bedeutung. Die Mutati-

onsdetektionsrate beträgt insgesamt für beide Gene in Abhängigkeit von der Methodik und dem Kollektiv 52–91%. Aufgrund der insgesamt relativ gering beeinträchtigten Reproduktivität der Mutationssträger ist die Neumutationsrate mit ca. 5–10% gering. Neben den dominant wirkenden Veränderungen mit klar pathogenem Effekt werden derzeit zunehmend hypomorphe Veränderungen diskutiert. Hierbei handelt es sich um Muta-

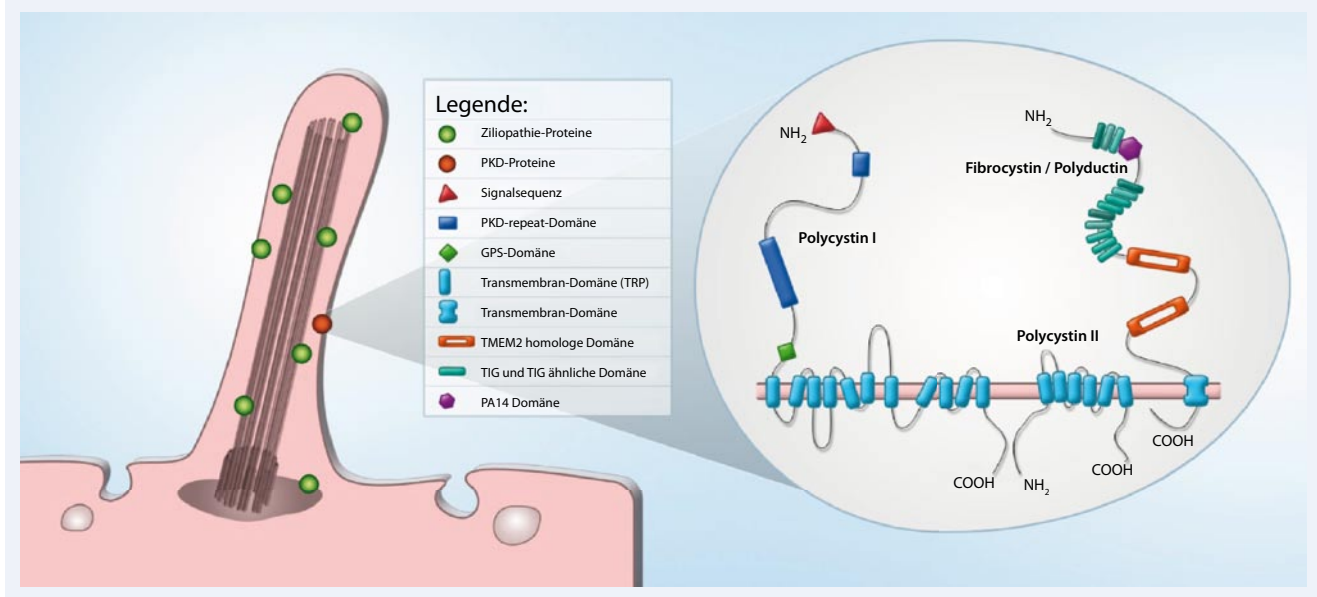


Abb. 1 ▲ Längsschnitt durch eine renale Epithelzelle mit einer primären Zilie. Die PKD-Proteine Polycystin I, Polycystin II und Fibrocystin/Polyductin kommen neben anderen Ziliopathieproteinen u. a. in den primären Zilien vor und sind komplex aufgebaut. Ihre Struktur ist anhand der wichtigsten Domänen schematisch dargestellt

tionen, die bei alleinigen heterozygoten Auftreten keinen oder allenfalls einen sehr milden Phänotyp bedingen, während sie in homozygoter oder compound heterozygoter Form zu einer klinischen Manifestation führen. In trans mit einer pathogenen Mutation können sie bei einer Familie mit milder, später Manifestation ein deutlich früheres Erkrankungsalter bedingen [6]. Diese Veränderungen könnten von prognostischer Bedeutung für den klinischen Verlauf sein und eine Erklärung für variable intrafamiliäre Verläufe oder eine Frühmanifestation liefern. Auch zelluläre Mosaik und modifizierende Gene werden als Erklärungsmodell für variable Verläufe herangezogen. Pathogenetisch wird auf zellulärer Ebene in den Zysten eine rezessive Situation, bedingt durch einen „second hit“ im vermeintlichen Wildtyp-Allel angenommen.

PKD1-Gen (Chromosom 16p)

Das aus 46 Exons bestehende Gen erstreckt sich genomisch über ca. 50 kb, das entsprechende Transkript ist ca. 14 kb groß. Das Protein (Polycystin I) besteht aus 4303 Aminosäuren (■ **Abb. 1**) und ist ein integrales Membranprotein der primären Zilienmembran. Für Polycys-

tin I wurden 11 Transmembrandomänen vorhergesagt. Im Komplex mit Polycystin II wurde u. a. eine Funktion als Mechanorezeptor sowie bei der Zellzyklusregulation, bei der planaren Zellpolarität (PCP) und bei Zell-Zell- sowie Zell-Matrix-Interaktionen beschrieben. Das *PKD1*-Gen wird in einer Vielzahl von Geweben wie etwa Gehirn, Lunge, Gefäßen, aber vor allem in Pankreas, Leber und Niere exprimiert. Die Analyse der *PKD1*-Mutationen wird dadurch erschwert, dass die verantwortliche Region in mehreren identischen Kopien vorliegt. Die 6 vorkommenden Pseudogene (*PKD1P1–6*), die nahe dem *PKD1*-Gen auf dem kurzem Arm von Chromosom 16 gelegen sind, weisen eine 98–99%ige Homologie zu den Exons 1–33 des *PKD1*-Gens auf.

Analytik der *PKD1*-Mutationen

Die Größe des Gens, aber vor allem das Vorkommen der o. g. Pseudogene erfordern eine Voramplifikation mittels spezifischer Long-Range-PCR und machen eine Analyse komplex. Mutationen verteilen sich über das komplette Gen, „hot spots“ werden nicht beobachtet. Eine jüngst veröffentlichte Studie zur Auswertung der Einträge in der PKD-Mutations-

datenbank (PKDB, <http://pkd.mayo.edu>) macht die Komplexität der Beurteilung von Veränderungen im *PKD1*-Gen deutlich. Das *PKD1*-Gen weist eine sehr hohe Variabilität auf. Patienten tragen durchschnittlich über 10 neutrale Varianten im *PKD1*-Gen. Ein Großteil der pathogenen Mutationen ist privat, Segregationstestungen in Kombination mit sorgfältig erhobenen klinischen Befunden und einer bioinformatischen Beurteilung sollen Hilfestellung bei der Beurteilung leisten [4]. Größere Deletionen machen nur einen geringen Anteil der Mutationen aus (<5%). Bei Patienten mit tuberöser Sklerose und Zystennieren konnten große Deletionen nachgewiesen werden, die sowohl das *PKD1*- als auch das *TSC2*-Gen einschließen („*TSC2-PKD1* contiguous gene syndrome“). Hierbei handelt es sich um schwere Manifestationsformen, die als Neumutationen auftreten. Eine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist nicht gegeben, wenngleich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen bestimmten Mutationen und intrakraniellen Aneurysmen existieren.

PKD2-Gen (Chromosom 4p)

Das ca. 5 kb große Transkript des *PKD2*-Gens umfasst 15 Exons. Das resultie-

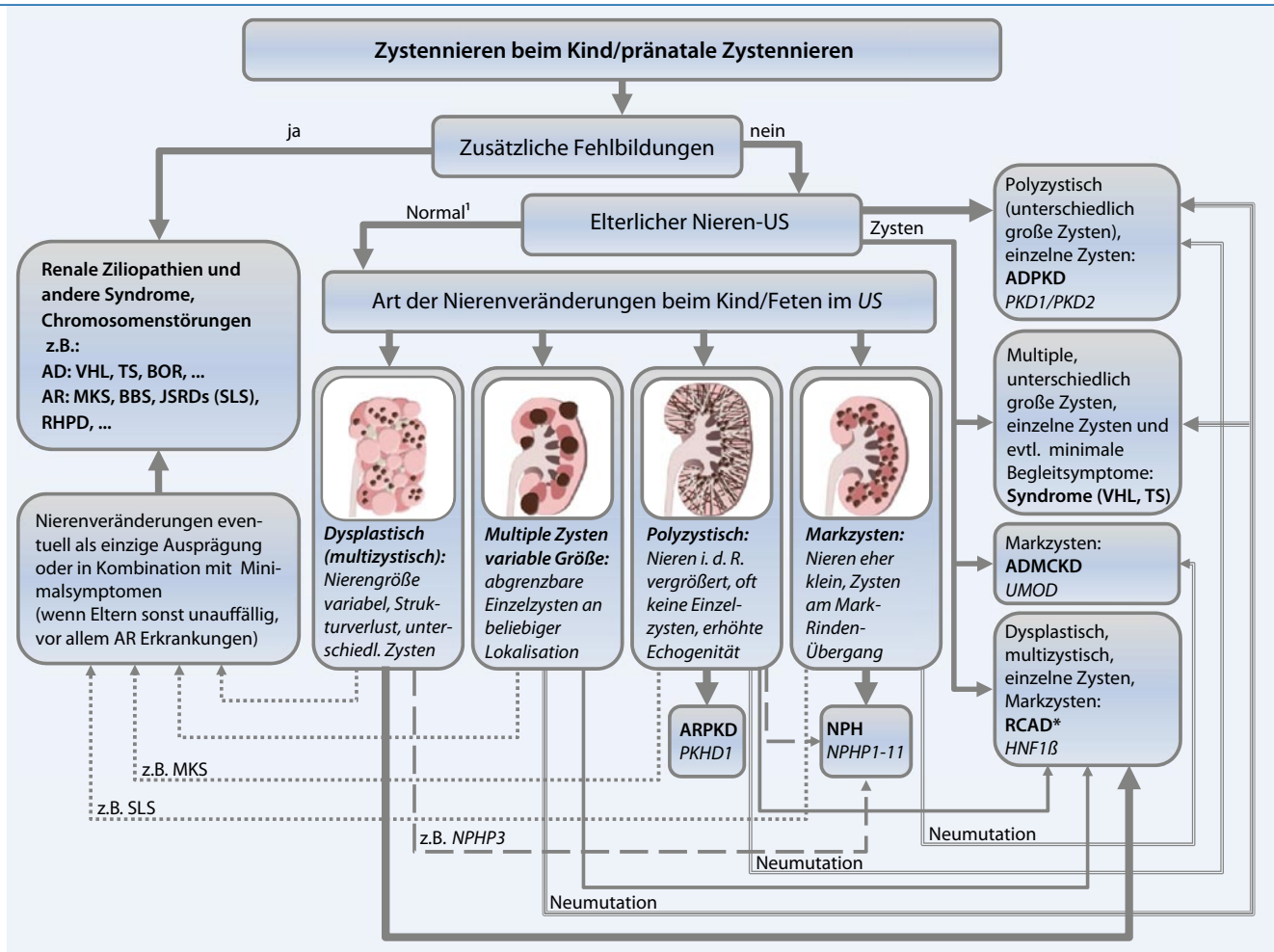


Abb. 2 ▲ Algorithmus für die klinische und genetische Abklärung bei einem Kind (Feten) bei klinischer bzw. ultrasonographischer Diagnose zystischer Nierenveränderungen (vereinfachte Darstellung, bezogen auf genetisch bedingte Erkrankungen).

*Entweder familiär bei unvollständiger Penetranz/variabler Expressivität oder als Neumutation,
¹Aussagekraft abhängig vom elterlichen Alter. *Liniestärken* deuten Wahrscheinlichkeit der diagnostischen Zuordnung an: mögliche AD-Neumutationen (*mehrstrichig*), Nephronophthise-Spektrum (*gestrichelt*), mögliche Manifestation im Rahmen von Syndromen (*gepunktet*). *US* Ultraschall, *ARPKD* autosomal-rezessiv erbliche polyzystische Nierenkrankheit, *ADPKD* autosomal-dominant erbliche polyzystische Nierenkrankheit, *ADMCKD* autosomal-dominante medullär-zystische Nierenkrankheit, *NPH* Nephronophthise, *MKS* Meckel-Gruber-Syndrom, *BBS* Bardet-Biedl-Syndrom, *JSRDs* „Joubert syndrome related disorders“, *SLS* Senior-Løken-Syndrom, *RHPD* renohepatopankreatische Dysplasie, *RCAD** „renal cysts and diabetes syndrome“, *VHL* Von-Hippel-Lindau-Syndrom, *TS* tuberöse Sklerose, *BOR* brachiootorenales Syndrom, *AR* autosomal-rezessiv, *AD* autosomal-dominant

rende Protein (Polycystin II) besteht aus 968 Aminosäuren. Auch Polycystin II ist ein integrales Membranprotein mit 6 Transmembrandomänen, das an der Membran von primären Zilien vorkommt (Abb. 1). Als Synonym wird die Bezeichnung TRPP2 verwendet, da das Protein der Familie der TRP-Kanäle („transient receptor potential channels“) angehört und somit einen nicht-selektiven Kationenkanal mit einer Rolle für die Kalziumhomöostase darstellt. Polycystin I gehört ebenfalls zur Familie der TRP-Kanäle. Es besteht eine Homologie zwischen der Polycystin-II-Struktur

und 6 Transmembrandomänen des Polycystin-I-Proteins. Die beiden Proteine interagieren nachweislich über ihre kurzen intrazellulären C-Termini miteinander. Für Polycystin II wird eine direkte und indirekte (über Kinesin 2 vermittelte) Interaktion mit Fibrocystin/Polyductin angenommen. Das PKD2-Gen wird in zahlreichen Geweben exprimiert. Neben der Lokalisation an der Zilienmembran konnte das PKD2-Protein in der Zelle bisher vor allem im endoplasmatischen Retikulum, aber auch am Zentrosom und der mitotischen Spindel nachgewiesen werden.

Analytik der PKD2-Mutationen

Die Analyse mittels Direktsequenzierung ermöglicht die Identifizierung eines Großteils der PKD2-Mutationen. Auch hier ergibt sich kein Hinweis für „hot spots“, die Mutationen verteilen sich über das gesamte Gen. Die Interpretation der Mutationsbefunde ist weniger komplex als beim PKD1-Gen, da ein Großteil der Mutationen klar pathogen ist. Der Anteil an Splice-Mutationen ist höher als beim PKD1-Gen. Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist nicht gegeben. Frühmanifestationen konnten in Einzelfällen

Tab. 3 Übersicht über Ziliopathien^a mit möglicher Nierenbeteiligung

Ziliopathie ^a	Erbgang	Gene (Locus)	OMIM-Nr.	Gebräuchliche Synonyme ^b
Alström-Syndrom (ALMS)	AR	<i>ALMS1</i> (2p13)	606844	ALSS
Asphyxierende Thoraxdysplasie (Jeune-Syndrom, ATD)	AR	<i>IFT80</i> (Typ 2) (3q24–q26) <i>DYNC2H1</i> (Typ 3) (11q13.5)	611177 603297	WDR56
Autosomal-dominant erbliche medullär-zystische Nierenerkrankung Typ 2 (ADMCKD Typ 2)	AD	<i>UMOD</i> (16p12.3)	191845	THP
Autosomal-dominant erbliche poly-zystische Nierenkrankheit (ADPKD)	AD	<i>PKD1</i> (16p13.3–p13.12) <i>PKD2</i> (4q21–q23)	601313 173910	TRPP1 TRPP2
Autosomal-rezessiv erbliche poly-zystische Nierenkrankheit (ARPKD)	AR	<i>PKHD1</i> (6p12)	606702	TIGM1
Bardet-Biedl-Syndrom (BBS)	AR, (Oligogen)	<i>BBS1</i> (11q13) <i>BBS2</i> (16q21) <i>BBS3</i> (3p12–q13) <i>BBS4</i> (15q22.3–q23) <i>BBS5</i> (2q31) <i>BBS6</i> (20p12) <i>BBS7</i> (4q27) <i>BBS8</i> (14q32.1) <i>BBS9</i> (7p14) <i>BBS10</i> (12q21.2) <i>BBS11</i> (9q31–q34.1) <i>BBS12</i> (4q27) <i>BBS13</i> (17q23) <i>BBS14</i> (12q21.3)	209901 606151 608845 600374 603650 604896 607590 608132 607968 610148 602290 610683 609883 610142	ARL6 MKKS TTC8 PTHB1 TRIM23 MKS1 CEP290, MKS4, JBTS5, NPHP6, SLSN6, LCA10
Ellis-van-Crevelde-Syndrom (EVC)	AR	<i>EVC</i> (4p16) <i>EVC2</i> (4p16)	604831 607261	LBN
Joubert-Syndrom (JS), "Joubert syndrome related disorders" (JSRDs), z. B. Dekaban-Arima-Syndrom, COACH-Syndrom, Senior-Løken-Syndrom (SLS)	AR, (JBTS10: X-chromosomal)	<i>JBTS1</i> (9q34.3) <i>JBTS2</i> (11q13) <i>JBTS3</i> (6q23.3) <i>JBTS4</i> (2q13) <i>JBTS5</i> (12q21.3) <i>JBTS6</i> (8q21.13–q22.1) <i>JBTS7</i> (16q12.2) <i>JBTS8</i> (3q11.2) <i>JBTS9</i> (4p15.3) <i>JBTS10</i> (Xp22.3–p22.2)	613037 613277 608894 607100 610142 609884 610937 608922 612013 311200	INPP5E, MORMS TMEM216, MKS2 AH11 NPHP1, SLSN1 CEP290, MKS4, BBS14, NPHP6, SLSN6, LCA10 TMEM67, MKS3, NPHP11 RPGRIP1L, FTM, MKS5, NPHP8 ARL13B CC2D2A, MKS6 OFD1, SGBS2
Kranioektodermale Dysplasie (Sensenbrenner-Syndrom)	AR	<i>IFT122</i> (3q21)	606045	WDR10
Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrom (SRPS)	AR	<i>DYNC2H1</i> (Typ 3) (11q13.5) <i>IFT80</i> (Typ 3) (3q24–q26)	603297 611177	ATD3 WDR56
McKusick-Kaufman-Syndrom (MKKS)	AR	<i>BBS6</i> (20p12)	604896	MKKS
Meckel-Gruber-Syndrom (MKS)	AR	<i>MKS1</i> (17q23) <i>MKS2</i> (11q13) <i>MKS3</i> (8q21.13–q22.1) <i>MKS4</i> (12q21.3) <i>MKS5</i> (16q12.2) <i>MKS6</i> (4p15.3) <i>NPHP3</i> (3q22)	609883 613277 609884 610142 610937 612013 608002	BBS13 TMEM216, JBTS2 TMEM67, JBTS6, NPHP11 CEP290, JBTS5, BBS14, NPHP6, SLSN6, LCA10 RPGRIP1L, FTM, JBTS7, NPHP8 CC2D2A, JBTS9 RHPD (möglicherweise allelisch mit SLSN3)

Tab. 3 Übersicht über Ziliopathien^a mit möglicher Nierenbeteiligung (Fortsetzung)

Ziliopathie ^a	Erbgang	Gene (Locus)	OMIM-Nr.	Gebräuchliche Synonyme ^b
Nephronophthise (NPH)	AR	<i>NPHP1</i> (2q13)	607100	JBTS4, SLSN1
		<i>NPHP2</i> (9q31)	243305	INVS
		<i>NPHP3</i> (3q22)	608002	RHPD (möglicherweise allelisch mit SLSN3)
		<i>NPHP4</i> (1p36)	607215	SLSN4
		<i>NPHP5</i> (3q21.1)	609237	IQCB1, SLSN5
		<i>NPHP6</i> (12q21.3)	610142	CEP290, MKS4, JBTS5, BBS14, SLSN6, LCA10
		<i>NPHP7</i> (16p13.3)	608539	GLIS2
		<i>NPHP8</i> (16q12.2)	610937	RPGRIP1L, FTM, MKS5, KBTS7
		<i>NPHP9</i> (17q11.1)	609799	NEK8
		<i>NPHP11</i> (8q21.13–q22.1)	609884	TMEM67, MKS3, JBTS6
		Orofaziodigitales Syndrom Typ I (OFD Typ I)	X-chromosomal	<i>OFD1</i> (Xp22.3–p22.2)
Renohepatopankreatische Dysplasie (RHPD)	AR	<i>NPHP3</i> (3q22)	608002	RHPD (möglicherweise allelisch mit SLSN3)

^aAls Ziliopathien werden hier solche Erkrankungen bezeichnet, deren Genprodukte in primären Zilien oder assoziierten Strukturen vorkommen.

^bAls gebräuchliche Synonyme wird hier nur eine Auswahl von möglichen alternativen Gennamen aufgeführt.

AR autosomal dominant, AD autosomal rezessiv.

auch bei *PKD2*-Mutationsträgern nachgewiesen werden [1].

Molekulargenetische Diagnostik

Mithilfe einer Ultraschalluntersuchung der Nieren können bis zum 30. Lebensjahr ca. 98% und bis zum 40. Lebensjahr praktisch alle Anlageträger identifiziert werden. Werden im Alter bis zu 40 Jahren 3 oder mehr (uni- oder bilaterale) Nierenzysten im Nierenultraschall beobachtet, macht dies eine ADPKD sehr wahrscheinlich. Das Vorkommen von weniger als 2 Nierenzysten im Alter von 40 Jahren schließt die Erkrankung weitgehend aus. Eine prädiktive Mutationsanalyse sollte daher nur in besonderen Fällen in Erwägung gezogen werden.

Dies gilt für Patienten mit negativer Familienanamnese (unauffälliger elterlicher Ultraschall) zur Diagnosesicherung und Risikobeurteilung in der genetischen Beratung. Bei Patienten mit vermeintlichen Neumutationen muss jedoch ein mögliches Mosaik in Betracht gezogen werden. Eine weitere wichtige Indikationsstellung zur Mutationsanalyse ist die Frage der Anlageträgerschaft bei möglichen Nierenspendern aus betroffenen Familien. Vor allem bei jüngeren Spendern (<25 Jahre) schließt eine unauffällige Ultraschalluntersuchung die Anlageträgerschaft noch

nicht sicher aus. Auch beim Vorkommen einzelner Zysten kann in diesem Zusammenhang abhängig vom Lebensalter eine Testung auf die zuvor identifizierte familiäre Mutation sinnvoll sein.

Mit zunehmender Identifizierung modifizierender Gene könnte eine molekulargenetische Diagnostik im Hinblick auf eine Verlaufsprognose denkbar werden. In Familien mit einer Frühmanifestation könnte beispielsweise der Nachweis hypomorpher Allele Bedeutung für eine eventuelle Pränataldiagnostik gewinnen. Es ist denkbar, dass mögliche zukünftige therapeutische Möglichkeiten den Mutationsnachweis erforderlich machen könnten.

Die Pränataldiagnostik spielt in Deutschland in ADPKD-Familien, abgesehen von seltenen Ausnahmen frühmanifesten Fälle, praktisch keine Rolle. Nach dem Gendiagnostikgesetz wäre sie in spätmanifesten Familien nicht erlaubt. Eine molekulargenetische prädiktive Testung erscheint ebenfalls nicht sinnvoll. Wegen der Möglichkeit von Komplikationen bei bisher nicht erkannten Zystenträgern im Kindesalter sollten Kinder betroffener Personen einer weitmaschigen ultrasonographischen Untersuchung unterzogen werden. Finden sich keine Hinweise auf Komplikationen, sollte in großzügigen Abständen von eini-

gen Jahren eine Kontrolluntersuchung erfolgen. Werden Nierenzysten festgestellt, sollte die betreffende Person in eine kontinuierliche pädiatrisch-nephrologische Betreuung aufgenommen werden.

Differenzialdiagnosen von Zystennierenerkrankungen

Von den erblichen polyzystischen Nierenerkrankungen müssen vor allem Nierendysplasien, medulläre Zystennieren (Nephronophthise sowie die autosomal-dominante medullär-zystische Nierenerkrankung) sowie Zystennieren im Rahmen von Syndromen abgegrenzt werden. Wichtige Aspekte zur Diagnosefindung sind in **Abb. 2**, Syndrome mit Zystennieren in **Tab. 2** und deren Gene in **Tab. 2** dargestellt.

Kongenitale Leberfibrose/ polyzystische Leberkrankheit

Die kongenitale Leberfibrose (CHF) tritt obligat im Rahmen der autosomal-rezessiven Zystennieren auf (**Tab. 1**), kann aber auch Symptom anderer zystischer Nierenerkrankungen sein. Beim Meckel-Gruber-Syndrom sowie bei der Nephronophthise ist sie ein regelmäßiges Begleitsymptom. In sehr seltenen Fällen kommt sie auch in Verbindung mit der ADPKD

vor. Leberzysten treten im Rahmen der autosomal-dominant erblichen polyzystischen Nierenerkrankungen auf. Für die isoliert autosomal-dominant erbliche polyzystische Lebererkrankung wurden Mutationen in den Genen *PRKCSH* und *SEC63* beschrieben.

Zystische Nierendysplasie/ glomeruläre Zystennieren

Die Nierendysplasie (Zystennieren Typ Potter II) ist eine frühembryonale Entwicklungsstörung, die bei bilateralem Befall häufig mit dem Überleben nach Geburt nicht vereinbar ist und zur Potter-Sequenz führt. Die ultrasonographische Abgrenzung zu den polyzystischen Nierenerkrankungen ist meist unproblematisch. Die Mark-Rinden-Differenzierung ist aufgehoben. Die Nierenmorphologie beim Meckel-Gruber-Syndrom weist zwar dysplastische Elemente auf, die Nieren sind jedoch weit weniger tiefgreifend verändert, das ultrasonographische Bild kann von dem der autosomal-rezessiven Zystennierenerkrankung mit einer erhöhten Echogenität nicht sicher unterschieden werden. Dysplasien und Nierenagenesien sind typische Manifestationen des äußerst variablen autosomal-dominant erblichen „renal cysts and diabetes syndrome“ (RCAD), dem Mutationen des *HNF1β*-Gens zugrunde liegen. Es treten vermehrt Deletionen des gesamten *HNF1β*-Gens auf. In einem Drittel der Fälle liegen Neumutationen vor. In seltenen Fällen finden sich bei Patienten mit Nierendysplasie bzw. -agenesie Mutationen im *RET*-Gen.

Der Terminus glomeruläre zystische Nierenerkrankung (GCKD) wird vor allem im angloamerikanischen Raum verwendet und bezeichnet unterschiedliche Entitäten, denen glomeruläre Zysten gemein sind. Vielfach liegt in diesen Fällen eine Frühmanifestation der ADPKD vor. Im engeren Sinne sollte der Terminus Erkrankungen mit glomerulären Zysten vorbehalten bleiben, die nicht durch Mutationen in den ADPKD-Genen verursacht werden. Mutationen des *HNF1β*-Gens können ebenfalls glomeruläre Zysten verursachen und mitunter einen ARPKD-ähnlichen Phänotyp bedingen.

Zystennieren im Rahmen von Syndromen

Zystennieren können im Rahmen einer größeren Zahl von Syndromen auftreten. Besondere Bedeutung hat dabei das Meckel-Gruber-Syndrom, das klinische Überschneidungen zum Joubert-Syndrom aufweisen kann. Wichtig ist die Berücksichtigung der syndromalen Formen der Nephronophthise mit ihrem variablen Manifestationsspektrum. In **Tab. 2** wird eine Auswahl von weiteren wichtigen Syndromen zusammengefasst, in deren Rahmen zystische Nierenveränderungen auftreten können. Die Nierenmorphologie selbst kann sehr unterschiedlich, wobei die Veränderungen mitunter sehr diskret sind. Die Vererbung entspricht der des jeweiligen Syndroms.

Erworbene Zystennieren/Solitärzysten

Erworbene Zystennieren („acquired cystic kidney disease“) treten bei 40–50% der Dialysepatienten in Abhängigkeit von der Dauer der Dialysebehandlung auf. Die Nieren sind im Gegensatz zur ADPKD normal groß oder sogar kleiner. Eine rein morphologische Abgrenzung kann schwierig sein. Solitärzysten sind je nach Alter häufige Befunde. In einer diesbezüglichen zusammenfassenden Studie wurden unilaterale Solitärzysten in der Altersgruppe zwischen 31 und 40 Jahren im Durchschnitt bei ca. 4%, bei 41- bis 50-Jährigen bereits bei ca. 8% und in der Gruppe zwischen 51 und 60 Jahren bei ca. 12% der Probanden diagnostiziert.

Neue Therapien

Bisher beschränkte sich die Therapie von Patienten mit Zystennieren auf die konsequente Behandlung des erhöhten Blutdrucks, der prognostisch ungünstig ist, sowie die Vermeidung bzw. Behandlung von Harnwegsinfekten. Erst mit der Erforschung der Pathogenese der Zystenbildung und nach Identifizierung der verantwortlichen Gene und Analyse der Funktion der Proteine haben sich neue Behandlungsstrategien eröffnet [7]. Nachfolgend sollen von den zahlreichen Ansätzen nur diejenigen erwähnt werden, die bereits

zu klinischen Studien geführt haben. Eine erste Schwierigkeit besteht in der Wahl geeigneter Parameter zur Messung eines Therapieeffektes. Systematische Studien legen nahe, dass das Nierenvolumen, das durch MRT-Untersuchungen bestimmt wird, als Parameter gut geeignet ist. Alle Substanzen, die derzeit bei Patienten mit autosomal-dominant erblichen Zystennieren in klinischen Studien geprüft werden, konnten in meist mehreren Tiermodellen erfolgreich getestet werden.

Der Effekt von Vasopressin auf das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) in Sammelrohren über den V₂-Rezeptor ist ein zentraler Mechanismus der Zystenentstehung. Es lag daher nahe, die Wirkung von Vasopressin-V₂-Rezeptor-(VPV₂R)-Antagonisten in unterschiedlichen Tiermodellen zu untersuchen. Derzeit werden beim Menschen Phase-2- und -3-Studien durchgeführt. Somatostatin hemmt über den SST₂-Rezeptor cAMP in Leber und Niere, aktuell laufen mindestens 3 Studien (Phase 2 und 3) mit diesem Wirkstoff. Weitere (mindestens 4) klinische Studien finden mit mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) statt, da mTOR in polyzystischen Nieren aktiviert ist, sodass mTOR-Inhibitoren geeignete Kandidaten für eine Therapie sind.

Daneben gibt es eine Reihe von anderen aussichtsreichen Kandidaten für weitere Therapieversuche: Substanzen, die die Zellproliferation beeinflussen, Prostaglandininhibitoren, Caspasehemmer und andere.

Naturgemäß ist der Weg zur Therapie weit, da eine Langzeittherapie mit den genannten Substanzen vor allem im Hinblick auf mögliche unerwünschte Wirkungen sorgfältig geprüft werden muss.

Fazit für die Praxis

- Die erblichen polyzystischen Nierenerkrankungen zählen zu den Ziliopathien, da ihre Genprodukte in den primären Zilien vorkommen.
- Die molekulargenetische Diagnostik dieser Erkrankungen ist komplex und setzt neben einer exakten klinischen Diagnostik eine umfassende Familienanamnese voraus (s. Algorithmus **Abb. 2**).

- Die Identifizierung vieler Zystennieren-Gene bei Mensch und Tier und ihrer Proteine hat zum Verständnis der Pathogenese zystischer Nierenerkrankungen entscheidend beigetragen und bietet vielversprechende Ansätze einer medikamentösen Therapie, deren Wirksamkeit heute in vielen klinischen Studien geprüft wird.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. K. Zerres
Institut für Humangenetik,
Rheinisch-Westfälische Technische
Hochschule Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
kzerres@ukaachen.de

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

Literatur

1. Bergmann C, Brüche NO, Frank V et al (2008) Perinatal deaths in a family with autosomal dominant polycystic kidney disease and a PKD2 mutation. *N Engl J Med* 359(3):318–319
2. Bergmann C, Küpper F, Dornia C et al (2005) Algorithm for efficient PKHD1 mutation screening in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 25:225–231
3. European Polycystic Kidney Disease Consortium (1994) The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 77:881–894
4. Harris PC, Rossetti S (2010) Molecular diagnostics for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 6(4):197–206
5. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T et al (1996) PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 272:1339–1342
6. Rossetti S, Kubly VJ, Consugar MB et al (2009) Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 75(8):848–855
7. Torres VE, Harris PC (2009) Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 76:149–168
8. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S et al (2002) The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 30:259–269
9. Ward CJ, Yuan D, Masyuk TV et al (2003) Cellular and subcellular localization of the ARPKD protein; fibrocystin is expressed on primary cilia. *Hum Mol Genet* 12(20):2703–2710
10. Zerres K, Senderek J, Rudnik-Schöneborn S et al (2004) New options for prenatal diagnosis in autosomal recessive polycystic kidney disease by mutation analysis of the PKHD1 gene. *Clin Genet* 66(1):53–57
11. Zerres K, Völpel MC, Weiss H (1984) Cystic kidneys: genetics, pathologic anatomy, clinical picture, and prenatal diagnosis. *Hum Genet* 68:104–135

Hier steht eine Anzeige.