

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Benzing

# **Extrarenale Manifestationen im Rahmen der autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD)**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Dr. rer. nat. Sita Arjune  
aus Köln

promoviert am 04. Oktober 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. R.-U. Müller
2. Gutachter: Professor Dr. med. M. D. Halbach
3. Gutachter: Professor Dr. med. J. P. Halbritter

## **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz und die daraus resultierenden Analysen sind von mir selbst ausgewertet worden.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 04.03.2023

Unterschrift: .....

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen aufrichtigen Dank an all diejenigen aussprechen, die dazu beigetragen haben, diese Arbeit zu ermöglichen und zu unterstützen. Zuallererst gilt mein besonderer Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. Roman-Ulrich Müller, der mir das Thema dieser Dissertation überlassen und mich während der gesamten Arbeit mit ausgezeichneter wissenschaftlicher Anleitung unterstützt hat. Seine Expertise, sein Enthusiasmus und seine fundierten Rückmeldungen waren von unschätzbarem Wert für dieses und auch viele weitere wissenschaftliche Projekte.

Die engagierte Zusammenarbeit mit den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Kardiologie und Radiologie der Uniklinik Köln war entscheidend für den Erfolg dieser Arbeit. Besonders hervorheben möchte ich die wertvolle fachliche Unterstützung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Henrik ten Freyhaus, Frau Univ.-Prof. Dr. med. Bettina Baeßler und Herrn Priv.-Doz. Dr. Florian Siedek, die mit ihrem Fachwissen und ihrer Erfahrung einen wesentlichen Beitrag geleistet haben.

Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Studienzentrums der Klinik II für Innere Medizin insbesondere Frau Dr. med. Polina Todorova, Herrn Dr. med. Simon Oehm, Frau Dr. med. Franziska Grundmann und Frau Cornelia Böhme.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, meinen Geschwistern und meinen Freunden bedanken. Danke an meine Eltern, die mir durch ihre harte Arbeit immer als Vorbild dienten und mich während meines gesamten Bildungswegs fortwährend begleitet haben. Ohne euer Vorbild und eure Unterstützung wäre alles Erreichte niemals möglich gewesen.

*Dedicated to all the great teachers and mentors,  
for those who instilled me with the joy of learning and the love for science,  
my parents and brothers and friends.*

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
2.1 Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)	9
2.2 Genetische Grundlage und Pathophysiologie der ADPKD	9
2.3 Klinische Präsentation und extrarenale Manifestationen	10
2.4. Therapie der ADPKD	12
2.5 Marker zur Einschätzung der Krankheitsprogression	14
2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	15
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>16</b>
3.1. Selektion der Kohorte	16
3.1.1. Kardiale Manifestationen	16
3.1.2. Hepatische Manifestation	17
3.2. Methoden	17
3.2.1. Magnetresonanztomographie	17
3.2.2. Segmentierung der Leber	17
3.2.3. Zystenfraktion und T2-Mapping	17
3.2.4. Echokardiographisches Untersuchungsprotokoll und Ausrüstung	18
3.2.5. Statistische Analysen	18

<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>20</b>
4.1.	Teil I Hepatische Manifestationen der ADPKD	20
4.1.1.	Studienpopulation	20
4.1.2.	Deskriptive Untersuchung hepatischer Manifestationen im Rahmen des ADPKD Registers	21
4.1.3.	Ergebnisse der Magnetresonanztomographie der Leber	32
4.2.	Teil II Kardiale Manifestationen der ADPKD	35
4.2.1.	Studienpopulation	35
4.2.2.	Resultate der Transthorakalen Echokardiographie	36
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>54</b>
5.1.	Hepatische Manifestation der ADPKD	54
5.2.	Kardiale Manifestationen der ADPKD	60
5.3.	Limitationen	64
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>65</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>71</b>
7.1.	Abbildungsverzeichnis	71
7.2.	Tabellenverzeichnis	72
7.3.	Ergänzende Abbildungen	72
<b>8.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>73</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADPKD	Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung
ARPKD	Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CKD	Chronic Kidney Disease
CT	Computertomographie
CV	Cyst volume
DZIP1L	DAZ Interacting Zinc Finger Protein 1 Like
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
GANAB	Glucosidase II Untereinheit $\alpha$ (GII $\alpha$ )
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GPCR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
htTKV	Height adjusted total kidney volume
IVSD	end-diastolic interventricular septal wall thickness
LVEDD	Left ventricular end diastolic diameter
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
MW	Mittelwert
PET	Positronen-Emissions-Tomografie (PET)
<i>PKD1</i>	Polycystic Kidney Disease 1 (Gen)
<i>PKD2</i>	Polycystic Kidney Disease 2 (Gen)
PLD	Polycystic liver disease
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROI	Region of Interest
STABW	Standardabweichung
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TKV	Total kidney volume
TLV	Total liver volume
TRP	Transient Rezeptor Potential
TTE	Transthorakale Echokardiographie
V <sub>2</sub> R	Vasopressin 2 Rezeptor



## 1. Zusammenfassung

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist eine chronisch fortschreitende Systemerkrankung, die bei mehr als 75 % der Betroffenen zu einem Nierenversagen als zentraler Manifestation führt. Bei nahezu allen ADPKD-Patienten/Patientinnen sind jedoch auch extrarenale Organe betroffen, insbesondere werden im Verlauf der Erkrankung hepatische und kardiale Manifestationen relevant. Während sich die hepatischen Manifestationen bildmorphologisch nachweisen lassen und in ihrer Ausprägung variieren, zählen zu den vielfältigen kardialen klinischen Erscheinungen der ADPKD die linksventrikuläre Hypertrophie, Herzklappenerkrankungen, Dissektionen der Aorta und der inneren Karotis, sowie Koronaraneurysmata. Darüber hinaus treten auch Kardiomyopathien und Perikardergüsse auf. Bisher gibt es noch keine größere Kohortenstudie oder aussagekräftige Daten über die Prävalenz von hepatischen und kardialen Manifestationen bei ADPKD. In der vorliegenden Arbeit wurden die beiden häufigsten extrarenalen Manifestationen der ADPKD, namentlich die hepatischen und kardialen Manifestationen, anhand von ADPKD-Patienten/Patientinnen des deutschen AD(H)PKD-Studie deskriptiv untersucht und detailliert charakterisiert. Für die weitere Untersuchung der hepatischen Zysten erfolgte eine Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT), während die kardialen Manifestationen mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) untersucht wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass die Mehrzahl der Patienten/Patientinnen pathologische Echokardiographiebefunde aufwies. Diese Befunde korrelierten signifikant mit Parametern, die auf ein Fortschreiten der Erkrankung bei ADPKD hinweisen, wie z.B. die intraventrikuläre Septumwanddicke (IVSd) und der Durchmesser der Aortenwurzel. Auch wurden bei einigen Patienten/Patientinnen Anzeichen von Leberzysten gefunden, die mit einer erhöhten Leberfunktionsmarker in Zusammenhang standen. Allerdings konnte keine signifikante Korrelation zwischen genetischen Mutationen und kardialen oder hepatischen Manifestationen festgestellt werden. In der hier vorgelegten Arbeit zeigte sich in der untersuchten Kohorte eine hohe Prävalenz sowohl für Leberzysten als auch für kardiale Manifestationen. Die hier vorgelegten Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit der regelmäßigen Bildgebung sowohl der Herz- als auch der Leberfunktion bei Patienten/Patientinnen mit ADPKD, um frühzeitig pathologische Befunde zu identifizieren und zu behandeln. In Anbetracht des Zusammenhangs zwischen ADPKD und linksventrikulärer Hypertrophie sowie des höheren kardiovaskulären Risikos, welches dazu führt, dass kardiovaskuläre Komplikationen die häufigste Todesursache bei Patienten/Patientinnen mit ADPKD sind, sind eine frühzeitige Behandlung und möglicherweise eine Vorbeugung wichtige Ziele eines zielführenden Therapieschemas. Eine Aussage über die Prävalenz einzelner kardialer Manifestationen ist daher von einer hohen klinischen Relevanz.

## 2. Einleitung

### 2.1 Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist eine der häufigsten Erbkrankheiten und die häufigste hereditäre Nierenerkrankung mit einer genetischen Prävalenz von ca. 1:1000<sup>1-3</sup>. Vergrößerung der Nieren und abnehmende Nierenfunktion durch kontinuierliches renales Zystenwachstum, kennzeichnen diese Systemerkrankung und vollziehen sich über einen Zeitraum von mehreren Jahrzehnten<sup>4</sup>. Die Erkrankung, die in 50% der Fälle im Alter von 50-60 Jahren zu dialysepflichtiger Niereninsuffizienz\* führt<sup>6</sup> und eine erhebliche Belastung für betroffene Patienten/Patientinnen und deren Familien darstellt, erfordert eine stringente, einfühlsame und zugleich an klaren Leitlinien orientierte Begleitung über viele Jahre. Durch häufig auftretende Flanken- oder abdominelle Schmerzen und Zystenkomplikationen, Depression, Angst und eine Vielzahl von extrarenalen Manifestationen sind viele Patienten/Patientinnen von der Erkrankung auch lange vor Verlust der Nierenfunktion deutlich eingeschränkt.

### 2.2 Genetische Grundlage und Pathophysiologie der ADPKD

ADPKD ist eine genetisch heterogene Erkrankung, wobei zwei Gene für die Mehrzahl der Mutationen verantwortlich sind: *PKD1*, welches für Polycystin-1 kodiert (etwa 85 % der Fälle) und *PKD2*, welches für Polycystin-2 kodiert (etwa 15 % der Fälle)<sup>7</sup>. Während die Mutation in einem der beiden Gene den Phänotyp und damit den Schweregrad des Krankheitsverlaufs bei ADPKD bestimmt<sup>8</sup>, konnten vor Kurzem weitere beschriebene Mutationen, wie z.B. im *IFT140* oder *GANAB* welche für eine geringe Anzahl von Fälle verantwortlich sind, identifiziert werden<sup>1,9,10</sup>. In ca. 7-10% der Fälle kann auch weiterhin keine ursächliche Mutation identifiziert werden kann<sup>7,11</sup>. Subzellulär lokalisieren Polycystin-1 und Polycystin-2 im Primärzilium, so dass die ADPKD – wie alle zystischen Nierenerkrankungen – als Ziliopathie betrachtet wird<sup>12,13</sup>.

Die beiden Proteine bilden einen heterodimeren Rezeptor-Ionenkanal-Komplex. Polycystin-1 ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor (GPCR), dessen Ligand(en) und aktivierende Reize bisher noch unbekannt sind<sup>14</sup>. Polycystin-2 ist ein Mitglied der Transient-Rezeptor-Potential (TRP)-Superfamilie von Ionenkanälen, allgemein als TRPP2 bezeichnet, und dient als rezeptorgekoppelter, nicht-selektiver Ca<sup>2+</sup>-permeabler Kanal<sup>15</sup>. In der 2017 veröffentlichten Struktur des Proteins konnten 6 Transmembransegmente sowie ein zytoplasmatischer Carboxyterminus nachgewiesen werden, welcher eine Vielzahl von Domänen enthält, die an

---

\* Im Verlauf dieser Arbeit wird die einheitliche Terminologie des Positionspapieres der nephrologischen Fachgesellschaften aus Deutschland, Österreich und der Schweiz verwendet<sup>5</sup>. Eckardt K-U, Binet I, de Groot K, et al. Nomenklatur für Nierenfunktion und Nierenerkrankungen – Durch Präzision und Verständlichkeit zu besserer Erfassung und Prognose. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2022; **147**(21): 1398-406.

der  $\text{Ca}^{2+}$ -Bindung, Protein-Protein-Interaktionen und der Modulation der  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängigen Kanalaktivität beteiligt sind<sup>16</sup>. Zusammen kolokalisieren Polycystin-1 und -2 an der Ziliarmembran und bilden den Polycystin-Komplex oder liegen einzeln vor<sup>17,18</sup>. Zudem sind die extraziliären Funktionen von Polycystin-1 und -2 aktueller Forschungsgegenstand, so etwa ihre Rolle der Regulation der Zellgröße<sup>19</sup> und der Differenzierung von neuronalen Vorläuferzellen<sup>20</sup>.

Es wird angenommen, dass Defekte des primären Ziliums, eines immotilen, haarähnlichen Zellorganells, welches auf der Oberfläche der meisten Körperzellen vorhanden ist und vom Basalkörper im Zellkörper verankert werden, für die Zystenbildung essentiell sind<sup>21</sup>. Renale Tubulusepithelzellen tragen Primärzilien in allen Abschnitten des Nephrons, welche aus der apikalen Oberfläche des Nierenepithels in das Tubuluslumen hineinragen<sup>22</sup>. Eine Hypothese geht davon aus, dass es als Reaktion auf den dort vorherrschenden Flüssigkeitsfluss zu einer Biegung des Ziliums kommt, was zu einem Fluss-induzierten Anstieg des intrazellulären Kalziums führen könnte<sup>22,23</sup>.

Aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die primären Veränderungen, die sowohl bei der autosomal dominanten als auch bei der rezessiven Form der PKD (ARPKD) zur Zystenbildung führen, mit deregulierten Signaltransduktionswegen der durch Zilien vermittelten Signalaktivität zusammenhängen<sup>18,24</sup>. Es hat sich gezeigt, dass der hochregulierte Botenstoff Adenosin-3'-5'-cyclisches Monophosphat (cAMP) die Zystenproliferation und die Sekretion von Zystenflüssigkeit fördern<sup>25-27</sup>. Unter anderem spielt hier der Vasopressin-Signalweg als wichtigster Treiber der cAMP-Produktion eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der ADPKD<sup>28</sup>. Obwohl die Beteiligung von weiteren assoziierten Signalwege (Hedgehog, Wnt /  $\beta$ -Catenin) aktueller Forschungsgegenstand sind, bleibt die vollständige Pathophysiologie und Zystogenese bei ADPKD weiterhin unvollständig verstanden<sup>29,30</sup>.

### **2.3 Klinische Präsentation und extrarenale Manifestationen**

Im Rahmen der klinischen Präsentation zeigt sich bei der ADPKD die klassische Nierenbeteiligung mit flüssigkeitsgefüllten Zysten, welche sich entlang des gesamten Nephrons finden. Das Nierenparenchym zeigt hierbei eine zystisch-fibrotische Veränderung und das Nierenvolumen zeigt eine messbare Größenzunahme. Eine Funktionseinschränkung, welche durch einen Abfall der glomerulären Filtrationsrate erkennbar ist, tritt je nach Ausprägung in der 3.-4. Lebensdekade auf<sup>7</sup> und führt letztendlich zu einer terminalen Niereninsuffizienz mit Dialyseindikation. Die Ausprägung dieser Funktionseinschränkung wird nach CKD-Stadien eingeteilt und variiert innerhalb und zwischen Familien.

Neben einer Einschränkung der Nierenfunktion können sich Patienten/Patientinnen mit ADPKD mit Bluthochdruck, Hämaturie oder Proteinurie vorstellen. Flankenschmerzen, die auf Nierenblutungen, obstruktive Steine oder Zysteninfektionen/-rupturen zurückzuführen sind, zählen zudem zu den häufigsten Symptomen<sup>7</sup>.

Da Primärzilien in fast allen Geweben vorkommen und daher auch andere Gewebe betroffen sein können, treten neben Nierenzysten auch häufig extrarenale Manifestationen auf (Abbildung 1). Hier ist insbesondere die hepatische Beteiligung in Form von hepatischen Zysten zu nennen. Wie bei Nierenzysten nimmt die Prävalenz von Leberzysten mit dem Alter zu. Das Ausmaß kann von wenigen Zysten bis hin zum kompletten zystischen Umbau der Leber hinreichen und so selten als polyzystische Lebererkrankung (PLD) diagnostiziert werden. Für die PLD gibt es derzeit keinen einheitlichen Diagnosestandard. Die Diagnose einer PLD wird in der Regel gestellt, wenn die Zahl der Leberzysten mehr als 10 beträgt. Die Gigot-Klassifikation<sup>31</sup> und die Schnelldorfer-Klassifikation<sup>32</sup> werden heute üblicherweise zur Bestimmung des Schweregrads der PLD verwendet. Es wird angenommen, dass die Bildung von Leberzysten bei ADPKD auf eine Störung der normalen Entwicklung der Epithelzellen in der Leber und möglicherweise auf eine Überproduktion von Epithelzellen in der Leber zurückzuführen ist<sup>33</sup>. Es gibt auch Hinweise darauf, dass die Struktur und Funktion der Gefäßwand in der Leber von ADPKD Patienten/Patientinnen gestört sein könnte, was möglicherweise zu einer Veränderung der Durchlässigkeit und Funktion der Gefäßwand beitragen könnte<sup>34</sup>.

Zusätzlich treten auch Zysten in Pankreas und Milz, der Samenblase, der Glandula pinealis (Zirbeldrüse) sowie der Arachnoidea auf.<sup>35</sup>

Auch kardiale Manifestationen sind relevant, da die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei ADPKD-Patienten/Patientinnen erhöht sind<sup>36</sup>. Insbesondere die durch die Nierenbeteiligung vorherrschende arterielle Hypertonie und hieraus resultierende Folgen betreffen den Großteil der Patienten/Patientinnen, typischerweise, bevor eine GFR-Abnahme nachweisbar wird, und bilden einen zusätzlichen Risikofaktor für die kardiovaskuläre Morbidität.

So leiden bis zu 60% Prozent der Patienten/Patientinnen mit noch normaler Nierenfunktion im Alter von 30-35 Jahren an arterieller Hypertonie und dies somit etwa zehn Jahre vor Patienten/Patientinnen mit essenzieller Hypertonie<sup>37</sup>. Pathogenetisch wird davon ausgegangen, dass die Zystenbildung eine lokale Ischämie bedingt, in Folge derer es zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) kommt<sup>38</sup>. Dies führt zu einer linksventrikulären Hypertrophie und einer biventrikulären diastolischen Dysfunktion, die sich beide negativ auf die Nierenfunktion und das Gesamtüberleben auswirken. Darüber hinaus sind Klappenanomalien bei ADPKD häufig<sup>39,40</sup>. Hier sind insbesondere der Mitralklappenprolaps und die Aorteninsuffizienz in der Literatur beschrieben. Zudem kann sich ebenfalls eine Aortenwurzelerweiterung entwickeln. Ein therapeutischer Ersatz der Mitralklappen- oder Aortenklappe ist allerdings nur selten erforderlich<sup>36</sup>. Zusätzlich stellt die Entwicklung bzw. Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas die gefürchtetste vaskuläre Komplikation der ADPKD dar. Die Häufigkeit von intrakraniellen Aneurysmen bei Patienten/Patientinnen mit ADPKD wird auf etwa 10-12% geschätzt und kann je nach Bevölkerungsgruppe variieren<sup>41</sup>. In Finnland

beträgt die Prävalenz beispielsweise 1,2%, während sie in Japan mit 20% fast dreimal höher ist als in der allgemeinen Bevölkerung<sup>42</sup>.

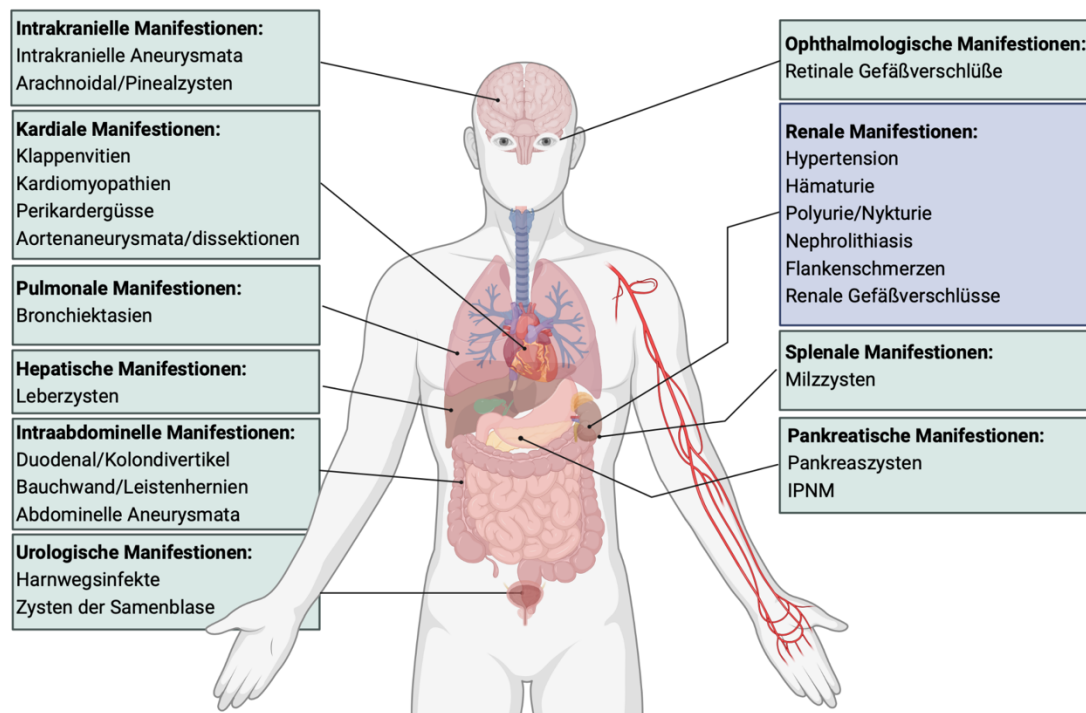


Abbildung 1: Extrarenale Manifestationen der ADPKD.  
IPNM = Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasien. Eigene Darstellung.

## 2.4. Therapie der ADPKD

Jahrzehntlang beschränkte sich die Therapie der ADPKD auf die supportive sowie symptom- und komplikationsorientierte Behandlung, um den Verlust der Nierenfunktion zu verlangsamen und präventiv potenziellen Risikofaktoren zu behandeln. Hierzu zählten insbesondere die Behandlung der arteriellen Hypertonie, diätische Maßnahmen (Salzrestriktion und ausreichende Flüssigkeitszufuhr) sowie die Vermeidung von Übergewicht. Zusätzlich erfolgt im Falle von Harnwegs- und Zysteninfektionen eine zielgerichtete antibiotische Therapie<sup>43</sup>. Eine adäquate Schmerzbehandlung der häufig chronischen Flankenschmerzen erscheint insbesondere für die Lebensqualität wichtig<sup>44</sup>. Beim Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz stellen Dialyseverfahren und Nierentransplantation eine letzte Behandlungsoption dar<sup>45,46</sup>. Als pharmakologische Therapie wurden in der Vergangenheit Somatostatin-Analoga und Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren in Tiermodellen und klinischen Studien untersucht, ohne dass bisher eine Wirkung auf eine Verringerung des Nierenfunktionsverlustes nachgewiesen werden konnte<sup>46-48</sup>.

Seit 2015 ist – auf der Grundlage der TEMPO 3:4 Studie - erstmals eine medikamentöse Therapieoption verfügbar, die den progressiven Nierenfunktionsverlust verlangsamen kann<sup>49</sup>. Der V<sub>2</sub>-Vasopressin-Rezeptorantagonist Tolvaptan ist in der Lage, das Zystenwachstum zu hemmen und den GFR- Verlust zu verlangsamen<sup>49</sup>. Dieses Medikament ist für ADPKD-Patienten/Patientinnen mit Zeichen für eine rasche Progression in den Stadien CKD1-4

zugelassen. Zusätzlich wurden bei Patienten/Patientinnen mit fortgeschrittener ADPKD in der REPRISE-Studie nachgewiesen, dass Tolvaptan im Vergleich zum Placebo zu einer signifikanten Verringerung des eGFR-Verlustes führt<sup>50</sup>.

Allerdings ergibt sich aus dem Wirkmechanismus von Tolvaptan als regelhafte Nebenwirkung eine massiv gesteigerte Urinproduktion, was die Lebensqualität beeinflussen kann und damit wiederum die regelmäßige Medikamenteneinnahme bzw. Machbarkeit der Therapie gefährdet<sup>51</sup>. Zudem besteht das Risiko einer spezifischen Leberschädigung, die bei ca. 5% der behandelten Patienten/Patientinnen auftritt<sup>52</sup>. Folglich ist eine sinnvolle Indikationsstellung mit Auswahl geeigneter Patienten/Patientinnen, die von dieser Therapiemöglichkeit profitieren, von herausragender Bedeutung. Aus gesellschaftspolitischen Gesichtspunkten ist es dringend notwendig, da die jährlichen Kosten für die Therapie erheblich sind.

Wichtiges Therapieziel ist ein Erhalt der eigenen Nierenfunktion, um so die Verzögerung des Auftretens der Dialysepflichtigkeit anzustreben. Folglich sollten nur Patienten/Patientinnen mit rascher Progression, bei denen im Laufe ihres Lebens ein kompletter Nierenfunktionsverlust erwartet wird, mit Tolvaptan behandelt werden<sup>51,53,54</sup>. Allerdings muss die Therapie, um einen optimalen Behandlungserfolg zu erzielen, möglichst früh im Leben begonnen werden, möglichst zu einem Zeitpunkt, an dem die Nierenfunktion noch erhalten ist. Hier ist insbesondere die Selektion geeigneter Patienten/Patientinnen wichtig zur Vermeidung von Nebenwirkungen wie etwa Hepatotoxizität.

#### *Behandlungsoptionen der hepatischen Manifestationen*

Die Mehrheit der Personen mit hepatischen Zysten bleibt asymptomatisch<sup>55</sup>. Selten treten Schmerzen auf, welche bei chronischen und schweren Verläufen eine Dekompression der Zyste erforderlich machen. Akute Beschwerden werden typischerweise durch eine Zysteninfektion oder eine Blutung verursacht, im Gegensatz zu einer Ruptur oder Torsion, welche deutlich seltene auftreten<sup>55</sup>. Zur Diagnose einer Leberzysteninfektion werden neben kontrastmittel-gestützten Verfahren (MRT oder CT), selten die Radionuklid-Bildgebung und die <sup>18</sup>F-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt<sup>56,57</sup>. Bei einer Zysteninfektion ist eine antibiotische Therapie mit zystenpermeablen Antibiotika, wie etwa Fluorchinolonen und in einigen Fällen eine perkutane Drainage zur Sicherung des Keims indiziert<sup>58,59</sup>.

Symptome (z. B. Schmerzen, Völlegefühl), die durch hepatische Zysten verursacht werden, können durch perkutane Zystendrainage, Schaum-Sklerotherapie behandelt werden<sup>60,61</sup>. Zudem stellt die laparoskopische oder offene chirurgische Fenestrierung eine weitere Behandlungsmöglichkeit dar. Bei Personen, die nicht für einen chirurgischen Eingriff in Frage kommen, kann eine perkutane Transkatheterembolisation der Leberarterie ebenfalls eine Behandlungsoption darstellen<sup>62</sup>. Im Rahmen der PLD kann ein Einsatz von Somatostatin-Analoga erforderlich sein. Bei hochgradig symptomatischen Leberzysten ergibt sich weiterhin

die Möglichkeit der partiellen Leberresektion<sup>63,64</sup>, die aber Einzelfällen überlassen bleiben sollte. Bei Patienten/Patientinnen mit schwerer, symptomatischer Erkrankung, welche durch interventionelle Maßnahmen sowie Therapie mit Somatostatin-Analoga nicht ausreichend kontrolliert werden kann, werden eine Lebertransplantation und eine kombinierte Leber- und Nieren-Transplantation durchgeführt<sup>65</sup>.

## **2.5 Marker zur Einschätzung der Krankheitsprogression**

Die Therapie mit Tolvaptan sollte möglichst früh im Krankheitsverlauf begonnen werden, um so mögliche Komplikationen und einen kompletten Funktionsverlust der Niere zu verhindern<sup>66</sup>. Zu diesem Zeitpunkt ist die Nierenfunktion noch weitgehend erhalten und so kann die Progressionstendenz lediglich abgeschätzt werden, da die laborchemische Nierenfunktionsmessung als Selektionsparameter versagt. Die Progression der ADPKD kann mithilfe verschiedener Methoden evaluiert werden. Eine davon ist die radiologische Methode, bei der das größenadjustierte Gesamtnierenvolumen (engl. *Height adjusted total kidney volume*, htTKV) mittels MRT bestimmt wird. Das htTKV wird anschließend in fünf Risikokategorien (Mayo-Klassifikation) eingeteilt, welche die Krankheitsprogression beschreiben<sup>67</sup>: Klasse 1A-B entspricht einer langsamen Progression, Klasse 1C-E einer rascheren Progression. Eine alternative Methode ist die molekulargenetische Untersuchung, bei der spezifische Veränderungen in den Genen, die mit ADPKD in Verbindung stehen, identifiziert werden können. Allerdings haben diese Parameter Einschränkungen in ihrer Vorhersagekraft und so gibt es bei gleichem Genotyp eine signifikante intrafamiliäre Varianz und die MRT-Volumetrie erlaubt bei atypischer Morphologie keine Vorhersage<sup>68</sup>. Hier bietet der PROPKD-Score ein weiteres Modell für die Beurteilung der Prognose, das klinische Symptome und genetische Daten integriert<sup>69</sup>. In einer 2019 veröffentlichten Studie wurden MRT-basierte Biomarker (T2-Mapping) hinsichtlich einer Einordnung der Erkrankungsschwere untersucht<sup>70</sup>. Hierbei zeigte sich das sogenannte Parenchym-T2 als ein vielversprechender Parameter, der besser als das Nierenvolumen selbst mit der Zystenfraktion als Ausdruck der Schwere der Erkrankung korreliert. Vorteil der Parenchym-T2-Messung im Vergleich zur Volumetrie ist die viel einfachere, zeitsparendere und besser reproduzierbare Durchführung. Ob sich ein Vorteil auch hinsichtlich des prädiktiven Werts bzgl. des GFR-Verlusts bestätigt, werden zukünftige Studien des ADPKD-Registers im Langzeitverlauf untersuchen. Einfache in Blut oder Urin zu bestimmende Biomarker, welche die Progressionstendenz der Erkrankung vorhersagen, stehen aktuell noch nicht zur Verfügung, werden allerdings dringend benötigt.

## 2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Als systemische Erkrankung ist ADPKD mit einer Vielzahl von extrarenalen Manifestationen verbunden, die die Mehrheit der Patienten/Patientinnen betreffen, darunter insbesondere hepatische und kardiale Manifestationen. Ziel der Arbeit war es, die beiden häufigsten extrarenalen Manifestationen, die hepatische und kardiale Beteiligung bei ADPKD-Patienten/Patientinnen aus dem deutschen AD(H)PKD-Studie zu charakterisieren. Als Vergleichskohorte des kardialen Phänotyps dienten hier Nierenspenderkandidaten/-kandidatinnen.

Zudem wurde Tolvaptan aufgrund der in TEMPO 3:4 nachgewiesenen Verlangsamung des Nierenfunktionsverlustes als erstes zielgerichtetes Medikament zur Behandlung der ADPKD zugelassen. Eine positive Wirkung auf die Lebermanifestationen der Erkrankung wurde bisher nicht erwartet, da keine Expression des  $V_2$ -Rezeptors in Leberzellen vorliegt. Neuere Daten zeigen jedoch eine Induktion des  $V_2$ -Rezeptors in polyzystischen Lebern<sup>71</sup> und ein kürzlich publizierter Fallbericht deutet auf eine Wirkung von Tolvaptan auf das Lebervolumen hin<sup>72</sup>. Zusätzliches Ziel dieser Studie war, einen potenziellen Effekt auf die Leber in einer größeren Kohorte mittels MRT zu untersuchen.



### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Selektion der Kohorte**

In der prospektiven AD(H)PKD-Kohortenstudie (Ethikvotum 12-240; NCT02497521) wurden erwachsene Patienten/Patientinnen mit ADPKD erfasst, die zur Evaluation einer Therapie mit Tolvaptan vorstellten. Die Daten wurden longitudinal dokumentiert und umfassen neben klinischen, genetischen und laborchemischen Parametern auch radiologische Untersuchungen zur Bestimmung des Nierenvolumens, welche mittels Magnetresonanztomographie oder Computertomographie erhoben wurden (siehe Abschnitt 3.2.1). An der Uniklinik Köln wurden seit Beginn der Studie im Dezember 2015 mittlerweile etwa 1000 Teilnehmer/Teilnehmerinnen (Stand 10/2022) erfasst, die avisierte Follow-Up-Zeit beträgt 10 Jahre für die innerhalb der ersten beiden Jahre eingeschlossenen Patienten/Patientinnen, so dass die Schließung des Registers ca. 12 Jahre nach Initiierung erfolgen kann. In einer auf „Clinical Surveys“ (programmiert durch Herrn PD Dr. med. J. J. Vehreschild, Klinik I für Innere Medizin, AG Kohorten in der Infektionsforschung, Universitätsklinikum Köln, Weißhausstraße 22 50939 Köln) basierenden Datenbank werden alle relevanten klinischen Daten als auch bildgebende Parameter jährlich erfasst (>2300 Variablen). Die genetische Testung erfolgte mittels Sanger- und Fluidigm-basierter Sequenzierung<sup>73</sup>. Die Erfassung der Lebensqualität erfolgte mittels des Gesundheitsfragebogen SF-12, bestehend aus 12 Fragen, die verschiedene Aspekte der körperlichen und psychischen Gesundheit abbilden<sup>74</sup>. Die Datenerhebung in dieser Kohorte wurde von der lokalen Ethikkommission (Ethikvotum 12-240) der Universitätsklinik Köln genehmigt, und alle Studienteilnehmer/-teilnehmerinnen haben ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Die Studie wurde auf *clinicaltrials.gov* registriert (NCT02497521). Die Kohortenstudie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und den Richtlinien für gute klinische Praxis der International Conference on Harmonization durchgeführt. Zu den Einschlusskriterien für die hier beschriebene Subpopulation gehörten ein Alter  $\geq 18$  Jahre, die Diagnose ADPKD, der typische Nierenphänotyp der ADPKD (positive Familienanamnese und Nachweis von Nierenzysten oder bereits diagnostizierte Erkrankung durch den behandelnden Arzt/Ärztin), sowie die Vorstellung an einem Einschluss-Zentrum zur Evaluation einer Tolvaptan-Therapie oder mit bereits gestarteter Tolvaptan-Therapie.

##### **3.1.1. Kardiale Manifestationen**

In dieser Subpopulation der retrospektiven Kohortenstudie wurden klinische Daten von 141 erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) ADPKD-Patienten/Patientinnen, die von Dezember 2015 bis Mai 2017 in die AD(H)PKD-Studie aufgenommen wurden. Als Kontrollkohorte dienten 63 gesunde Probanden/Probandinnen, welche sich im Rahmen einer möglichen Nierenlebenspende einer transthorakalen Echokardiographie am Universitätsklinikum Köln unterzogen.

### 3.1.2. Hepatische Manifestation

In dieser Subpopulation der retrospektiven Kohortenstudie wurden radiologisch und klinische Daten von 880 erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) ADPKD-Patienten/Patientinnen, die von Dezember 2015 bis Oktober 2022 in die AD(H)PKD-Studie aufgenommen wurden.

## 3.2. Methoden

### 3.2.1. Magnetresonanztomographie

Die im Rahmen dieser Arbeit analysierten MRT-Untersuchungen wurden in der Radiologie des Universitätsklinikums auf einem klinischen 1,5-T-System durchgeführt (Ingenia, Philips Healthcare, Best, Niederlande), das mit einer Standard-Körpermatrixspule und einer eingebauten Wirbelsäulenmatrixspule für den Signalempfang ausgestattet war. Die Teilnehmer/Teilnehmerinnen und die gesunden Kontrollen lagen in Rückenlage mit dem Kopf voran auf dem Tisch. Das akquirierte klinische MR-Protokoll enthielt eine axiale T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE) und eine axiale Gradienten-Echo-Spin-Echo (GraSE) T2-Mapping-Sequenz, die beide Nieren abdeckte und die Atembewegung durch Triggerung kompensierte. Um eine T2-Karte zu erhalten, wurden Multiechodaten erfasst gefolgt von einer pixelweisen Anpassung eines Exponentialmodells an die Größe des Signals als Funktion der Echolaufzeit. Methoden der Maximum-Likelihood-Schätzung werden innerhalb des Anpassungsverfahrens verwendet, um die Genauigkeit und Präzision der Relaxationszeiten zu verbessern<sup>75</sup>.

### 3.2.2. Segmentierung der Leber

Die manuelle Segmentierung erfolgte mittels des Open-Source-Programmes 3D Slicer<sup>76</sup>. Hierzu wurden die aus der Klinikinternen-Software IMPAXX exportierten und anonymisierten DICOM Dateien in 3D Slicer importiert. Für die manuelle Segmentierung der Leber wurde die T2 SPIR (engl. *Spectral Presaturation with Inversion Recovery*, Fett-Unterdrückung) Sequenz verwendet. Die Segmentierung in 3D Slicer erfolgte mittels des integrierten Segment Editors. Hierzu wurde zunächst das gewünschte Organ (Leber oder Milz) ausgewählt und markiert. Anschließend erfolgte derselbe Arbeitsschritt erneut für den äußeren um das Organ befindlichen Bereich. Mittels der Option „Growth from seeds“ war eine Segmentierung des jeweiligen Organs möglich. Diese wurde in jeder Schicht durch eine Feinzeichnung ergänzt und einzeln gespeichert.

### 3.2.3. Zystenfraktion und T2-Mapping

Die Zystenfraktion ist definiert als der prozentuale Anteil des Zystenvolumens (engl. *Cyst volume*, CV) der Leber im Verhältnis zu ihrem Gesamtvolumen (engl. *Total liver volume*, TLV) und wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Zystenfraktion (\%)} = \frac{CV(ml)}{\text{totales Lebervolumen (TLV)}(ml)} \times 100$$

Der Anteil der Leberzysten wurde auf T2-Maps mit dem Open-Source CMRSegTool-plugin<sup>77</sup> für OsiriX (OsiriX 8.2; PixmeoSarl, Bern, Schweiz)<sup>78</sup> markiert. Nach der manuellen Segmentierung der Organgrenze der Leber mittels 3D Slicer auf jeder Schicht der T2-Map wurde eine halbautomatische dreidimensionale Volumetrie der Leber mit anschließender Zystenextraktion aus dem resultierenden Lebervolumen durchgeführt. Neben der Bestimmung der Zystenfraktion wurde das Plugin auch verwendet, um T2-Relaxationszeiten der Leber aus der T2-Map zu berechnen, einschließlich des gesunden Leberparenchyms, sowie potenzieller hyperintensiven und hämorrhagischen hypointensen Leberzysten. Zur Bewertung der T2-Relaxationszeiten des restlichen, nicht zystischen Leberparenchyms (Parenchym-T2) wurde eine einzelne kreisförmige Region von Interesse (engl. *Region of interest* ROI;  $\approx 0,1 \text{ cm}^2$ ) manuell auf T2-Karten innerhalb des Restparenchyms ohne sichtbare Zysten auf 3 repräsentativen Schichten des oberen, mittleren und unteren Teils der Leber markiert. Die mittleren T2-Relaxationszeiten dieser 3 ROIs wurden gemittelt, um Parenchym-T2 zu erhalten.

### **3.2.4. Echokardiographisches Untersuchungsprotokoll und Ausrüstung**

Im Herzzentrum der Universitätsklinik Köln wurde bei allen Patienten/Patientinnen in der beschriebenen Kohorte (siehe Abschnitt 3.1.1) eine transthorakale Standardechokardiographie (TTE) in Linksseitenlage unter kontinuierlicher EKG-Aufzeichnung mit einem Philips IE33 oder eine GE Vivid e95 Ultraschallsystem durchgeführt. Die aufgezeichneten Bilder und Schleifen umfassten parasternale Ansichten mit langer und kurzer Achse, apikale Vier-, Zwei- und Drei-Kammer-Ansichten und subkostale Ansichten. Zweidimensionale Bilder, Doppler- und gepulste Gewebedoppler-Aufnahmen wurden in Übereinstimmung mit den Echokardiographie-Richtlinien der Europäischen und der Amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie<sup>79,80</sup> aufgenommen und interpretiert. Die echokardiographischen Aufnahmen wurden in den echokardiographischen Laboren der Universitätsklinik unter ständiger Aufsicht eines von der Europäischen Gesellschaft für Kardiovaskuläre Bildgebung zertifizierten Kardiologen angefertigt. Es wurden die im Abschnitt "Ergebnisse" aufgeführten Standardparameter eigenhändig ermittelt. Die wissenschaftliche Auswertung und Analyse der Bilder sowie Nachmessungen wurden von mir unter Supervision eines zertifizierten Kardiologen durchgeführt.

### **3.2.5. Statistische Analysen**

Die Ausgangsdaten der Patienten/Patientinnen werden als Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (STABW) für normale Verteilungen und als Median für schiefe Verteilungen angegeben. Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalität geprüft. Die *p*-Werte für statistische Unterschiede wurden mit dem gepaarten Student's *t*-Test für normalverteilte Daten und dem Wilcoxon Signed-Rank-Test berechnet. Echokardiographische Parameter wurden auf ihre Verteilung in verschiedenen Patienten/Patientinnengruppen (z. B. Alter, Mayo-Klasse) untersucht. Um den gerichteten Zusammenhang zwischen einer

abhängigen und mehreren unabhängigen Variablen zu untersuchen und Prädiktoren zu identifizieren, wurden univariate und multiple lineare Regressionsanalysen aufgestellt. Ein  $p$ -Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Teil I Hepatische Manifestationen der ADPKD

#### 4.1.1. Studienpopulation

Zum Zeitpunkt der Definition der Studienkohorte umfasste die AD(H)PKD-Studie am Kölner Standort 880 (411 Männer und 469 Frauen) ADPKD-Patienten/Patientinnen (Stand 10/2022) (in folgenden als Gesamtkohorte bezeichnet), von denen sich 200 einer magnetresonanztomografischen Untersuchung (MRT) im Universitätsklinikum Köln unterzogen hatten. Nach Ausschluss von MRT-Untersuchungen mit schlechter Bildqualität und nicht vollständig abgebildeten Organen ergab sich eine Gesamtzahl von 65 MRTs bei 55 Patienten/Patientinnen (im Folgenden als Subkohorte bezeichnet) (Tabelle 1).

*Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Gesamt und Subkohorte.  
eGFR = estimated glomerular filtration rate, MW = Mittelwert, STABW = Standardabweichung.*

<b>Parameter</b>	<b>Gesamtkohorte</b>	<b>Subkohorte</b>
Anzahl, n	880	55
Alter (Jahren), MW ± STABW	44,01 ± 12,48	44,25 ± 12,16
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ), MW ± STABW	67,93 ± 31,16	66,51 ± 25,18
TKV (ml), MW ± STABW	1899,52 ± 1667,16	1632,41 ± 1001,76
Ohne Baseline MRT, n	73	-
Mayo Klassifikation, n	807	55
1A	25	-
1B	191	18
1C	276	21
1D	215	12
1E	100	4
2	-	-
CKD Stadium, n	880	55
1 eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	242	13
2 eGFR 60-89 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	238	16
3 eGFR 30-59 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	153	23
4 eGFR 15-29 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	70	2
5 eGFR <15 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	16	1

Das Durchschnittsalter der Gesamtkohorte betrug 44,01 ± 12,48 Jahre (Altersbereich 18-76 Jahren) und 44,25 ± 12,16 Jahre (Altersbereich 18-73 Jahren) in der Subkohorte. 12 Patienten/Patientinnen waren zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung unter Tolvaptan Therapie, wohingegen 43 Patienten/Patientinnen keine Tolvaptan-Therapie erhielten. Ein Follow-Up erfolgte über maximal 3 Jahre.

### 4.1.2. Deskriptive Untersuchung hepatischer Manifestationen im Rahmen des ADPKD Registers

Initial wurde die Prävalenz hepatischer Zysten in der Gesamtkohorte untersucht (Abbildung 2).

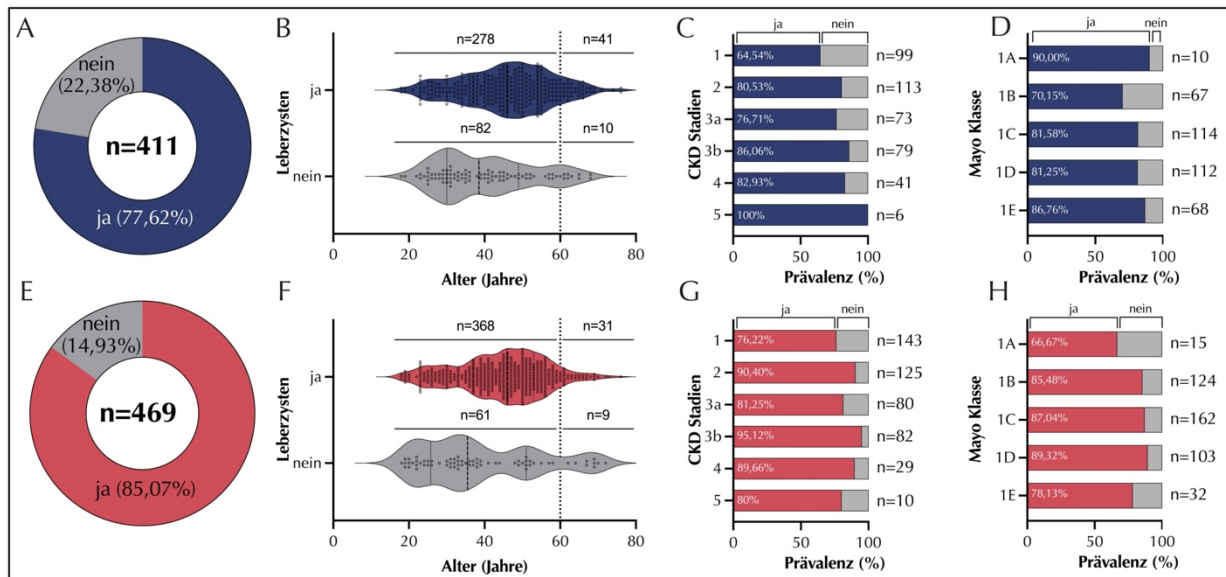


Abbildung 2: Prävalenz der Leberzysten in den Gesamtkohorte.

Diese wurde getrennt nach Geschlechtern (Männer A-D, Frauen E-H) untersucht. Prozentualer Anteil der Leberzysten (A,E), Altersverteilung (B,F, Median als gestrichelte Linie, 25% und 75% Quartil jeweils als gepunktete Linie im Violinplot) sowie Aufteilung je nach CKD-Stadien (C,G) und Mayo Klassen (D, H). Der Median in B und F ist im jeweiligen Violinplot als gestrichelte Linie, die 25. Perzentile bzw. 75. Perzentile als gepunktete Linien dargestellt.

Die Gesamtprävalenz belief sich auf 81,71 % (n=719), wobei bei 77,62% der männlichen sowie 85,07% weiblichen ADPKD-Patienten/Patientinnen hepatische Zysten detektiert wurden (Abbildung 2A und E). Bei der Untersuchung der Altersstruktur zeigte sich im Mittel ein tendenziell höheres Alter bei ADPKD-Patienten/Patientinnen beider Geschlechter mit vorhandenen Leberzysten (Abbildung 2B und F), wobei die Männer mit  $45,84 \pm 12,07$  Jahren im Mittel ein etwas höheres Alter aufweisen als die Frauen mit  $44,33 \pm 11,76$  Jahren.

Des Weiteren wurde die Prävalenz der Leberzysten nach Nierenfunktion unterteilt nach CKD-Stadien (Abbildung 2D und H) und Schwere der Nierenbeteiligung anhand der Mayo-Klassifikation untersucht (Abbildung 2D und H). Bis auf die Gruppe der CKD 1 Männer, also ADPKD-Patienten mit einer (noch) erhaltenen Nierenfunktion, zeigte sich in jedem CKD-Stadium eine Prävalenz an vorhandenen Leberzysten von über 75%. Hinsichtlich der Mayo Klassifikation, welche bei der Prädiktion der Krankheitsprogression entscheidend ist<sup>67</sup>, zeigte sich in beide Gruppen kein klarer Unterschied.

Teilt man die Prävalenz der Leberzysten nach Altersgruppen auf, so zeigt sich in der männlichen Studienpopulation ein Trend zu einem prozentual erhöhten Anteil an Probanden mit Leberzysten mit steigendem Alter (Abbildung 3A). Dieser Trend ist hingegen bei weiblichen Probandinnen nur bis zur Altersgruppe von 40-49 Jahren erkennbar (Abbildung 3B) und fällt in höheren Altersklassen ab.

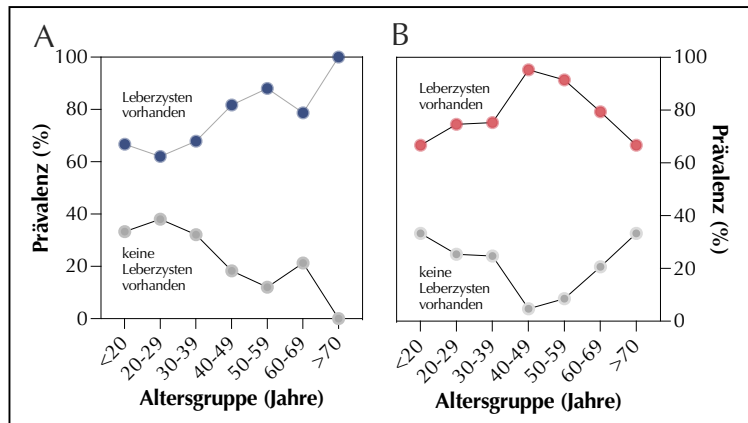


Abbildung 3: Prävalenz vorhandener Leberzysten je nach Altersgruppe. Dargestellt sind männlichen (A) und weiblichen ADPKD-Patienten/Patientinnen.

Im Folgenden wurde mittels Chi-Quadrat Test ( $\chi^2$ ) untersucht, ob die beobachteten Häufigkeiten der Leberzysten in den jeweiligen Geschlechtern signifikant ist (Tabelle 2). Dies war mit einem  $p$ -Wert von 0.0044 in der Tat der Fall.

Tabelle 2: Chi Quadrat Test ( $\chi^2$ ) zur Analyse der Häufigkeitsverteilung der Leberzysten. Verglichen wurde hier das Merkmal Geschlecht (männlich vs. weiblich).

X <sup>2</sup> Test	
<b>X<sup>2</sup>, Freiheitsgrade</b>	8,114, 1
<b>z</b>	2,848
<b>p Wert</b>	0,0044
<b>Zusammenfassung p Wert</b>	**

Eine genetische Untersuchung der Mutationen für die ADPKD relevanten Gene war in 90 Fällen (44 Männer und 46 Frauen) verfügbar (Abbildung 4).

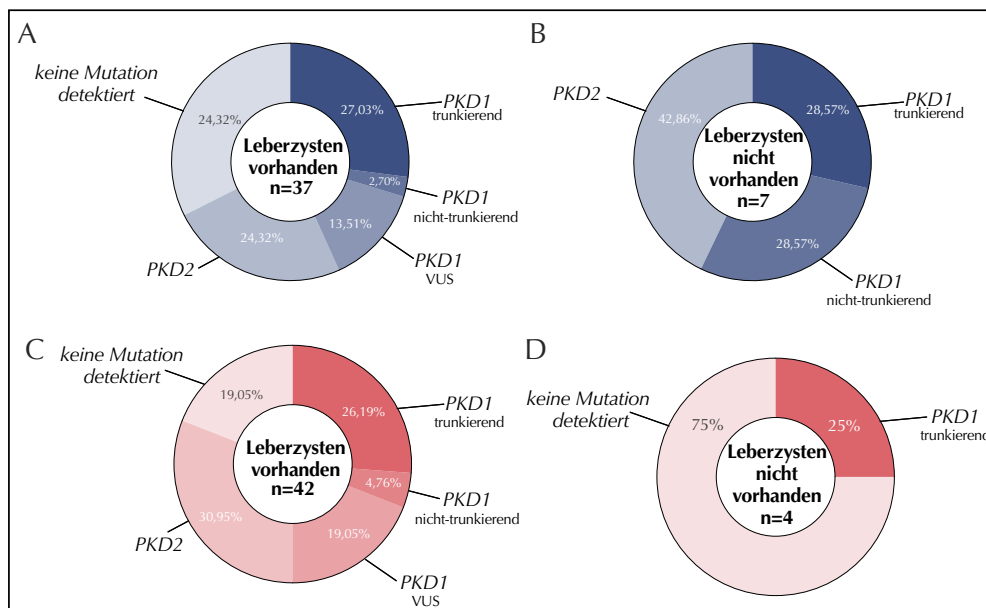


Abbildung 4: Verteilung Mutationen in ADPKD relevanten Genen. Die Untersuchung wurde für Männer (A,B) und Frauen (C,D) mit (A,C) und ohne (B,D) Leberzysten durchgeführt. PKD1 = kodierend für Polycystin-1, PKD2 = kodierend für Polycystin-2, VUS = variant of unknown significance.

Bei männlichen ADPKD-Patienten mit Leberzysten waren in 43,24 % (davon als größter Anteil 27,03 % trunkierend) eine Mutation des *PKD1* Gens vorhanden, während dieser Anteil bei Patienten ohne Leberzysten mit 57,14 % noch höher war. Im Falle von Patienten ohne Leberzysten lag der Anteil von trunkierenden und nicht trunkierenden Mutationen gleichermaßen bei 28,57%. In 24,32% der Fälle mit Leberzysten wurde eine Mutation des *PKD2*-Gens detektiert, wohingegen der Anteil bei Patienten ohne Leberzysten mit 42,86% höher lag. Bei weiblichen ADPKD-Patientinnen entfielen exakt 50% der Fälle auf eine Mutation im *PKD1*-Gen, wobei der Großteil der detektierten Mutationen mit 26,19% trunkierend war. In 30,95% der Fälle wurde eine Mutation des *PKD2*-Gens detektiert. Bei weiblichen ADPKD-Patientinnen ohne Leberzysten konnte in der Mehrheit der Fälle (75%) keine Mutation detektiert werden. Die restlichen 25% zeigten eine trunkierende *PKD1*-Genmutation. Die vorliegenden Daten lassen keine Assoziation zwischen dem Genotyp und dem Vorliegen von Leberzysten erkennen. Da allerdings in einer großen Anzahl der Fälle keine Mutation nachgewiesen werden konnte, wurde eine statistische Analyse nicht durchgeführt und die Daten lediglich deskriptiv beschrieben.

Des Weiteren wurde der Einfluss vom Vorhandensein von Leberzysten auf die Leberenzyme Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und  $\gamma$ -GT (Gamma-Glutamyltransferase) untersucht (Abbildung 5).

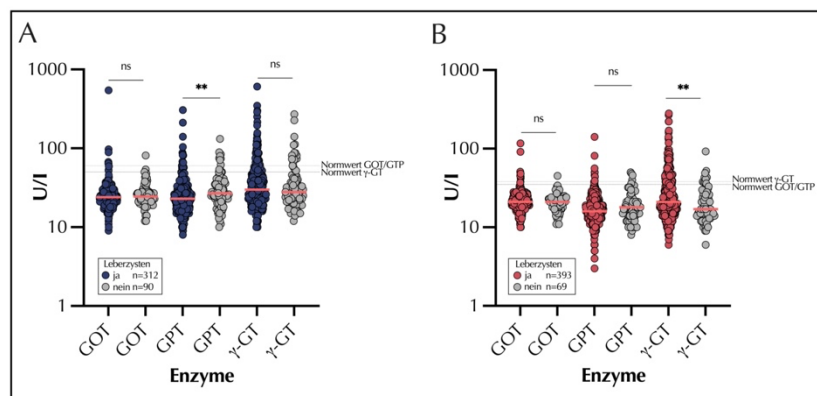


Abbildung 5: Untersuchung verschiedener Leberenzyme bei ADPKD.

Hierzu wurden männliche (A) und weibliche (B) ADPKD-Patienten/Patientinnen mit (blau/rot) und ohne (grau) Leberzysten untersucht. Als Normwerte (jeweils als gestrichelte Linie eingezeichnet) für GOT und GPT wurde <35 U/l für Frauen und <50 U/l für Männer verwendet, für  $\gamma$ -GT <40 U/l für Frauen und <60 U/l für Männer. GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase und  $\gamma$ -GT = Gamma-Glutamyltransferase.

Es zeigte sich ein signifikant erniedrigter GPT-Wert bei männlichen ADPKD-Patienten beim Vorhandensein von Leberzysten (Abbildung 5A). Bei weiblichen ADPKD-Patientinnen mit Leberzysten konnte eine signifikant erhöhter  $\gamma$ -GT-Wert festgestellt werden. Um einen Einfluss des Patienten/Patientinnen-Alters auf die Leber-Enzyme zu untersuchen, wurden die gemessenen Enzymkonzentrationen nach Patienten/Patientinnenalter und Vorhandensein von Leberzysten aufgetragen (Abbildung 6).



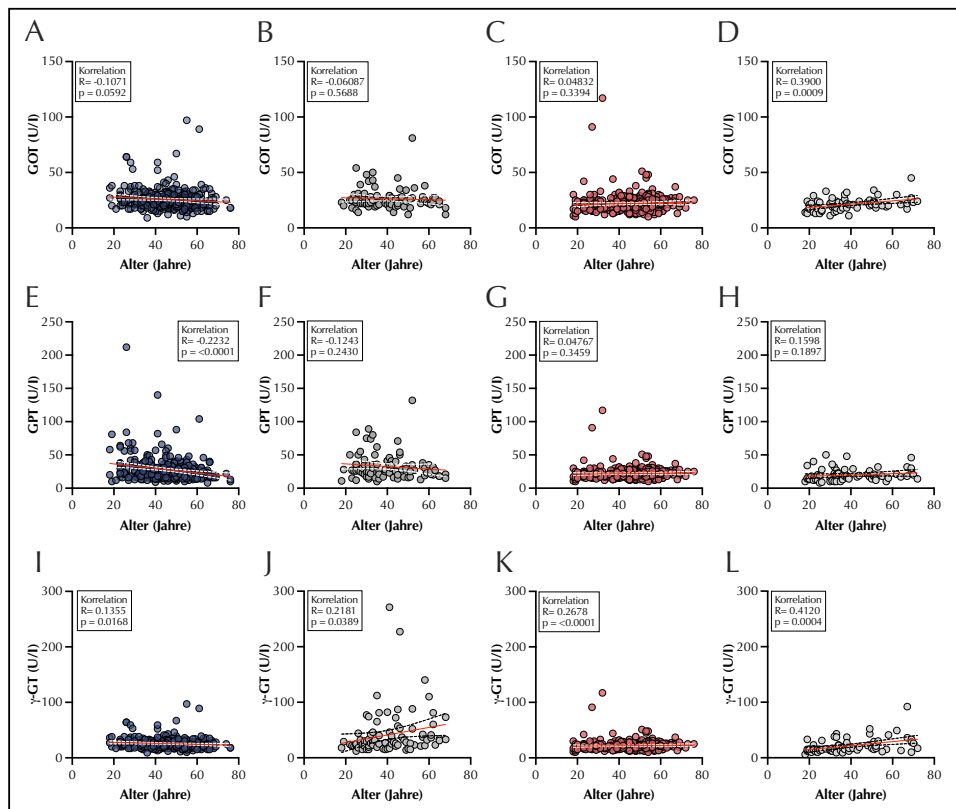


Abbildung 6 Korrelation des Alters mit verschiedenen Leberenzymkonzentrationen. Dargestellt sind Pearson Korrelation für ADPKD-Patienten/Patientinnen mit (A,C,E,G,I,K) und ohne (B,D,F,H,J,L) Leberzysten. Die Analysen wurden jeweils für männliche (blau, A,B,E,F,I,J) und weibliche (rot, C,D,G,H,K,L) ADPKD-Patienten/Patientinnen durchgeführt. R = Pearson R, p = p-Wert. GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (A-D), GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase (E-H) und  $\gamma$ -GT = Gamma-Glutamyltransferase (I-L).

Bei männlichen ADPKD-Patienten mit Leberzysten zeigte sich eine signifikante Korrelation für GPT ( $p = <0,0001$ ) sowie für  $\gamma$ -GT ( $p = 0,0168$ ) und das Alter der Patienten. Interessanterweise zeigte sich eine signifikante positive Korrelation für  $\gamma$ -GT ( $p = <0,0001$ ) bei männlichen ADPKD-Patienten ohne Leberzysten. Bei weiblichen ADPKD-Patientinnen korrelierte die  $\gamma$ -GT gleichermaßen positiv mit dem Alter bei Patientinnen mit ( $p = <0,0001$ ) und ohne ( $p = 0.004$ ) Leberzysten. Zusätzlich ließ sich eine positive Korrelation der GOT ( $p = 0.0009$ ) mit dem Alter auch bei Patientinnen ohne Leberzysten nachweisen. Um einen möglichen Einfluss von Alter und dem Vorliegen von Leberzysten auf die Enzymkonzentration zu untersuchen und zu differenzieren, wurden im Folgenden multiple lineare Regressionen durchgeführt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Multiple lineare Regressionsmodelle zur Vorhersage der Leberenzymkonzentrationen bei männliche ADPKD Patienten

Als unabhängige Variablen dienten Alter und das Vorliegen von Leberzysten. GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase,  $\gamma$ -GT = Gamma-Glutamyltransferas, KI = Konfidenzintervall, SF = Standardfehler

Model I: GOT ~ Alter + Leberzysten						
Adjustiertes R <sup>2</sup> : 0,02911						
Variable	Estimate	SF	95% KI	t	p Wert	p Wert Zusammenfassung
Alter	-0,03143	0,1130	-0,2536 - 0,1907	0,2782	0,7810	ns
Leberzysten, vorhanden	1,196	3,369	-5,426 - 7,818	0,3550	0,7228	ns
Model II: GPT ~ Alter + Leberzysten						
Adjustiertes R <sup>2</sup> : 0,02166						
Variable	Estimate	SF	95% KI	t	p Wert	p Wert Zusammenfassung
Alter	-0,2793	0,09406	-0,4642 to -0,09440	2,970	0,0032	**
Leberzysten, vorhanden	-2,424	2,804	-7,936 to 3,088	0,8646	0,3878	ns
Model III: GGT ~ Alter + Leberzysten						
Adjustiertes R <sup>2</sup> : 0,01818						
Variable	Estimate	SF	95% KI	t	p Wert	p Wert Zusammenfassung
Alter	0,6036	0,1985	0,2133 to 0,9939	3,040	0,0025	**
Leberzysten, vorhanden	-0,8191	5,918	-12,45 to 10,82	0,1384	0,8900	ns

Die oben genannten Modelle (Tabelle 3) untersuchen die Beziehung zwischen verschiedenen untersuchten Leberenzymen (GOT, GPT, GGT) und dem Alter sowie dem Vorliegen von Leberzysten bei männlichen ADPKD-Patienten. Das Modell I zeigt, dass Alter und Leberzysten keine signifikante Beziehung zur Konzentration der GOT haben. Hingegen deutet Modell II darauf hin, dass Alter eine signifikante Beziehung zur Konzentration der GPT hat, während Leberzysten keine signifikante Beziehung aufweisen. Dies ist ebenfalls für die Konzentration der GGT der Fall, da hier auch das Alter eine signifikante Beziehung aufweist, während sich für Leberzysten keine signifikante Beziehung nachweisen lässt. Insgesamt zeigen diese Modelle, dass Alter eine wichtige Rolle in der Beziehung zu diesen biochemischen Markern spielt, während das Vorliegen von Leberzysten keine signifikante Rolle spielt. Analog wurden diese multiple lineare Regressionsmodelle für weibliche ADPKD-Patientinnen berechnet (Tabelle 4).

Tabelle 4: Multiple lineare Regressionsmodelle zur Vorhersage der Leberenzymkonzentrationen bei weibliche ADPKD Patientinnen.

Als unabhängige Variablen dienten Alter und das Vorliegen von Leberzysten. GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase,  $\gamma$ -GT = Gamma-Glutamyltransferas, KI = Konfidenzintervall, SF = Standardfehler

Model IV: GOT ~ Alter + Leberzysten						
Adjustiertes R <sup>2</sup> : 0,005447						
Variable	Estimate	SF	95% KI	t	p Wert	p Wert Zusammenfassung
Alter	0,05953	0,02927	0,002022 to 0,1170	2,034	0,0425	*
Leberzysten, vorhanden	0,3314	1,029	-1.690 to 2.353	0,3222	0,7474	ns
Model V: GPT ~ Alter + Leberzysten						
Adjustiertes R <sup>2</sup> :0,004863						
Variable	Estimate	SF	95% KI	t	p Wert	p Wert Zusammenfassung
Alter	0,05316	0,03716	-0.01987 to 0.1262	1,430	0,1533	ns
Leberzysten, vorhanden	-2,189	1,306	-4.755 to 0.3776	1,676	0,0944	ns
Model VI: GGT ~ Alter + Leberzysten						
Adjustiertes R <sup>2</sup> : 0,07901						
Variable	Estimate	SF	95% KI	t	p Wert	p Wert Zusammenfassung
Alter	0,6549	0,1112	0.4364 to 0.8733	5,891	<0.0001	****
Leberzysten, vorhanden	6,801	3,907	-0.8765 to 14.48	1,741	0,0824	ns

Die in Tabelle 4 vorgelegten Modelle, die die Beziehung zwischen den untersuchten Leberenzymen (GOT, GPT, GGT) und dem Alter sowie dem Vorliegen von Leberzysten bei weiblichen ADPKD-Patientinnen untersuchen, zeigen, dass Alter im Vergleich zu männlichen ADPKD-Patienten eine geringere Rolle in der Beziehung zu den Markern spielt. Der geringere adjustierte R -Wert dieser Modelle deutet darauf hin, dass Alter eine geringere Erklärungskraft für die Variabilität der Leberenzyme hat im Vergleich zu den Modellen I-III bei männlichen ADPKD-Patienten. Im Modell VI hat Alter eine geringe signifikante Beziehung zu GOT, jedoch ist das Vorliegen von Leberzysten nicht signifikant. Auch in Modell V zeigen Alter und Leberzysten keine signifikante Beziehung zu GPT. Lediglich in Modell III hat Alter eine signifikante Beziehung zu GGT und das Vorliegen von Leberzysten ist nicht signifikant. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei weiblichen ADPKD-Patientinnen Alter eine geringere Rolle in der Beziehung zu den Leberenzymen spielt und das Vorliegen von Leberzysten keine signifikante Rolle in der Beziehung spielt.

Um den Einfluss von Alter, Geschlecht und Leberenzymen auf das Vorhandensein von Leberzysten weitergehend zu untersuchen, wurde im Folgenden eine logistische Regression durchgeführt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Logistische Regression zur Prädiktion des Vorhandenseins von Leberzysten.  
 GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase,  $\gamma$ -GT = Gamma-Glutamyltransferas, KI = Konfidenzintervall, SF = Standardfehler und ROC = receiver operating characteristic.

Modell: Leberzysten ~ Alter + GOT + GPT + GGT + Geschlecht				
Fläche (Area under the ROC curve)		0,6710		
Standardfehler		0,02529		
95% Konfidenzintervall		0,6215 - 0,7206		
p Wert		<0,0001		
Parameterschätzungen	Variable	Estimate	SF	95% KI
$\beta_1$	Alter	0,02987	0,007657	0,01498 - 0,04503
$\beta_2$	GOT	0,03233	0,01626	0,004020 - 0,06587
$\beta_3$	GPT	-0,02492	0,009132	-0,04350 - -0,007868
$\beta_4$	GGT	0,002972	0,003173	-0,002406 - 0,01003
$\beta_5$	Geschlecht, weiblich	0,4210	0,1959	0,03756 - 0,8065
Odds ratios	Variable	Estimate	95% KI	
$\beta_1$	Alter	1,030	1,015 - 1,046	
$\beta_2$	GOT	1,033	1,004 - 1,068	
$\beta_3$	GPT	0,9754	0,9574 - 0,9922	
$\beta_4$	GGT	1,003	0,9976 - 1,010	
$\beta_5$	Geschlecht, weiblich	1,524	1,038 - 2,240	

Die Analyse zeigt, dass das Modell insgesamt eine gute Vorhersageleistung aufweist, die durch den Wert der Fläche unter der ROC-Kurve (AUC, engl. *area under curve*) von 0,67 und einem p-Wert von <0,0001 unterstützt wird, was auf eine statistische Signifikanz der Ergebnisse hindeutet. Die Ergebnisse der logistischen Regression zeigen, dass Alter, GOT, GPT und Geschlecht signifikante Prädiktoren für die Entwicklung von Leberzysten sind. Das Odds Ratio für Alter beträgt 1,03 und zeigt, dass für jedes zusätzliche Lebensjahr die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Leberzysten um 3% steigen. Das Odds Ratio für GOT beträgt ebenfalls 1,03, d.h. für jeden Anstieg um 1 U/l GOT steigt die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Leberzysten um 3%. Das Odds Ratio für GPT beträgt 0,98, was bedeutet, dass für jede Erhöhung um 1 U/l GPT die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Leberzysten um 2% sinken. Das Odds Ratio für GGT beträgt 1,00, und eine Änderung der GGT hat somit keinen Einfluss für die Entwicklung von Leberzysten. Das Odds Ratio für das Geschlecht beträgt 1,52, was bedeutet, dass weibliche ADPKD-Patientinnen eine um 52% höhere Wahrscheinlichkeit haben, Leberzysten zu entwickeln, als männliche ADPKD-Patienten. Des Weiteren wurde eine Korrelation der untersuchten Leberenzyme mit der Nierenfunktion durchgeführt (Abbildung 7).

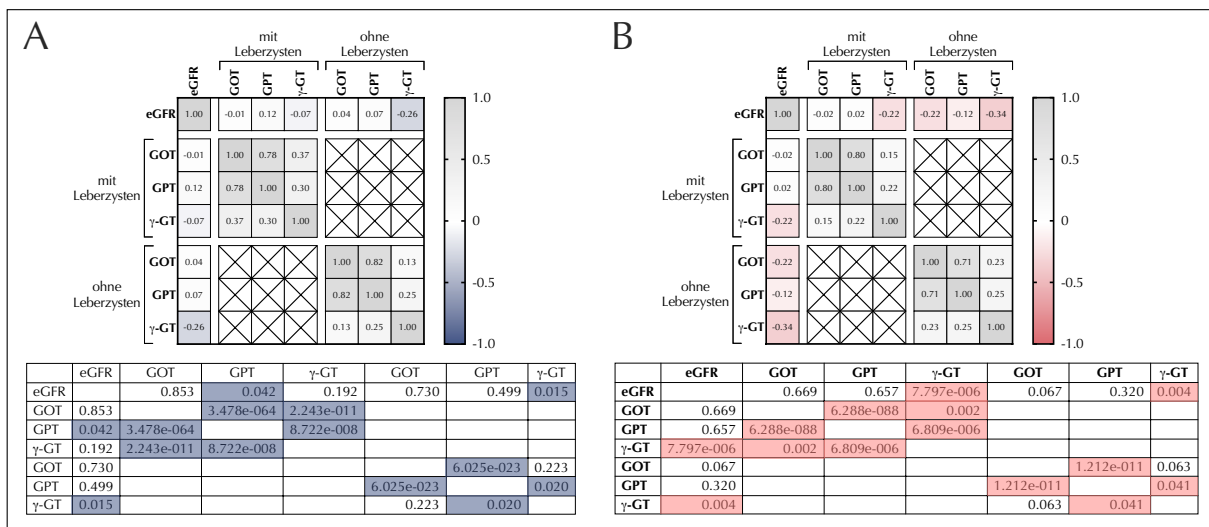


Abbildung 7: Korrelation der Nierenfunktion mit verschiedenen Leberenzymen. Dargestellt ist jeweils eine Korrelationsmatrix für männliche (A) und weibliche (B) ADPKD-Patienten/Patientinnen. Der R Wert der durchgeführten Pearson-Korrelationen (von 1 bis -1) ist als Zahl im jeweiligen Kästchen dargestellt. In der jeweiligen Tabelle unterhalb der Korrelationsmatrix finden sich die korrespondierenden p-Werte. Signifikante Werte ( $p < 0.05$ ) wurden in blau (A) bzw. rot (B) gekennzeichnet. GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase und  $\gamma$ -GT = Gamma-Glutamyltransferase.

In männlichen ADPKD-Patienten mit vorhandenen Leberzysten korrelierte die Nierenfunktion negativ mit der gemessenen Menge an GPT ( $p = 0.042$ ) (Abbildung 7A). Waren hingegen keine Leberzysten nachweisbar, korrelierte lediglich die Menge an gemessener  $\gamma$ -GT signifikant ( $p = 0.015$ ). Interessanterweise fanden sich zudem signifikant positive Korrelationen aller gemessenen Leberenzyme bei ADPKD-Patienten mit vorhandenen Leberzysten und bei GOT und GPT auch falls keine Leberzysten vorhanden waren. Bei weiblichen ADPKD-Patientinnen mit Leberzysten fand sich eine signifikant negative Korrelation ( $R = -0.22$ ,  $p = 7.797 \cdot 10^{-6}$ ) zwischen der Nierenfunktion und der  $\gamma$ -GT (Abbildung 7B). Im Falle von ADPKD-Patientinnen ohne Leberzysten korrelierten alle drei untersuchten Leberenzyme negativ mit der Nierenfunktion, wobei nur die Korrelation der Menge an gemessener  $\gamma$ -GT signifikant war ( $p = 0.004$ ). Die Korrelation der Leberenzyme untereinander war identisch mit dem Ergebnis des männlichen ADPKD-Patienten.

Des Weiteren wurde der Einfluss von vorhandenen Leberzysten auf die Lebensqualität von ADPKD-Patienten/Patientinnen mittels des SF-12 Fragebogens untersucht<sup>74</sup>. Die Ergebnisse auf körperliche und psychische Lebensqualität findet sich in Abbildung 8.

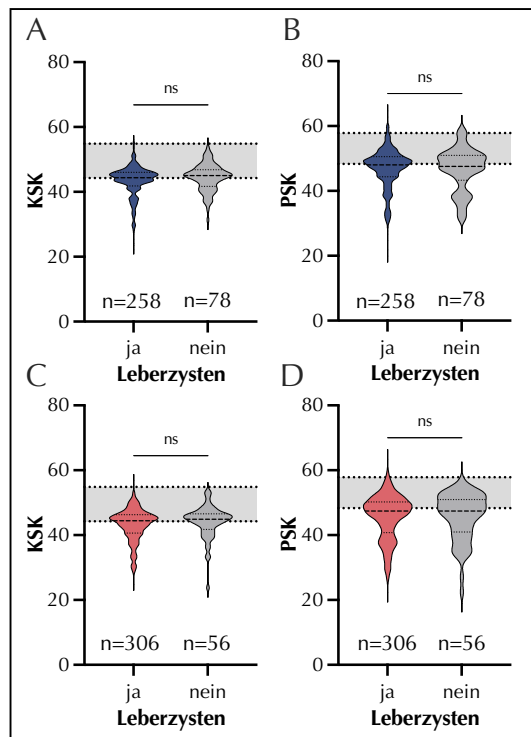


Abbildung 8: Lebensqualität von ADPKD-Patienten aufgeteilt nach Geschlechtern. Die Lebensqualität wurde mittels SF-12 Fragebogen ermittelt und als körperliche (A und C) und psychische (B und D) Summenskala zusammengefasst. Der grauschraffierte Bereich zeigt die jeweiligen Skalenwerte der deutschen Normstichprobe an. Der Median ist im jeweiligen Violinplot als gestrichelte Linie, die 25. Perzentile bzw. 75. Perzentile als gepunktete Linien dargestellt. KSK = körperlicher Summenskala, PSK = Psychische Summenskala

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Lebensqualität zwischen ADPKD-Patienten/Patientinnen mit und ohne Leberzysten beider Geschlechter. Dies gilt sowohl für die körperliche als auch für die psychische Lebensqualität. Des Weiteren wurde der Einfluss der Nierenfunktion auf die körperliche und psychische Lebensqualität untersucht (Abbildung 9).

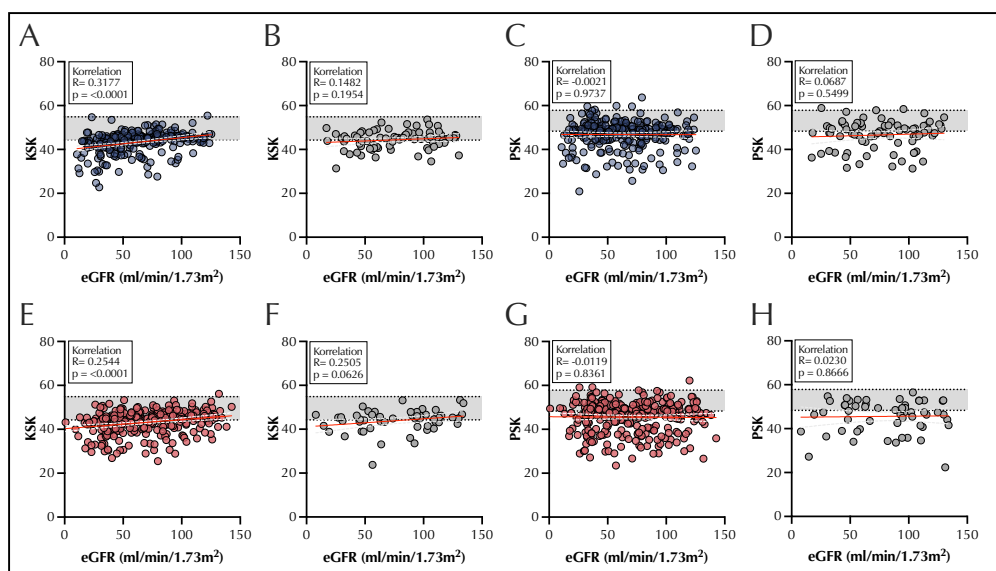


Abbildung 9: Lebensqualität in Abhängigkeit der Nierenfunktion. Die Lebensqualität wurde mittels SF-12 Fragebogen ermittelt und als körperliche (A,B, E,F) und psychische (C,D, G, H) Summenskala zusammengefasst. Untersucht wurden jeweils männliche (A-D) und weibliche (E-H) ADPKD-Patienten/Patientinnen mit (farblich, A,C, E, G) und ohne (grau, B,D,F,H) Leberzysten. Der grauschraffierte Bereich zeigt die jeweiligen Skalenwerte der deutschen Normstichprobe an. KSK = körperlicher Summenskala, PSK = Psychische Summenskala.

Bei der Untersuchung der Korrelation der körperlichen Lebensqualität mit der Nierenfunktion zeigte sich ein positiver Zusammenhang bei männlichen (Abbildung 9A) und weiblichen (Abbildung 9E) ADPKD-Patienten/Patientinnen mit vorhandenen Leberzysten. Im Falle der psychischen Lebensqualität war keine Korrelation nachweisbar.

Darüber hinaus wurde die Prävalenz von ADPKD-Patienten/Patientinnen unter Somatostatin Analoga untersucht. Von 880 ADPKD-Patienten/Patientinnen der Gesamtkohorte wurde in 52 Fällen (5,9% der Fälle) eine Polyzystische Lebererkrankung (PLD) diagnostiziert\*. Diese wurden zunächst im Bezug auf die Lebensqualität separat untersucht (Abbildung 10).

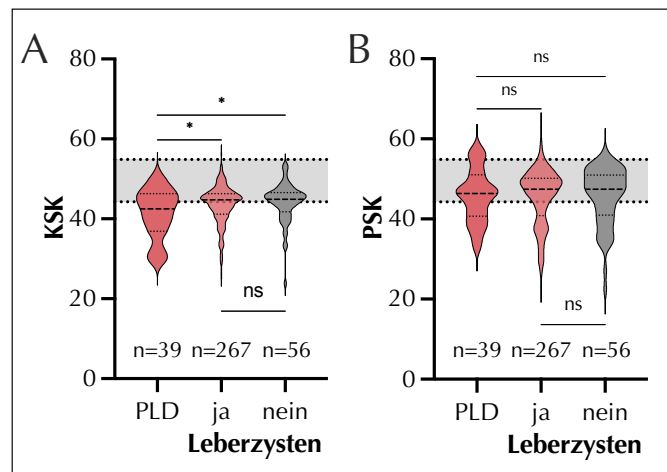


Abbildung 10 Lebensqualität von ADPKD-Patientinnen mit PLD.

Die Lebensqualität von ADPKD-Patientinnen mit PLD (polyzystische Lebererkrankung, engl. polycystic liver disease) wurde mittels SF-12 Fragebogen ermittelt und als körperliche (A) und psychische (B) Summenskala zusammengefasst. Eine Erfassung der Lebensqualität erfolgte in 39 von 52 Fällen. Zum Vergleich dienten hier ADPKD-Patientinnen ohne PLD, jedoch mit und ohne Leberzysten. Der grauschräffierte Bereich zeigt die jeweiligen Skalenergebnisse der deutschen Normstichprobe an. Der Median ist im jeweiligen Violinplot als gestrichelte Linie, die 25. Perzentile bzw. 75. Perzentile als gepunktete Linien dargestellt. KSK = körperlicher Summenskala, ns = nicht signifikant, PSK = Psychische Summenskala.

Bei der Analyse der Lebensqualität von ADPKD-Patientinnen mit diagnostizierter PLD konnte eine signifikant schlechtere körperliche Lebensqualität im Vergleich zu ADPKD-Patientinnen mit und ohne Leberzysten festgestellt werden (Abbildung 10A). Diese lag bei dieser speziellen Patientinnengruppe der im Median auch unterhalb des unteren Grenzwertes der deutschen Normstichprobe. Im Rahmen der psychischen Lebensqualität konnte ebenfalls eine im Mittel erniedrigte Lebensqualität im Vergleich zu ADPKD-Patientinnen mit und ohne Leberzysten festgestellt werden, diese war allerdings nicht statistisch signifikant (Abbildung 10B). Bei der Untersuchung der drei Gruppen befanden sich im Mittel alle drei im Bereich der deutschen Normstichprobe.

Bei der weiteren Untersuchung der ADPKD-Patientinnen mit diagnostizierter PLD wurden wiederum 7 weibliche Patientinnen identifiziert (13,46% der Patienten/Patientinnen mit PLD), welche eine Therapie mit Somatostatin-Analoga erhielten. Die Charakteristika dieser Patientinnen sind in Tabelle 6 beschrieben.

\*Die Patienten/Patientinnen erhielten die Diagnose polyzystischer Lebererkrankung (PLD), wenn diese im Arztbrief vermerkt war.

*Tabelle 6: Charakteristika von ADPKD-Patientinnen unter Somatostatinanaloga.  
eGFR = estimated glomerular filtration rate, htTKV = height-adjusted kidney volume, MW= Mittelwert, KSK = körperlicher Summenskala, PSK = Psychische Summenskala*

<b>ID</b>	<b>Geschlecht (m/w)</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>htTKV (ml/m)</b>	<b>Mayo-Klasse</b>	<b>Mutation</b>	<b>KSK</b>	<b>PSK</b>	<b>Medikation</b>
1	w	41	73,70	365,09	1B	PKD2	47,57	42,50	Octreotid -> Lanreotid + Tolvaptan
2	w	42	92,62	996,97	1D	PKD2	-	-	Octreotid -> Lanreotid
3	w	35	112,61	1021,18	1D	-	44,51	47,79	Lanreotid
4	w	45	101,46	325,00	1B	-	-	-	Octreotid
5	w	39	46,96	214,20	1A	-	-	-	Octreotid -> Lanreotid
6	w	40	95,00	-	-	-	33,37	51,04	Octreotid -> Lanreotid
7	w	30	94,93	539,08	1C	-	47,57	42,50	Lanreotid
<b>MW</b>		39	88,18	576,92	-	-	43,26	46,96	Lanreotid



### 4.1.3. Ergebnisse der Magnetresonanztomographie der Leber

Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 880 ADPKD-Patienten/Patientinnen im AD(H)PKD-Register eingeschlossen. Von diesen erhielten 200 eine Magnetresonanztomographie (MRT) durch die Radiologie der Universitätsklinik Köln von denen 65 mit Hilfe des Open-Source Programmes 3D Slicer für die Segmentierung der Leber genutzt wurden. Eine Übersicht des Studienverlaufs ist in Abbildung 11 dargestellt.

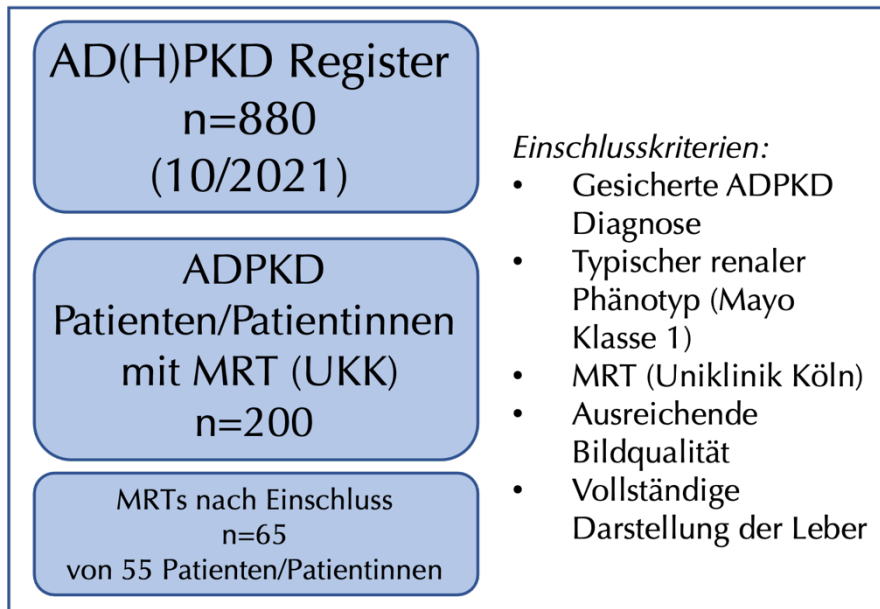


Abbildung 11: Übersicht der durchgeführten Studie als Studien-Fluss-Diagramm.

Abbildung 12 zeigt beispielhaft die dreidimensionale Segmentierung der Leber eines ADPKD-Patienten.

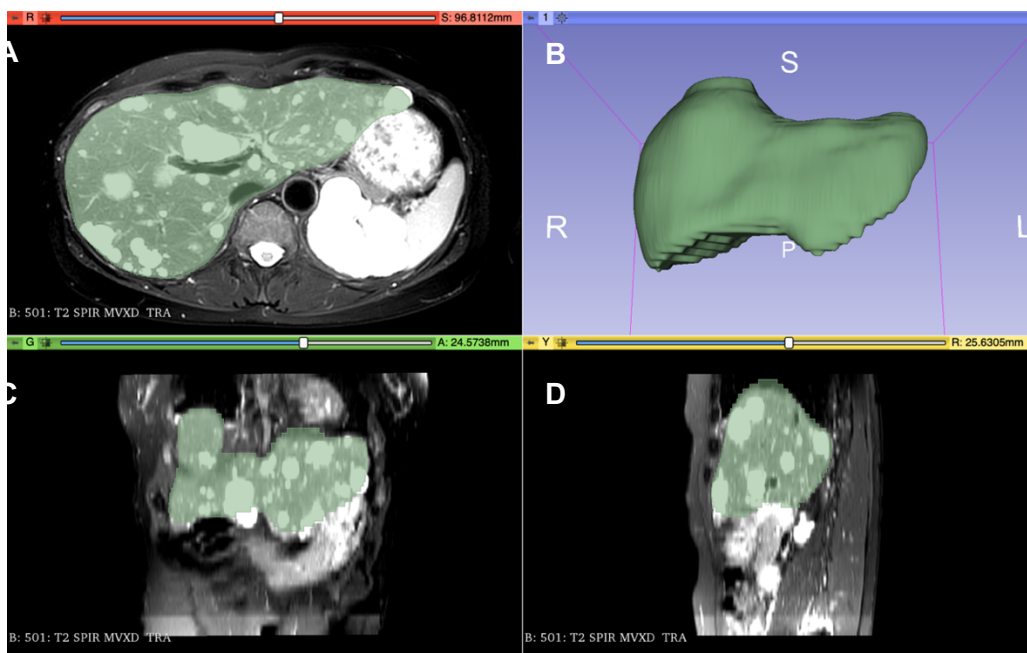


Abbildung 12: Segmentierung der Leber mittels 3D Slicer.

Die Segmentierung erfolgte in drei Achsen (axial (A), koronal (C), sagittal (D)) zur Erstellung eines 3D Modells (B) der Leber.

Zunächst wurden in der Subkohorte das Lebervolumen der ADPKD-Patienten/Patientinnen untersucht (Abbildung 13).

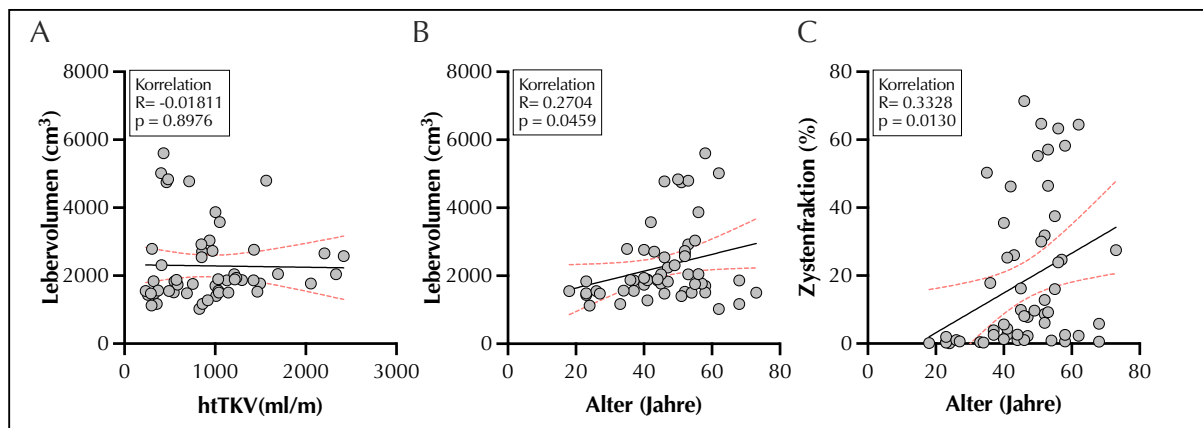


Abbildung 13: Untersuchung des Lebervolumens.

Korrelation des Lebervolumen mit dem großendjustierten Nierenvolumen (A) und dem Alter (B). Korrelation der Zystenfraktion und des Alters (C). Die rot gestrichelte Linie gibt das 95% Konfidenzintervall an.  $R$  = Pearson  $R$ ,  $p$  =  $P$ -Wert.

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen Leber- und Nierenvolumen (Abbildung 13A), während das Alter (Abbildung 13B) signifikant mit dem Lebervolumen korreliert. Zusätzlich wurde die Rolle der Zystenfraktion untersucht. Diese korrelierte ebenfalls mit dem Alter (Abbildung 13C). Um im Folgenden die Rolle von Tolvaptan auf die Zusammensetzung der Leber zu untersuchen, wurde das sogenannte T2-Mapping verwendet. Diese bildgebende Technik ermöglicht die Messung der T2-Relaxationszeit von Geweben. Durch die Analyse der T2-Relaxationszeit kann die Wasserverteilung in der Leber abgebildet werden. Dies wurde im Folgenden für eine Subkohorte von ADPKD-Patienten/Patientinnen analysiert (Abbildung 14)

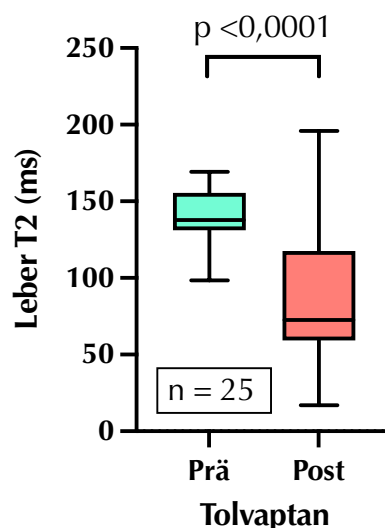


Abbildung 14: Longitudinaler Verlauf des Lebervolumens

Die Ergebnisse zeigen, dass die T2-Zeit (ms) vor der Einnahme von Tolvaptan signifikant höher war als während der Tolvaptan-Therapie ( $p < 0.0001$ ). Dies deutet darauf hin, dass die Verteilung von Wasser in der Leber durch die Tolvaptan-Therapie beeinflusst wurde. Zudem wurde die T2-Signalintensität einzelner Organe vor und nach Beginn einer Tolvaptan-Therapie

untersucht (Abbildung 15) und es wurde festgestellt, dass alle untersuchten Organe (linke und rechte Niere, Milz) sowie das Unterhautfettgewebe eine Verringerung der T2-Signalintensität aufwiesen. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die Tolvaptan-Therapie Auswirkungen auf die Gewebestruktur und den Wasserhaushalt der Organe hat.

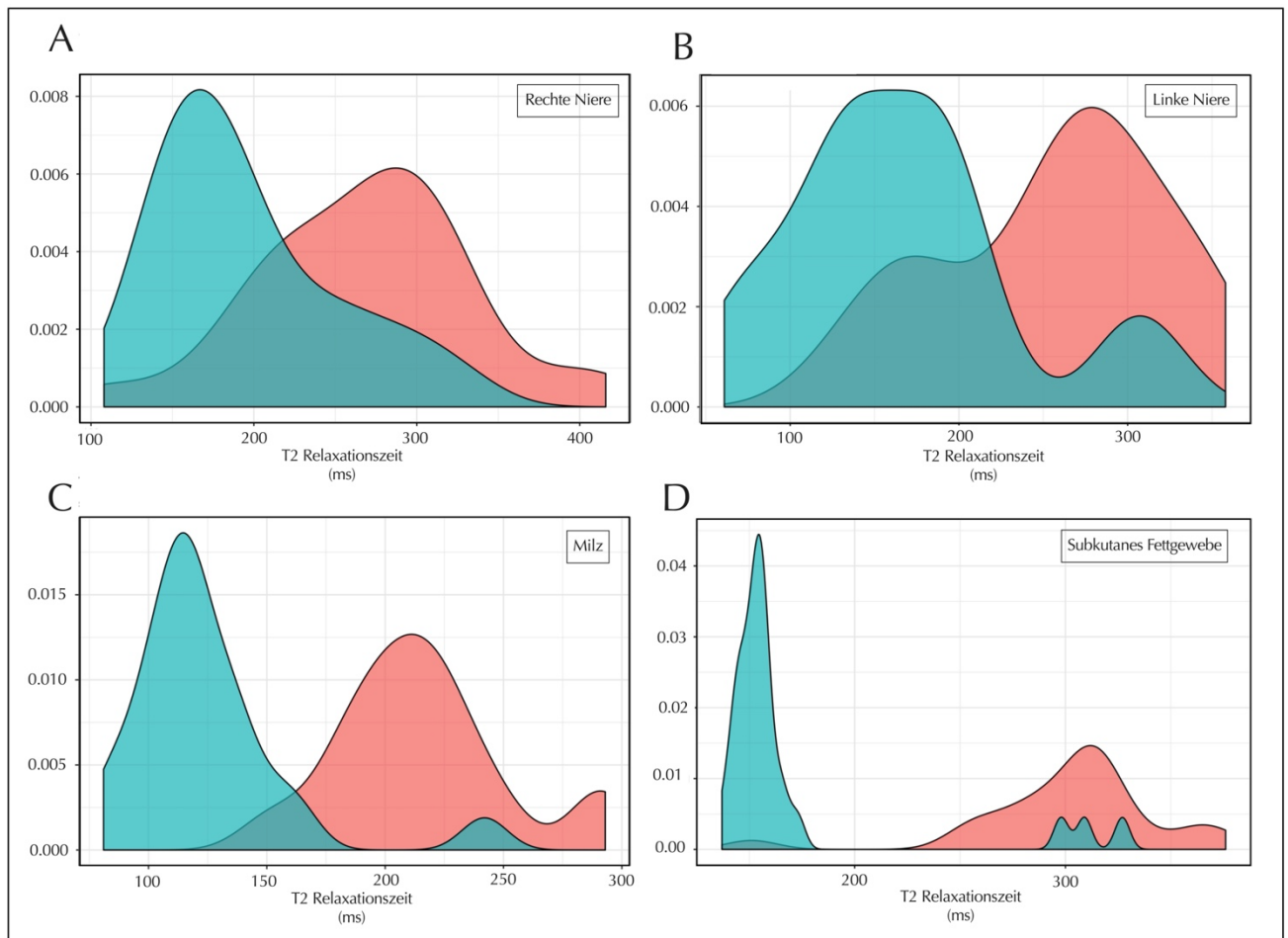


Abbildung 15: T2 Signalintensität einzelner Organe Prä- (grün) und Post- (rot) Tolvaptantherapie. Eine Verringerung der T2 Signalintensität war in allen untersuchten Organen (linke und rechte Niere, Milz) und einem weiteren Referenzgewebe (Unterhautfettgewebe) feststellbar.

## 4.2. Teil II Kardiale Manifestationen der ADPKD

### 4.2.1. Studienpopulation

Zum Zeitpunkt der Definition der Studienkohorte umfasste das AD(H)PKD-Register 1000 ADPKD-Patienten/Patientinnen (Stand 10/2022), von denen sich 166 (92 Männer und 74 Frauen) einer Echokardiographie im Herzzentrum des Universitätsklinikums unterzogen hatten. 141 erwachsene ADPKD-Patienten/Patientinnen wurden nach Ausschluss von Patienten/Patientinnen mit einer schweren primären linksventrikulären Dysfunktion, definiert durch eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) von weniger als 30 % (n = 3) und/oder schlechte Bildqualität (n = 22), ausgewählt (Abbildung 16). Das Durchschnittsalter der ADPKD-Patienten/Patientinnen betrug  $44,17 \pm 11,23$  Jahre (Altersspanne 18-67 Jahre). Zu den relevanten Begleiterkrankungen gehörten arterielle Hypertonie (n = 129, 91,49 %), Hypercholesterinämie (n = 48, 34,04 %) und eine positive Rauchanamnese (n = 71, 50,35 %). Aus der Anamnese war bei 12 Patienten/Patientinnen ein Perikarderguss bekannt. Darüber hinaus wurden 60 Nierenspenderkandidaten/innen (31 Männer und 29 Frauen) als Kontrollen in die Analyse einbezogen. Alle Kontroll-Patienten/Patientinnen hatten eine EF von mehr als 30 %. Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe war höher als in der ADPKD-Kohorte ( $55,31 \pm 10,04$  Jahre, Altersspanne 29-78). Zu den relevanten Komorbiditäten gehörten arterielle Hypertonie (n = 20, 33,33 %), Hypercholesterinämie (n = 32, 53,33 %) und eine positive Rauchanamnese (n = 24, 38,71 %). Die Ausgangscharakteristika der beiden Kohorten sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

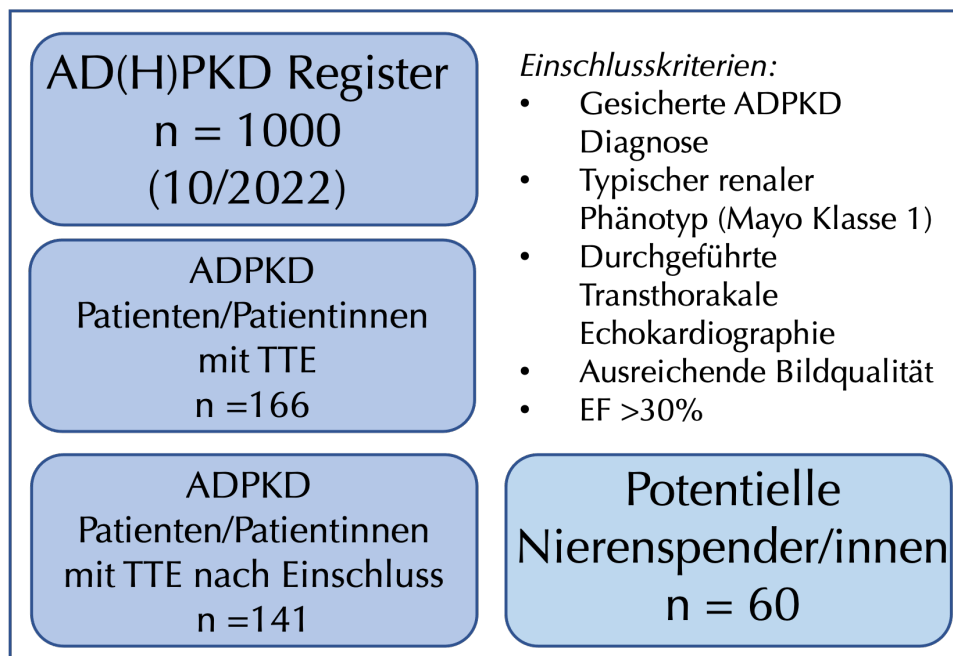


Abbildung 16: Flussdiagramm der Studie.  
ADPKD steht für autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung; EF für Ejektionsfraktion, TTE für transthorakale Echokardiographie.

Tabelle 7: Grundlegende Merkmale der ADPKD-Kohorte und der retrospektiven Kontrollkohorte.  
 CKD = chronische Nierenerkrankung (engl. Chronic Kidney Disease), eGFR= geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. estimated glomerular filtration rate), MW = Mittelwert, ns = nicht signifikant, p = p-Wert, STABW = Standardabweichung,  $\chi^2$  = Chi-Quadrat-Test

Parameter	ADPKD	Kontrollen	
Anzahl, n (%)	141 (44,68%)	60 (51,67%)	
Alter (Jahren), MW $\pm$ STABW	44.17 $\pm$ 11.23	55.31 $\pm$ 10.04	
eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ), MW $\pm$ STABW	70.05 $\pm$ 28.68	92.42 $\pm$ 12.14	
TKV (ml), MW $\pm$ STABW	1728 $\pm$ 1220	-	
Ohne Baseline MRT, n	1	60	
Mayo Klassifikation, n	140	-	
1A	1	-	
1B	36	-	
1C	51	-	
1D	41	-	
1E	12	-	
2	-	-	
CKD Stadium, n	141	60	
1 eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	37	37	
2 eGFR 60-89 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	45	23	
3 eGFR 30-59 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	55	-	
4 eGFR 15-29 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	4	-	
5 eGFR <15 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	-	-	
	<b>Komorbiditäten</b>		<b><math>\chi^2</math> (p)</b>
Arterielle Hypertonie, n (%)	129 (91,49%)	20 (33,33%)	<0.0001
Hypercholesterinämie, n (%)	48 (34,04%)	32 (53,33%)	0.0106
Raucher/in (jemals), n (%)	71 (50,35%)	24 (38,71%)	ns
Raucher/in (aktiv), n (%)	32 (22,70%)	9 (15,00%)	ns

#### 4.2.2. Resultate der Transthorakalen Echokardiographie

Sowohl in der ADPKD- als auch in der Kontrollkohorte wurden systematisch echokardiographische Parameter erhoben und ausgewertet. Zunächst wurde die Verteilung der Herzklappenfehler beurteilt. Während nur 4,25 % (n=6) der Patient/Patientinnen einen Mitralklappenprolaps aufwiesen, zeigten 63,12 % eine überwiegend leichte Mitralklappenregurgitation (n=89, davon 88 leicht), und 62,41 % hatten eine Trikuspidalklappenregurgitation (n=88, davon 87 leicht) (Abbildung 17). In der Kontrollkohorte wurde nur eine leichte Trikuspidalklappenregurgitation festgestellt (1,66 %, Daten nicht gezeigt), während keine anderen Herzklappenfehler entdeckt wurden.

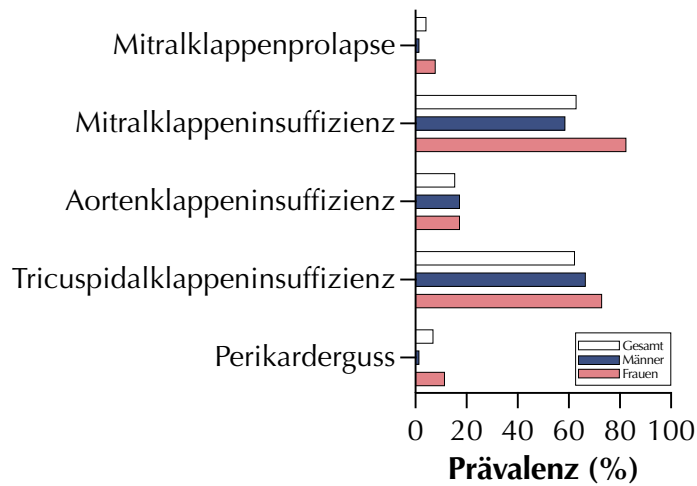


Abbildung 17: Prävalenz von Herzklappenfehlern und Perikardergüssen.

Interessanterweise war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) in der ADPKD-Kohorte signifikant höher ( $63,53 \pm 6,38 \%$  vs.  $60,21 \pm 5,72 \%$ ) (Abbildung 18).

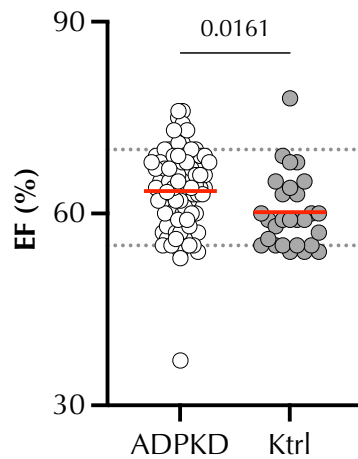


Abbildung 18: Vergleich der EF von ADPKD-Patienten/Patientinnen und Kontrollen. Die Mittelwerte für ADPKD-Patienten/Patientinnen ( $63,53 \%$ ) und Kontrollen ( $60,21 \%$ ) sind als rote Linie dargestellt. EF = engl. Ejection fraction, linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Dieser Befund scheint nicht durch das Alter bedingt zu sein, da Alter und LV-EF nicht miteinander korrelierten (Abbildung 19).

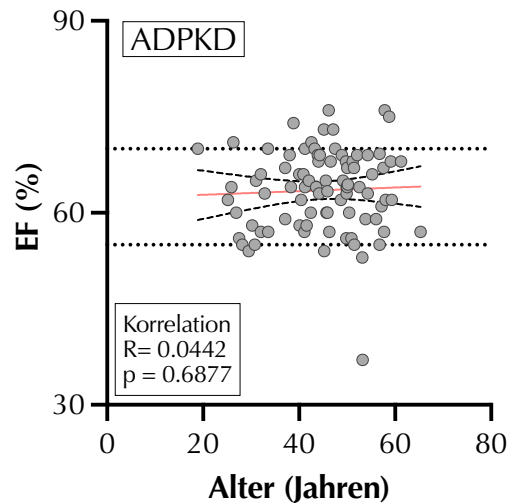


Abbildung 19: Korrelation der EF und Alter von ADPKD-Patienten/Patientinnen. Die lineare Regression wird durch eine rote Linie dargestellt, während das 95%-Konfidenzintervall durch gepunktete Linien gekennzeichnet ist. EF = engl. Ejection fraction = linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Andere Parameter wie die enddiastolische linksventrikuläre Septumwanddicke (IVSD), der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD), der Aortenwurzelradius, die systolische Exkursion der Trikuspidalebene (TAPSE), die Druckgradienten über die Aorten- (AV) und Trikuspidalklappe (TV) und das linke arterielle Volumen lagen im Bereich der nicht-ADPKD-Kontrollen (Abbildung 20).

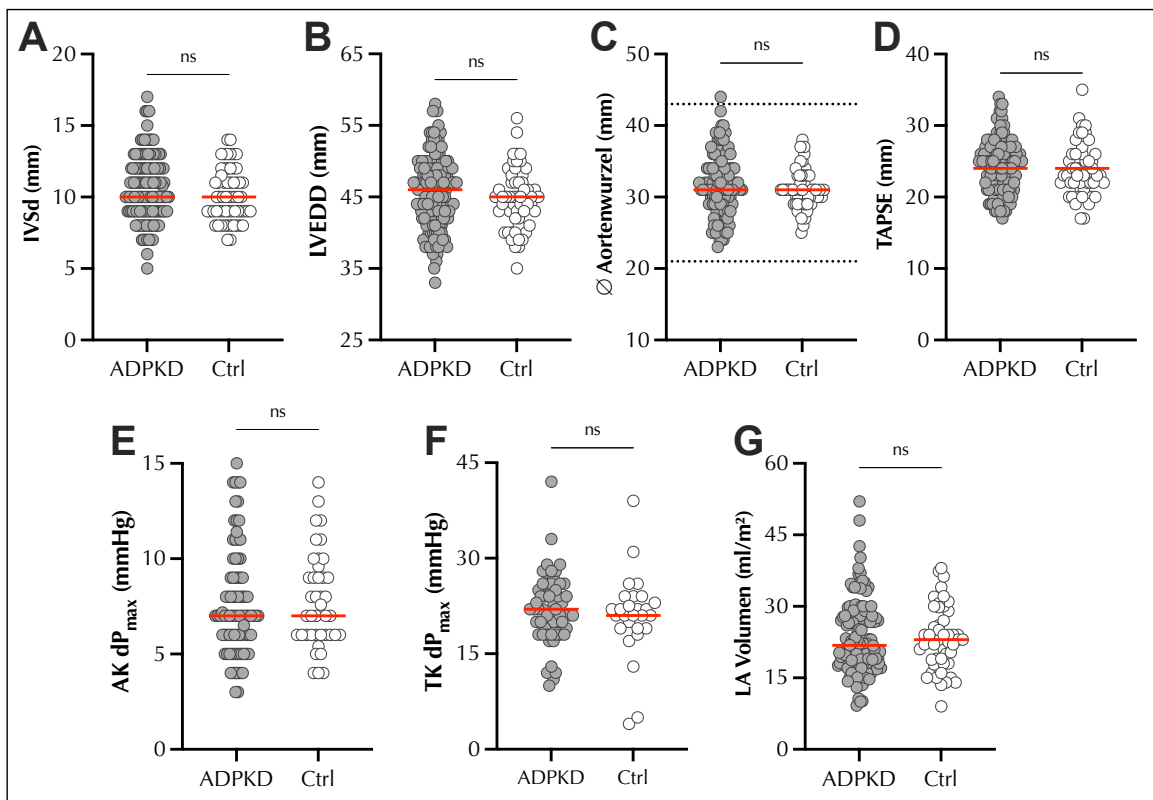


Abbildung 20: Vergleich der echokardiographischen Parameter. Verglichen wurden Parameter der ADPKD-Patienten/Patientinnen mit denen der Kontrollgruppe. Mittelwerte sind als rote Linie dargestellt. IVSD = enddiastolische linksventrikuläre Septumwanddicke, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, TAPSE = systolische Exkursion der Trikuspidalebene, AV = Aortenklappe, TV = Trikuspidalklappe, LA = linkes Atrium.

Anschließend wurden die untersuchten echokardiographischen Parameter in ihrer Beziehung zum Gesamtnierenvolumen als einem wichtigen Biomarker bei ADPKD gesetzt. Bei der Korrelation derselben Parameter mit dem höhenbereinigten Gesamtnierenvolumen (htTKV, engl. *height-adjusted total kidney volume*) wurden signifikante Korrelationen in den Fällen des Aortenwurzeldurchmessers ( $p=0,0014$ ), des AV  $dP_{max}$  ( $p=0,0003$ ) und der diastolischen interventrikuläre Septumsdicke (IVSd, engl. *interventricular septal wall thickness, enddiastolic*) ( $p\leq 0,0001$ ) gefunden (Abbildung 21).

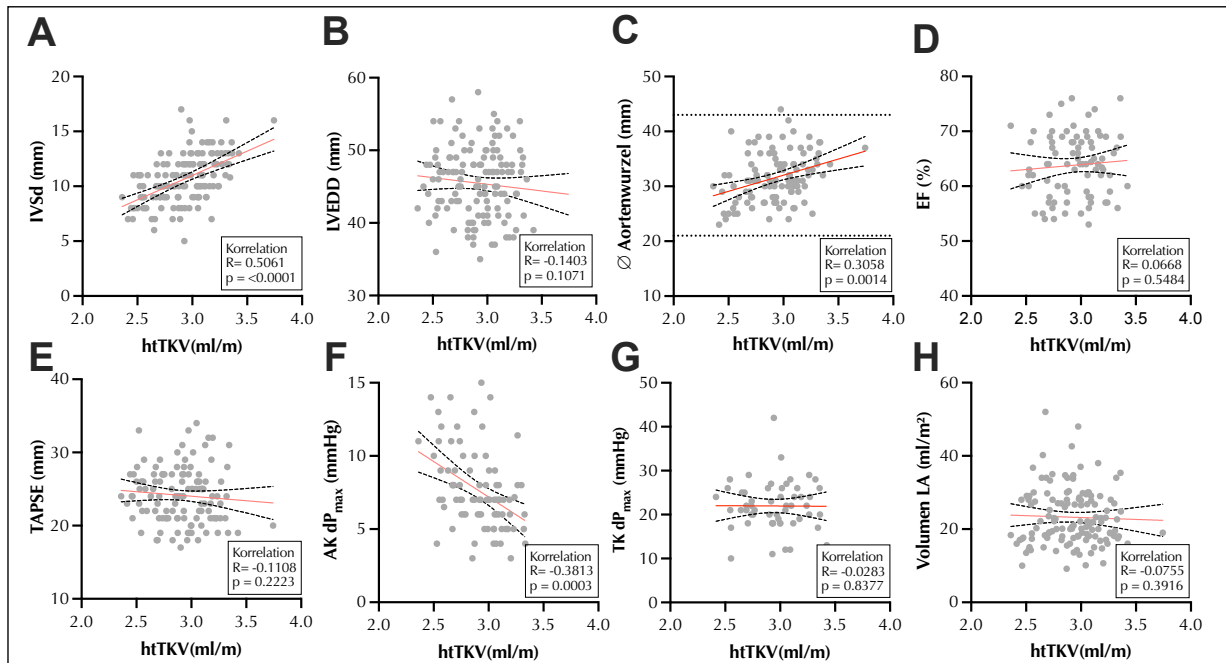


Abbildung 21: Korrelation von htTKV mit echokardiographischen Parametern mit htTKV. Die Pearson-Korrelation wurde durchgeführt, nachdem der Test von D'Agostino & Pearson eine parametrische Datenverteilung ergab. Die rote Linie zeigt einfache lineare Regressionen an; schwarze gestrichelte Linien geben das 95%-Konfidenzintervall an. IvSD = enddiastolische linksventrikuläre Ventrikelseptumsdicke, LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, EF= Ejektionsfraktion, TAPSE = systolische Exkursion der Trikuspidalebene, AK = Aortenklappe, TK = Trikuspidalklappe.

Darüber hinaus wurden alle Parameter im Zusammenhang mit weiteren klinischen Merkmalen untersucht, die mit dem Fortschreiten der Krankheit bei ADPKD in Verbindung gebracht werden: Geschlecht, eGFR und das jeweilige CKD-Stadium, Mayo-Klasse<sup>67</sup>, Genetik und Komorbiditäten/Risikofaktoren (Raucheranamnese, arterielle Hypertonie, urologische Komplikationen). In der vorliegenden Kohorte wurden bei 131 der 141 ADPKD-Patienten/Patientinnen humangenetische Tests auf mögliche Mutationen in ADPKD-assoziierten Genen durchgeführt.



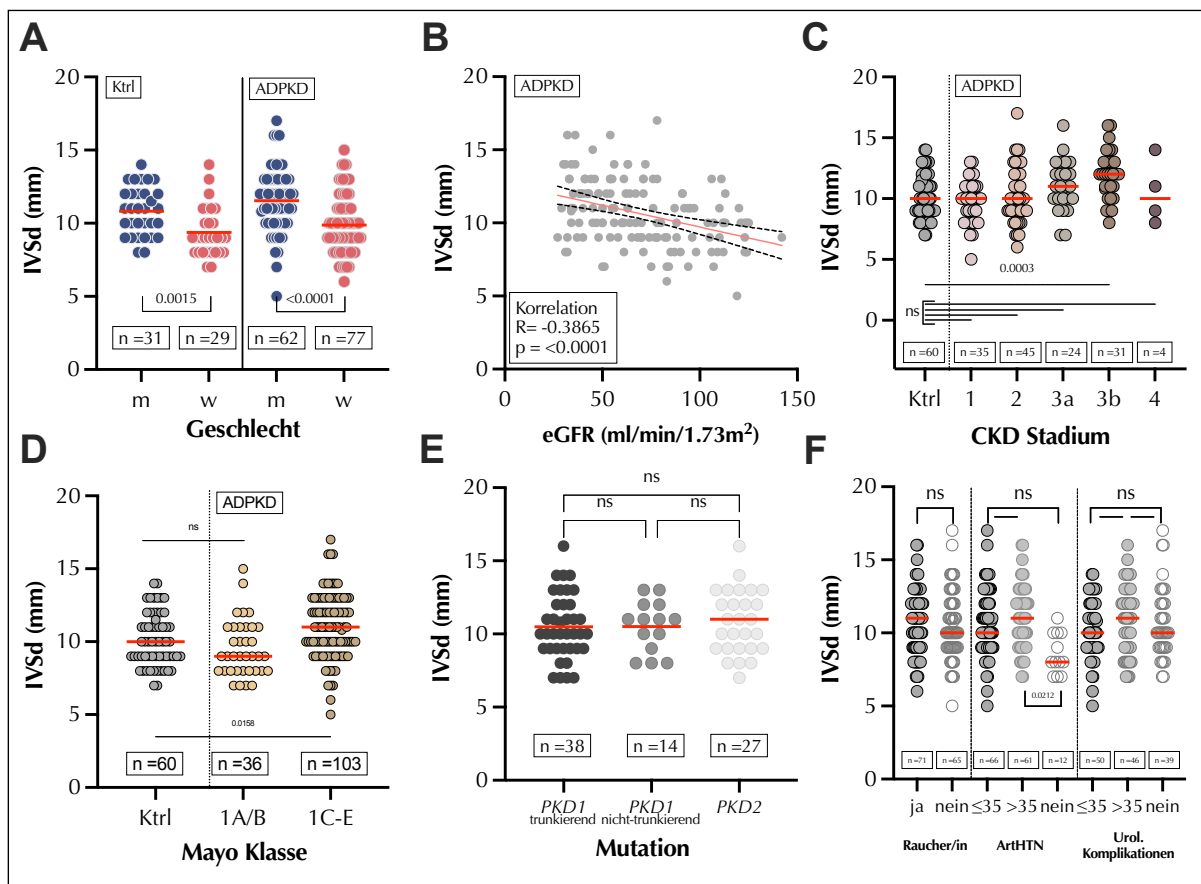


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen der IVSd und klinischen Merkmalen

A) Geschlechtsverteilung der IVSd bei ADPKD-Patienten/Patientinnen (Mittelwert  $\pm$  STABW: männlich  $11,55 \pm 2,18$  mm und weiblich  $9,88 \pm 1,97$  mm) und Kontrollen (Mittelwert  $\pm$  STABW: männlich (m)  $10,82 \pm 1,65$  mm und weiblich (w)  $9,38 \pm 1,70$  mm) B) Pearson-Korrelation von IVSd und eGFR bei ADPKD-Patienten/Patientinnen. C) IVSd nach CKD-Stadien 1-4 bei ADPKD-Patienten/Patientinnen (Mittelwert  $\pm$  STABW: CKD1  $9,66 \pm 1,78$  mm, CKD2  $10,27 \pm 2,30$  mm, CKD3a  $11,04 \pm 2,12$  mm, CKD3b  $11,93 \pm 1,98$  mm, CKD4  $10,50 \pm 2,65$  mm) versus Kontrollen (Mittelwert  $\pm$  STABW  $10,13 \pm 1,81$  mm) d) IVSd gemäß Mayo-Klassifikation (1A/B (Mittelwert  $\pm$  STABW:  $9,53 \pm 1,34$  mm) versus 1C/D/E (Mittelwert  $\pm$  STABW:  $11,01 \pm 2,19$  mm)) bei ADPKD-Patienten/Patientinnen versus Kontrollen (Mittelwert  $\pm$  STABW  $10,13 \pm 1,81$  mm). E) IVSd bei ADPKD-Patienten/Patientinnen unter den jeweiligen Genprodukten (PKD1 und PKD2). Zu den abbrechenden Mutationen gehörten Nicht-Sense-Mutationen, Frameshift-Mutationen, Spleißmutationen und große Rearrangements, während zu den nicht-abbrechenden Mutationen Missense-Mutationen und kurze In-Frame-Deletionen und -Insertionen gehörten. F) IVSd nach Rauchern und relevanten Komorbiditäten (ArHTN – Mittelwert  $\pm$  STABW:  $<35$   $10,63 \pm 2,28$  mm,  $>35$   $11,02 \pm 2,86$  mm, keine  $8,58 \pm 1,38$  mm). Horizontale rote Linien zeigen Mittelwerte an. ArHTN = arterielle Hypertonie, IVSd = enddiastolische interventrikuläre Septumsdicke, ns = nicht signifikant, STABW = Standardabweichung.

In Anbetracht der klinischen Bedeutung und der in Abbildung 21 gezeigten Korrelation zwischen IVSd und htTKV wurde insbesondere die konzentrische Myokardhypertrophie eingehender untersucht (Abbildung 22). 93 ADPKD-Patienten/Patientinnen (65,93 %) wiesen einen IVSd-Wert von mehr als 10 mm auf und wurden somit als Patienten/Patientinnen mit linksventrikulärer Myokardhypertrophie eingestuft, verglichen mit 33 (55 %) in der Kontrollkohorte. Die IVSd-Werte waren bei den Männern beider Gruppen signifikant höher ( $11,55 \pm 2,18$  mm (ADPKD) vs.  $10,82 \pm 1,65$  mm (Kontrolle)). Eine Subgruppenanalyse für Unterschiede zwischen den Geschlechtern sowohl bei ADPKD-Patienten/Patientinnen als auch bei den Kontrollen findet sich in Abbildung 23.

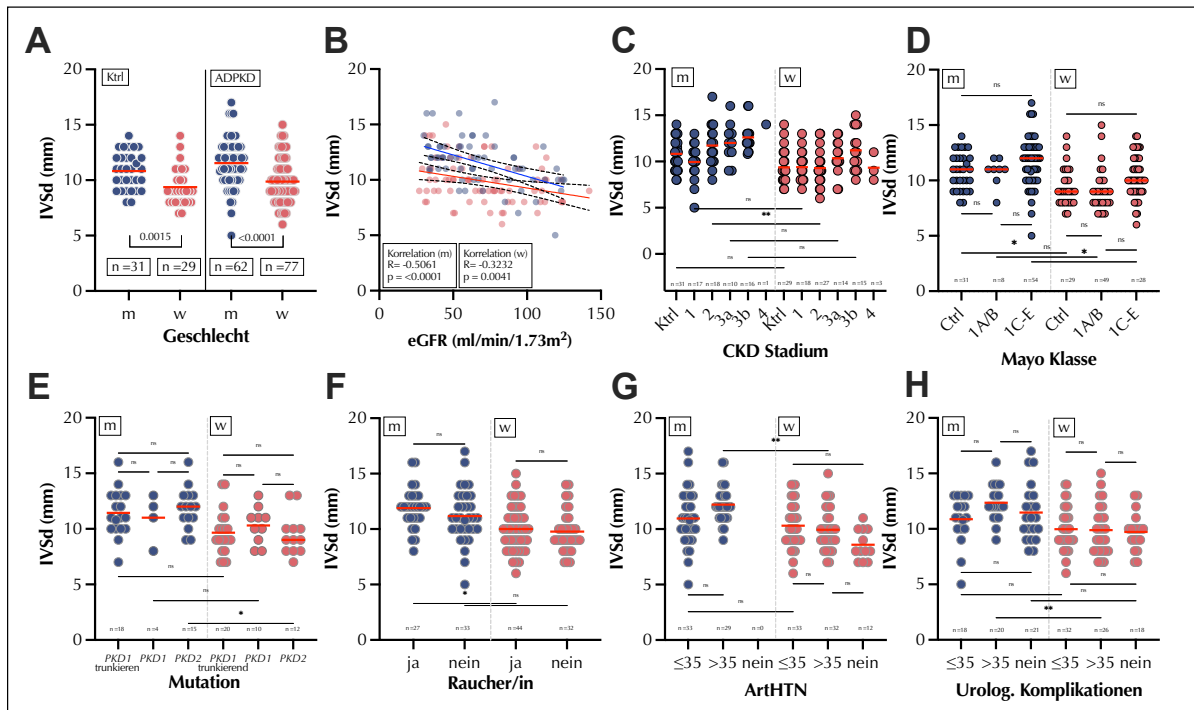


Abbildung 23: Assoziation der IVSd mit klinischen Merkmalen

Untersucht wurden männliche und weibliche ADPKD-Patienten und Kontrollen A) Geschlechtsverteilung der IVSd bei ADPKD-Patienten (Mittelwert  $\pm$  STABW: männlich  $11,55 \pm 2,18$  mm und weiblich  $9,88 \pm 1,97$  mm) und Kontrollen (Mittelwert  $\pm$  STABW: männlich  $10,82 \pm 1,65$  mm und weiblich  $9,38 \pm 1,70$  mm) B) Spearman-Korrelation von IVSd und eGFR bei ADPKD-Patienten. C) IVSd nach CKD-Stadien 1-4 bei ADPKD-Patienten gegenüber Kontrollen D) IVSd nach Mayo-Klassifikation gegenüber 1C/D/E bei ADPKD-Patienten gegenüber Kontrollen. E) IVSd bei ADPKD-Patienten unter den jeweiligen Genprodukten (PKD1 und PKD2). Zu den abbrechenden Mutationen gehören Non-Sense-Mutationen, Frameshift-Mutationen, Spleißmutationen und große Rearrangements, während zu den nicht-abbrechenden Mutationen Missense-Mutationen und kurze In-Frame-Deletionen und -Insertionen gehören. F-H) IVSd in Abhängigkeit von Rauchern und relevanten Komorbiditäten. Horizontale rote Linien zeigen Mittelwerte an. ArHTN bedeutet arterielle Hypertonie, IVSd = interventrikulären Septumwanddicke, enddiastolisch; ns bedeutet nicht signifikant, STABW = Standardabweichung.

Darüber hinaus korrelierte die IVSd negativ mit der eGFR (Abbildung 22B), so dass in höheren CKD-Stadien eine größere IVSd festgestellt wurde (Abbildung 22C). Außerdem wiesen ADPKD-Patienten/Patientinnen der Mayo-Klassen 1C-E eine größere IVSd als Mayo-Klassen 1A-B (Abbildung 22D) auf. IVSd zeigte außerdem eine positive Korrelation mit dem Alter sowohl bei ADPKD-Patienten/Patientinnen als auch bei Kontrollpersonen (Abbildung 20).

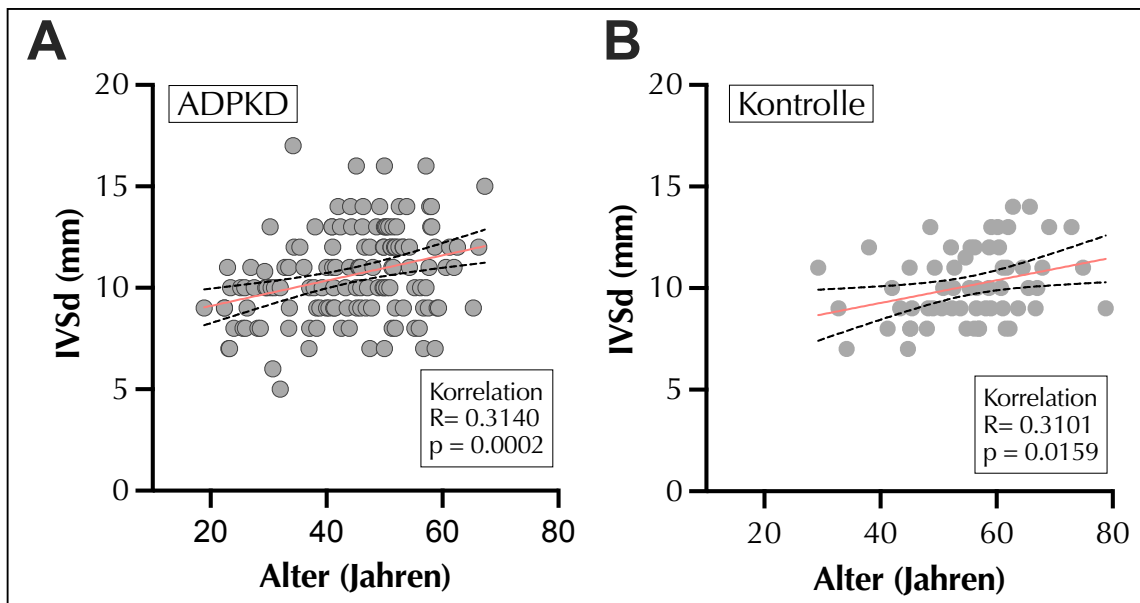


Abbildung 24 Korrelation der enddiastolischen IVSd mit dem Alter.

Untersucht wurden ADPKD-Patienten/Patientinnen (A) und Kontrollen (B). Die Pearson-Korrelation wurde durchgeführt, nachdem der Test von D'Agostino & Pearson eine parametrische Datenverteilung ergab. Die rote Linie zeigt einfache lineare Regressionen an; die schwarzen gepunkteten Linien geben das 95%-Konfidenzintervall an. IVSd = interventrikulären Septumwanddicke, enddiastolisch.

In Anbetracht der Altersunterschiede zwischen den beiden Gruppen wurde eine Subgruppenanalyse für Patienten/Patientinnen unter und über 50 Jahren (Abbildung 25) und für Komorbiditäten (Abbildung 26) durchgeführt.

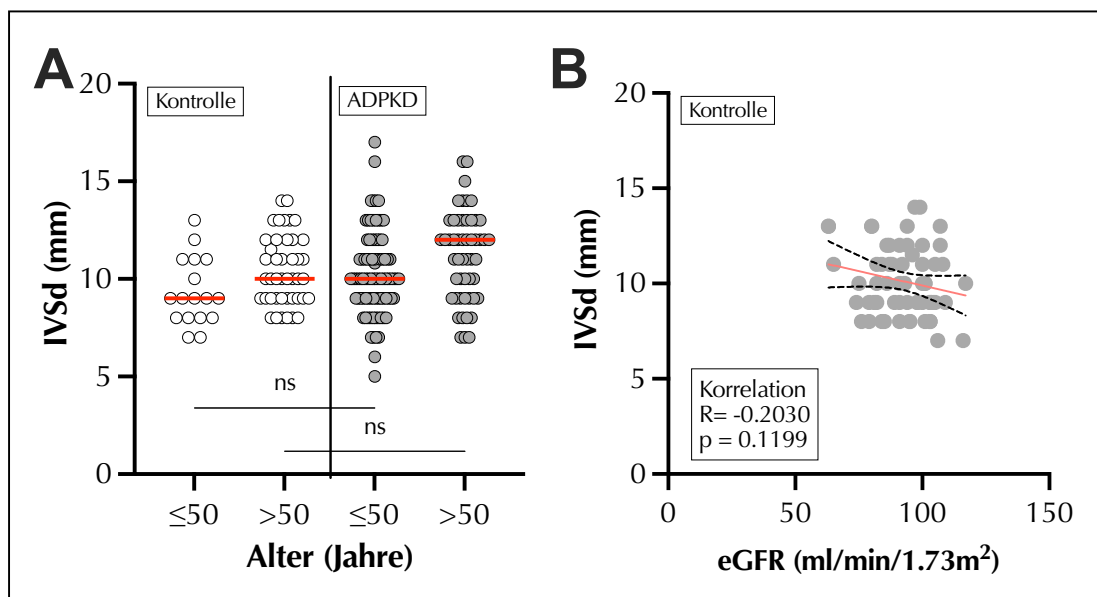


Abbildung 25: Zusammenhang der IVSd mit dem Alter (A) und der eGFR (B)

Untersucht wurden ADPKD-Patienten/Patientinnen (A) und Kontrollen (A,B). Die roten Linien zeigen den Mittelwert  $\pm$  STABW für Kontrollen ( $\leq 50$   $9,35 \pm 1,73$  mm,  $> 50$   $10,43 \pm 1,77$  mm) und ADPKD-Patienten ( $\leq 50$   $10,27 \pm 2,13$  mm,  $> 50$   $11,21 \pm 2,25$  mm). IVSd = interventrikulären Septumwanddicke, enddiastolisch, STABW=Standardabweichung.

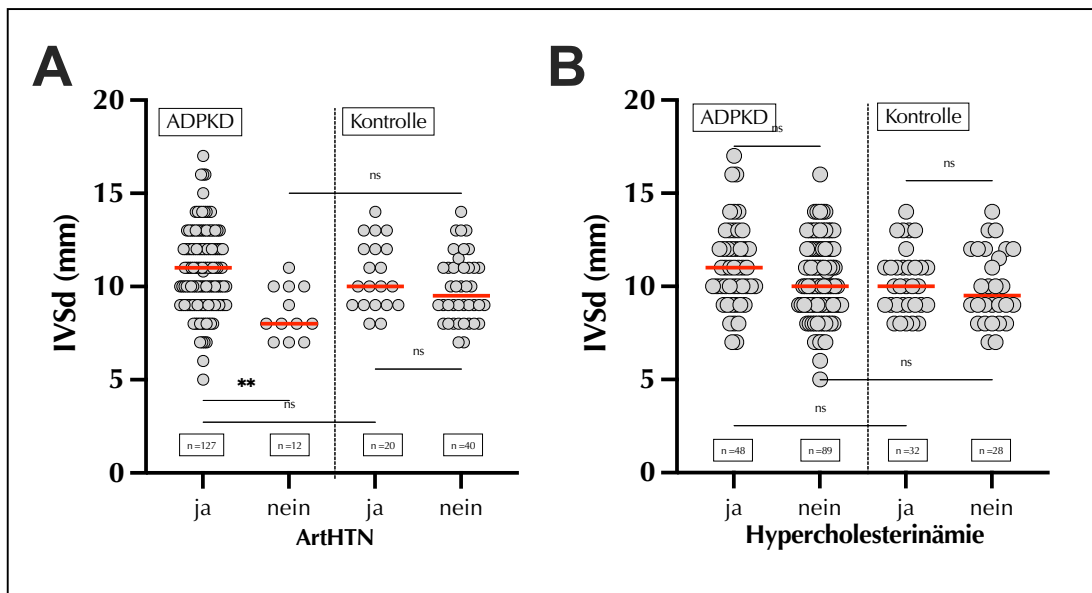


Abbildung 26: Assoziation von IVSd mit den Komorbiditäten. Untersucht wurden die Komorbiditäten arterielle Hypertonie (A) und Hypercholesterinämie (B) bei ADPKD-Patienten und Kontrollen.

Die untersuchten Altersgruppen zeigten eine Tendenz zu einem höheren IVSd bei ADPKD-Patienten/Patientinnen, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte.

Da einige der klinischen Faktoren miteinander assoziiert sind (z. B. GFR und Alter), wurde ein multiples lineares Regressionsmodell zur Vorhersage der IVSd erstellt, das Alter, Geschlecht, eGFR und TKV verwendete, was zu einem bereinigten  $R^2$  von 0,3300 führte (Tabelle 8).

Tabelle 8: Multiple lineare Regressionsmodelle zur Vorhersage der IVSd. Die Erstellung des Modells erfolgte unter Verwendung von Alter, Geschlecht, eGFR und TKV (Modell I). SR = Standardfehler; KI = Konfidenzintervall, TKV = total kidney volume. , IVSd = interventrikulären Septumwanddicke, enddiastolisch.

Modell I: IVSd ~ Alter + Geschlecht + TKV+ eGFR						
Adjustiertes $R^2$ 0.3300						
Variable	Estimate	SF	95% KI	t	p Wert	p Wert Zusammenfassung
Alter	0.03485	0.01974	-0.004204 to 0.07391	1.765	0.0798	ns
Geschlecht (weiblich)	-1.170	0.3313	-1.826 to -0.5149	3.532	0.0006	***
TKV	0.0007157	0.0001908	0.0003382 to 0.001093	3.750	0.0003	***
eGFR	-0.007450	0.008377	-0.02402 to 0.009122	0.8894	0.3754	ns

Während Alter und eGFR für die Vorhersage von IVSd in einem Modell nicht signifikant waren, waren TKV und Geschlecht hoch signifikant, mit jeweiligen  $p$ -Werten von 0,0003 und 0,0006. Da der Aortenwurzelradius ein Prädiktor für aortale Komplikationen wie Aneurysma oder Dissektion ist und mit dem htTKV korreliert, wurde der Durchmesser der Aortenwurzel weiter analysiert (Abbildung 27).

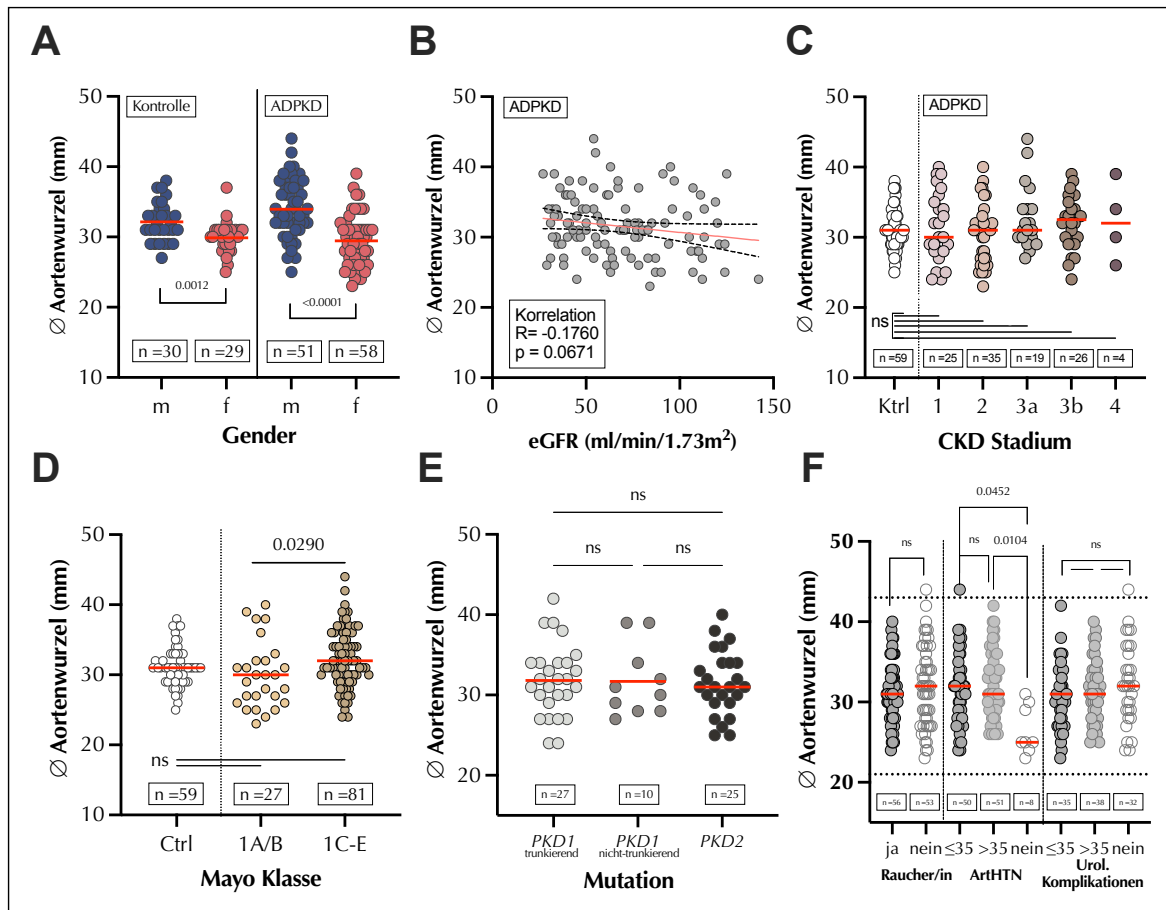


Abbildung 27: Zusammenhang des Aortenwurzeldurchmessers mit klinischen Merkmalen.

A) Geschlechtsspezifische Verteilung des Aortenwurzeldurchmessers bei ADPKD-Patienten/Patientinnen (Mittelwert  $\pm$  STABW: männlich  $33,96 \pm 4,06$  mm und weiblich  $29,45 \pm 3,52$  mm) und Kontrollen (Mittelwert  $\pm$  STABW: männlich (m)  $32,13 \pm 2,75$  mm und weiblich (w)  $29,90 \pm 2,42$  mm) nach Geschlecht B) Pearson-Korrelation von Aortenwurzeldurchmesser und eGFR bei ADPKD-Patienten/Patientinnen. C) Aortenwurzeldurchmesser nach CKD-Stadien 1-4 bei ADPKD-Patienten/Patientinnen (Mittelwert  $\pm$  STABW: CKD1  $31,40 \pm 4,92$  mm, CKD2  $30,49 \pm 4,17$  mm, CKD3a  $32,79 \pm 4,59$  mm, CKD3b  $32,15 \pm 3,79$  mm, CKD4  $32,25 \pm 5,56$  mm) versus Kontrollen (Mittelwert  $\pm$  STABW  $31,03 \pm 2,74$  mm) D) Aortenwurzeldurchmesser nach Mayo-Klassifikation (1A/B (Mittelwert  $\pm$  STABW:  $30,04 \pm 4,78$  mm) versus 1C/D/E (Mittelwert  $\pm$  STABW:  $32,15 \pm 4,12$  mm)) bei ADPKD-Patienten/Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen (Mittelwert  $\pm$  STABW  $31,03 \pm 2,74$  mm). E) Aortenwurzeldurchmesser bei ADPKD-Patienten/Patientinnen unter den jeweiligen Genprodukten (PKD1 und PKD2). Zu den verkürzenden Mutationen gehörten Nicht-Sense-Mutationen, Frameshift-Mutationen, Spleißmutationen und große Rearrangements, während zu den nicht-verkürzenden Mutationen Missense-Mutationen und kurze In-Frame-Deletionen und -Insertionen gehörten. F) Aortenwurzeldurchmesser nach (ehemaligen) Rauchern und relevanten Komorbiditäten (ArHTN Mittelwert  $\pm$  STABW:  $<35$   $31,58 \pm 4,34$  mm,  $>35$   $32,33 \pm 4,16$  mm, keine  $26,50 \pm 3,024$  mm). Horizontale rote Linien zeigen Mittelwerte an. ArHTN = arterielle Hypertonie, ns = nicht signifikant, STABW = Standardabweichung.

Der Normalbereich für den Durchmesser der Aortenwurzel liegt bei  $21-43$  mm<sup>81</sup>, was auch in der entsprechenden Kohorte von ADPKD-Patienten und Kontrollen beobachtet wurde. Nur ein männlicher ADPKD-Patient hatte einen höheren Wert und wurde daher als Aortenwurzelerweiterung eingestuft. Wie erwartet wiesen männliche Patienten signifikant größere Werte auf, während es nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Kohorten gab (Abbildung 27A). Eine Untergruppenanalyse für die Unterschiede zwischen den Geschlechtern sowohl bei ADPKD-Patienten/Patientinnen als auch bei den Kontrollpersonen findet sich in Abbildung 28.

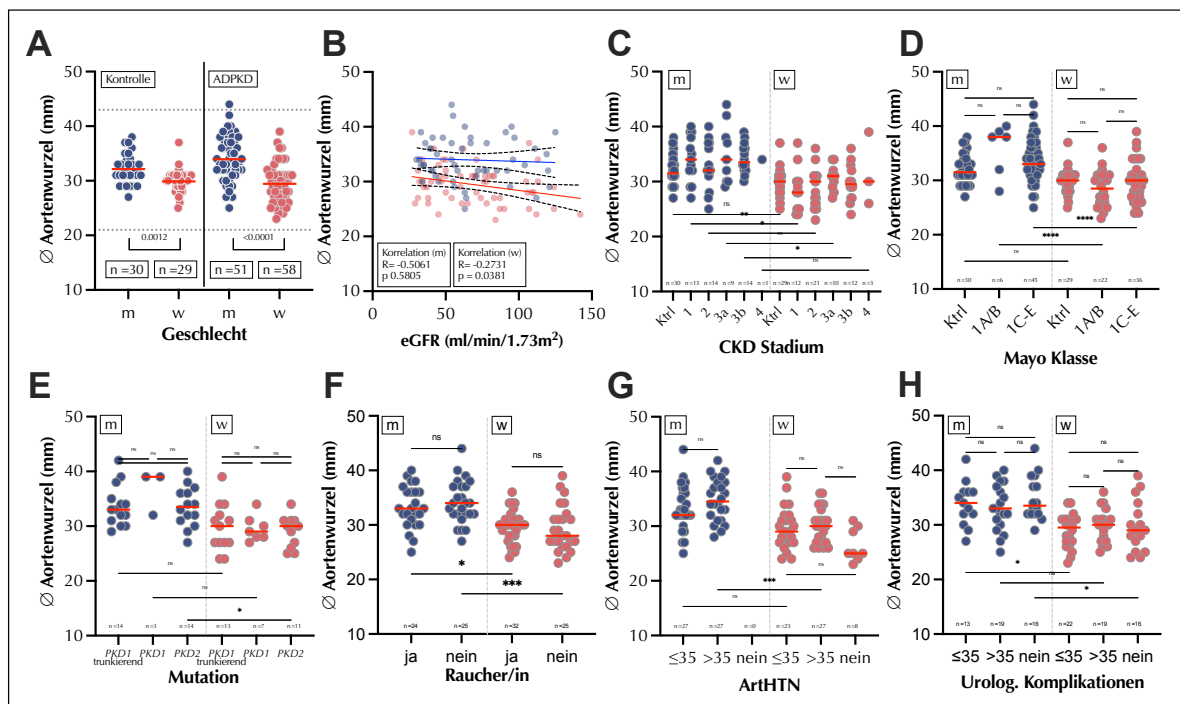


Abbildung 28: Assoziation des Aortenwurzeldurchmessers mit klinischen Merkmalen  
 Untersucht wurden männlichen und weiblichen ADPKD-Patienten/Patientinnen und Kontrollen A) Geschlechtsverteilung des Aortenwurzeldurchmessers bei ADPKD-Patienten/Patientinnen (Mittelwert  $\pm$  STABW: männlich  $33,96 \pm 4,06$  mm und weiblich  $29,45 \pm 3,52$  mm) und Kontrollen (Mittelwert  $\pm$  STABW: männlich  $32,13 \pm 2,75$  mm und weiblich  $29,90 \pm 2,42$  mm) B) Spearman-Korrelation von Aortenwurzeldurchmesser und eGFR bei ADPKD-Patienten. C) Aortenwurzeldurchmesser nach CKD-Stadien 1-4 bei ADPKD-Patienten/Patientinnen n versus Kontrollen D) Aortenwurzeldurchmesser nach Mayo-Klassifikation versus 1C/D/E bei ADPKD-Patienten/Patientinnen n versus Kontrollen. E) Aortenwurzeldurchmesser bei ADPKD-Patienten/Patientinnen nach den jeweiligen Genprodukten (PKD1 und PKD2). Zu den abbrechenden Mutationen gehören Non-Sense-Mutationen, Frameshift-Mutationen, Spleißmutationen und große Rearrangements, während zu den nicht-abbrechenden Mutationen Missense-Mutationen und kurze In-Frame-Deletionen und -Insertionen gehören. F-H) Aortenwurzeldurchmesser nach Rauchern und relevanten Komorbiditäten. Horizontale rote Linien zeigen Mittelwerte an. ArHTN = arterielle Hypertonie, ns bedeutet nicht signifikant.

Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen dem Aortenwurzeldurchmesser und der eGFR festgestellt (Abbildung 27B). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen CKD-Stadien oder im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt (Abbildung 27C). Signifikante Unterschiede bestanden zwischen den Mayo-Klassen 1A/B und 1C-E, jedoch nicht zwischen der Kontrollgruppe und einer der Klassen (Abbildung 27D). Beim Aortenwurzeldurchmesser wurde kein Unterschied zwischen den beiden verschiedenen Genprodukten, die mit dem ADPKD-Phänotyp assoziiert sind, festgestellt (Abbildung 27E). ADPKD-Patienten/Patientinnen ohne arterielle Hypertonie hatten einen signifikant kleineren Aortenwurzeldurchmesser, allerdings stand nur eine kleine Gruppe (n=6) für die Untersuchung zur Verfügung (Abbildung 27F). Bei der Korrelation des Aortenwurzeldurchmessers mit dem Alter in beiden Gruppen wurde ein signifikanter Zusammenhang festgestellt (Abbildung 29).



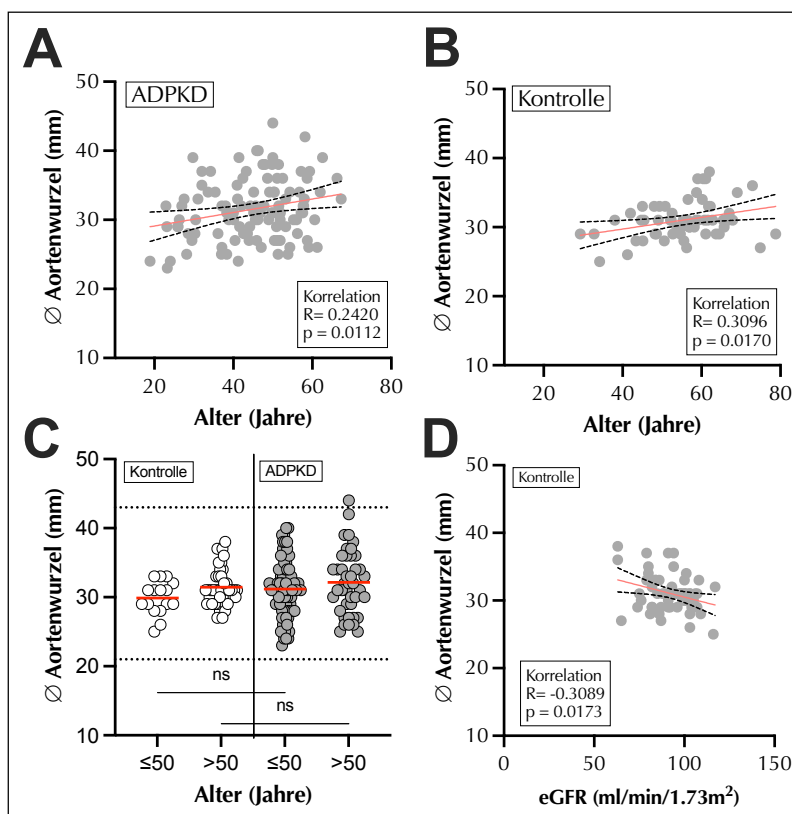


Abbildung 29: Zusammenhang zwischen Aortenwurzelradius und Alter und eGFR. Korrelation des Aortenwurzelradius mit dem Alter bei ADPKD-Patienten/Patientinnen (A) und Kontrollen (B). Die lineare Regression ist durch eine rote Linie dargestellt, während das 95-Prozent-Konfidenzintervall durch gepunktete Linien gekennzeichnet ist. C) Aortenwurzelradius in verschiedenen Altersgruppen bei ADPKD-Patienten und Kontrollen. Die roten Linien zeigen den Mittelwert für Kontrollen ( $\leq 50$  29,88 $\pm$ 2,42 mm,  $>50$  31,47 $\pm$ 2,75 mm) und ADPKD-Patienten/Patientinnen ( $\leq 50$  31,18 $\pm$ 4,24,  $>50$  32,17 $\pm$ 4,62 mm). D) Korrelation des Aortenwurzelradius mit der eGFR. Die lineare Regression ist durch eine rote Linie dargestellt, während das 95-Prozent-Konfidenzintervall durch gepunktete Linien gekennzeichnet ist.

Wie bei IVSd gab es in der ADPKD-Kohorte größere Werte, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichten, als Untergruppenanalysen für Patienten/Patientinnen unter und über 50 Jahren durchgeführt wurden. Eine weitere Untergruppenanalyse wurde für Komorbiditäten durchgeführt (Abbildung 30).

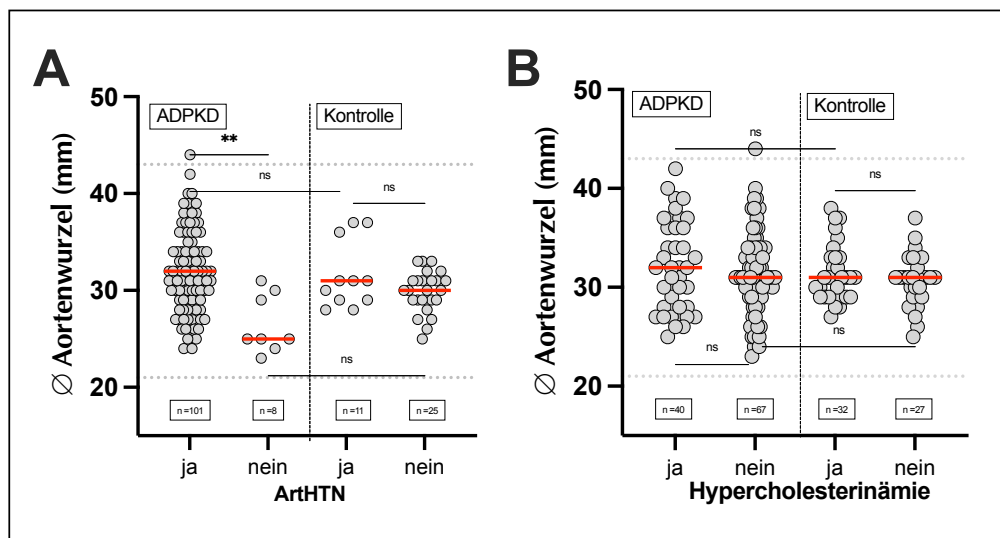


Abbildung 30: Assoziation des Aortenwurzelradius mit Komorbiditäten. Untersucht wurden die Komorbiditäten arterielle Hypertonie (A) und Hypercholesterinämie (B) bei ADPKD-Patienten/Patientinnen und Kontrollen.

Um die Beziehung zwischen dem Aortenwurzelradius und anderen Faktoren des Krankheitsverlaufs bei ADPKD weiter zu erhellen, führten wir eine multiple lineare Regression durch, bei der ein Modell mit Alter, Geschlecht, eGFR und TKV zur Vorhersage des Aortenwurzelradius verwendet wurde. Dies führte zu einem bereinigten  $R^2$  von 0,3673 (Tabelle 9).

Tabelle 9: Multiple lineare Regressionsmodelle zur Vorhersage des Aortenwurzelradius. Die Modelle wurden unter Verwendung von Alter, Geschlecht, eGFR und TKV erstellt. SF = Standardfehler, KI für Konfidenzintervall, ns = nicht signifikant.

Modell II: Aortenwurzelradius ~ Alter + Geschlecht + TKV + eGFR						
Adjustiertes $R^2$ 0,3673						
Variable	Estimate	SF	95% KI	t	p Wert	p Wert Zusammenfassung
Alter	0.1401	0.04484	0.05114 to 0.2290	3.124	0.0023	**
Geschlecht (weiblich)	-4.457	0.7489	-5.943 to -2.972	5.952	<0.0001	****
TKV	0.0005247	0.0003174	-0.0001049 to 0.001154	1.653	0.1014	ns
eGFR	0.02251	0.01805	-0.01330 to 0.05832	1.247	0.2153	ns

Zusätzlich wurde routinemäßig der LVEDD gemessen, um eine linksventrikuläre Dilatation festzustellen (Abbildung 31).

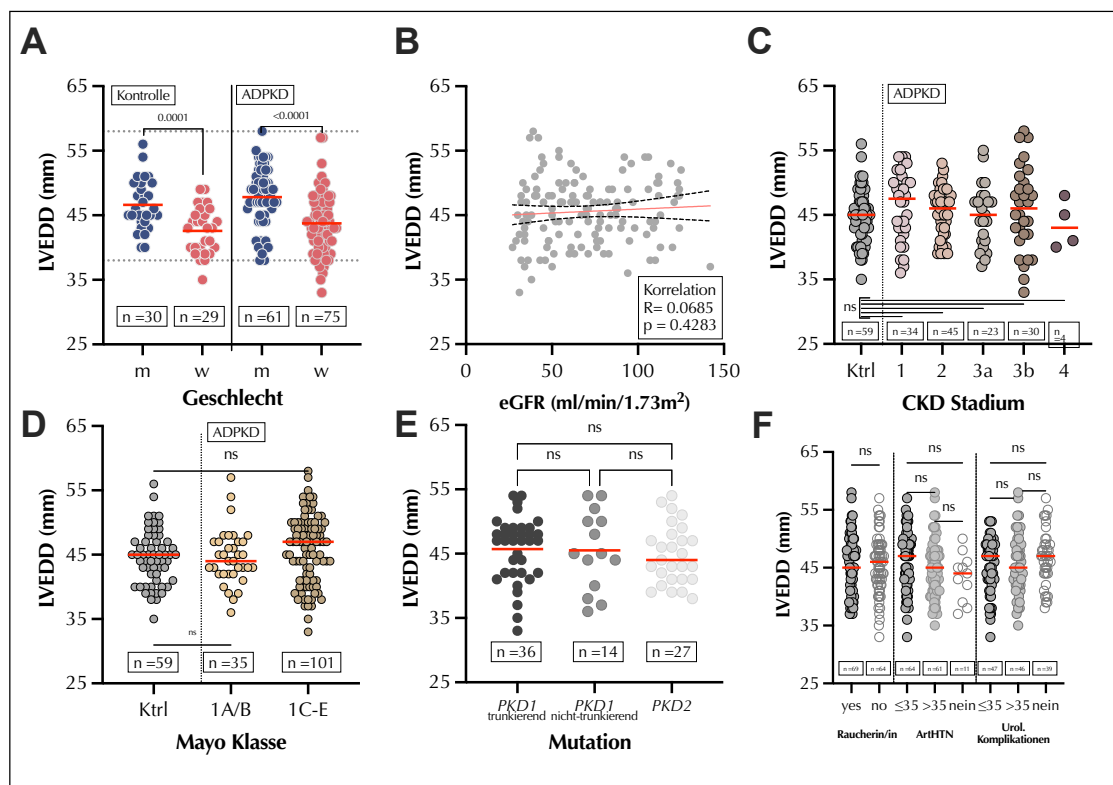


Abbildung 31: Assoziation des LVEDD mit klinischen Merkmalen.

A) Geschlechtsspezifische Verteilung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers bei ADPKD-Patienten/Patientinnen (Mittelwert $\pm$ SD: männlich 47,82 $\pm$ 4,55 mm und weiblich 43,76 $\pm$ 4,66 mm) und Kontrollen (Mittelwert $\pm$ SD: männlich 46,60 $\pm$ 3,87 mm und weiblich 42,59 $\pm$ 3,62 mm) B) Korrelation des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers und eGFR bei ADPKD-Patienten/Patientinnen n. C) Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser in Abhängigkeit von den CKD-Stadien 1-4 bei ADPKD-Patienten und Kontrollen. D) Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser nach Mayo-Klassifikation (1A/B versus 1C/D/E) bei ADPKD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen. E) Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser bei ADPKD-Patienten/Patientinnen im Vergleich zu den jeweiligen Genprodukten (PKD1 und PKD2). Zu den verkürzenden Mutationen gehörten Non-Sense-, Frameshift- und Spleißmutationen sowie große Rearrangements, während zu den nicht-verkürzenden Mutationen Missense-Mutationen und kurze In-Frame-Deletionen und -Insertionen gehörten. F) Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser in Abhängigkeit von relevanten Komorbiditäten. Horizontale rote Linien zeigen Mittelwerte an. ArHTN bedeutet arterielle Hypertonie, ns bedeutet nicht signifikant.



In drei Fällen wurde der linke Ventrikel als erweitert eingestuft, wohingegen die Mehrheit der ADPKD-Patienten/Patientinnen (n=138, 97,87 %) einen LVEDD im Normalbereich aufwies. Wie erwartet hatten Frauen in beiden Gruppen einen signifikant niedrigeren LVEDD (Abbildung 31A,  $47,82 \pm 4,55$  (m),  $43,76 \pm 4,66$  (f) (ADPKD) vs.  $46,60 \pm 3,87$  (m),  $42,59 \pm 3,62$  (f) (Kontrolle)). Bei keinem anderen untersuchten klinischen Merkmal zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem LVEDD (Abbildung 31B-F).

Zur weiteren Beurteilung der linksventrikulären systolischen Funktion wurde die linksventrikuläre Auswurfraction (EF) in Abhängigkeit von den klinischen Merkmalen untersucht (Abbildung 32).

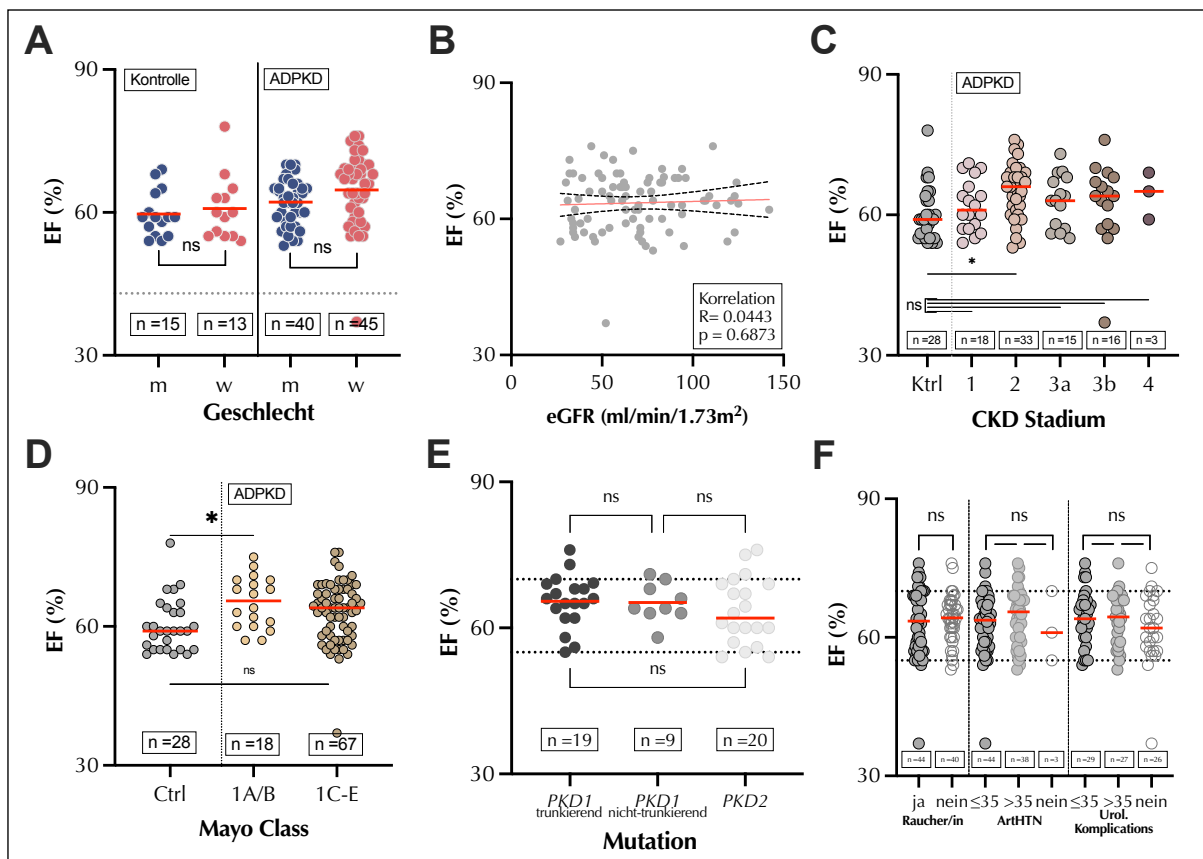


Abbildung 32: Assoziation der EF mit klinischen Merkmalen.

A) Geschlechtsspezifische Verteilung der Ejektionsfraktion bei ADPKD-Patienten/Patientinnen und Kontrollen B) Korrelation von Ejektionsfraktion und eGFR bei ADPKD-Patienten/Patientinnen. C) Auswurfraction nach CKD-Stadien 1-4 bei ADPKD-Patienten (Mittelwert  $\pm$  SD: CKD1  $62,00 \pm 5,48$  mm, CKD2  $65,19 \pm 5,91$  mm, CKD3a  $62,97 \pm 5,62$  mm, CKD3b  $62,38 \pm 8,72$  mm, CKD4  $64,33 \pm 5,03$  mm) gegenüber Kontrollen (Mittelwert  $\pm$  SD  $60,21 \pm 5,72$  mm) D) Auswurfraction nach Mayo-Klassifikation (1A/B (Mittelwert  $\pm$  SD:  $65,22 \pm 5,59$  mm) versus 1C/D/E (Mittelwert  $\pm$  SD:  $63,07 \pm 6,54$  mm)) bei ADPKD-Patienten/Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen (Mittelwert  $\pm$  SD:  $60,21 \pm 5,72$  mm). E) Auswurfraction bei ADPKD-Patienten/Patientinnen unter den jeweiligen Genprodukten (PKD1 und PKD2). Zu den abbrechenden Mutationen gehörten Non-Sense-, Frameshift- und Spleißmutationen sowie große Rearrangements, während zu den nicht-abbrechenden Mutationen Missense-Mutationen und kurze In-Frame-Deletionen und -Insertionen gehörten. F) Ejektionsfraktion in Abhängigkeit von relevanten Komorbiditäten. Die horizontalen Linien zeigen die Medianwerte an.

Bei fast allen ADPKD-Patienten/Patientinnen wurden eine insgesamt gute systolischen Funktion detektiert (99,29 %, n=140), während nur ein Patient eine mäßig reduzierte linksventrikuläre systolische Funktion aufwies. ADPKD-Patienten/Patientinnen mit einer EF von weniger als 30 % (n = 3) wurden von der Analyse ausgeschlossen. Auch wurden keine Wandbewegungsanomalien festgestellt. Bei der EF zeigte sich weder ein signifikanter

Zusammenhang zwischen Geschlecht, CKD-Stadium, Mayo-Klasse, Genetik oder Komorbiditäten. Wir bewerteten die linksventrikuläre diastolische Funktion anhand von E/a und E/lat e' (Abbildung 34) und den rechtsventrikulären basalen Durchmesser (RVd basal) als Marker für die rechtsventrikuläre Funktion (Abbildung 33) und fanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen ADPKD-Patienten/Patientinnen und Kontrollpersonen.

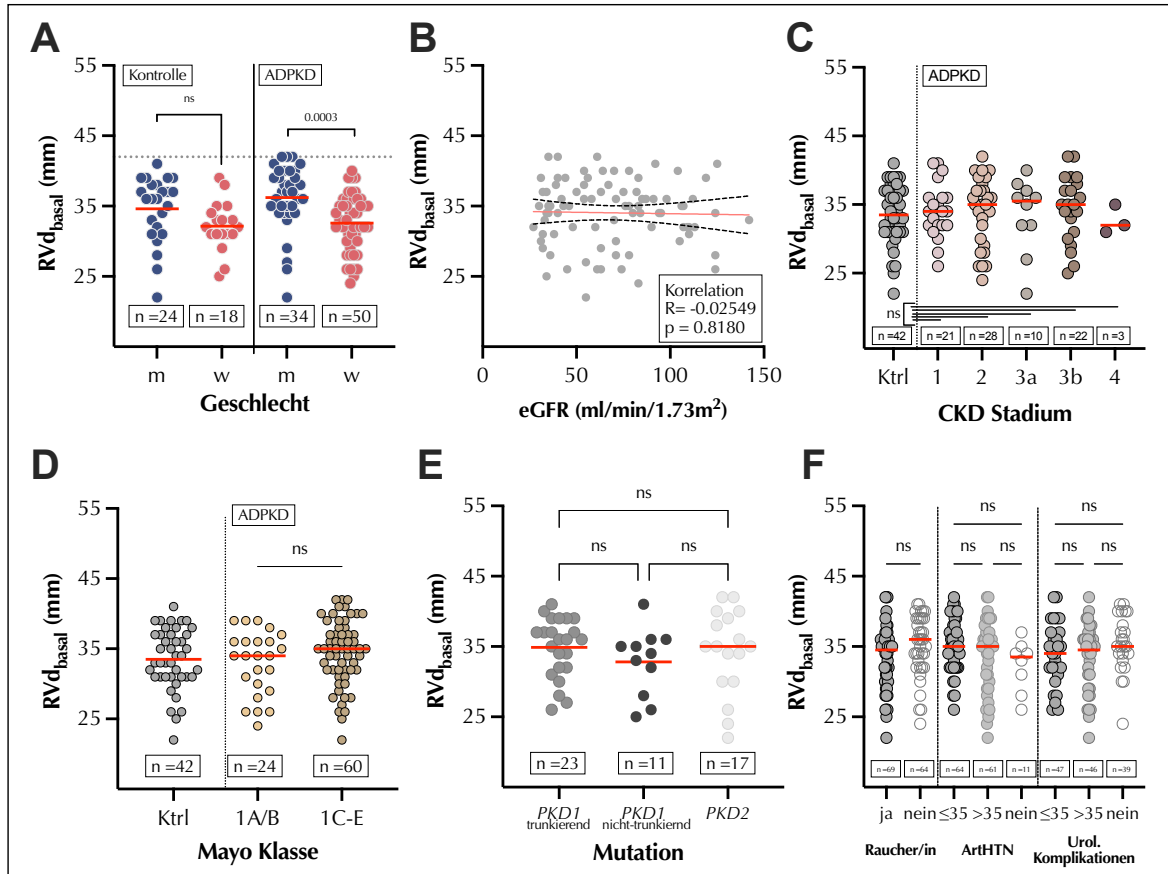


Abbildung 33: Zusammenhang zwischen RVD und klinischen Merkmalen.

A) Geschlechtsspezifische Verteilung des RVD bei ADPKD-Patienten/Patientinnen (Mittelwert $\pm$ SD: männlich 36,21 $\pm$ 4,66 mm und weiblich 32,58 $\pm$ 3,99 mm) und Kontrollen (Mittelwert $\pm$ SD: männlich 34,63 $\pm$ 4,68 mm und weiblich 32,17 $\pm$ 3,50 mm) B) Pearson-Korrelation von RVD und eGFR bei ADPKD-Patienten/Patientinnen. C) RVD nach CKD-Stadien 1-4 bei ADPKD-Patienten/Patientinnen (Mittelwert $\pm$ SD: CKD1 34,14 $\pm$ 3,96 mm, CKD2 34,00 $\pm$ 5,05 mm, CKD3a 33,50 $\pm$ 5,46 mm, CKD3b 34,45 $\pm$ 4,74 mm, CKD4 32,67 $\pm$ 2,08 mm) gegenüber Kontrollen (Mittelwert $\pm$ SD 33,57 $\pm$ 4,35 mm) D) RVD nach Mayo-Klassifikation (1A/B (Mittelwert $\pm$ SD: 32,96 $\pm$ 4,55 mm) versus 1C/D/E (Mittelwert $\pm$ SD: 34,48 $\pm$ 4,60 mm)) bei ADPKD-Patienten/Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen (Mittelwert $\pm$ SD 33,57 $\pm$ 4,35 mm). E) RVD bei ADPKD-Patienten/Patientinnen unter den jeweiligen Genprodukten (PKD1 und PKD2). Zu den abbrechenden Mutationen gehörten Non-Sense-, Frameshift- und Spleißmutationen sowie große Rearrangements, während zu den nicht-abbrechenden Mutationen Missense-Mutationen sowie kurze In-Frame-Deletionen und -Insertionen gehörten. F) RVD nach (ehemaligen) Rauchern und relevanten Komorbiditäten (ArHTN). Horizontale rote Linien zeigen Mittelwerte an. ArHTN bedeutet arterielle Hypertonie, ns bedeutet nicht signifikant.

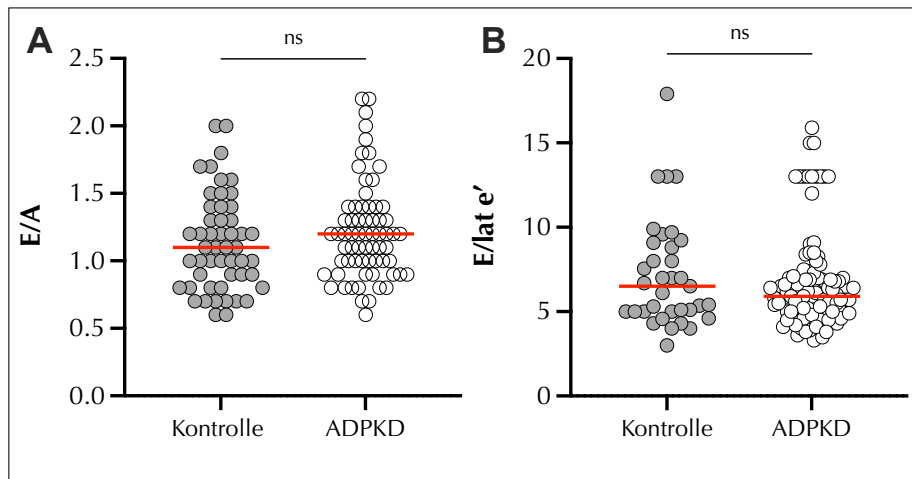


Abbildung 34: Bewertung der linksventrikulären diastolischen Funktion mittels E/A. (A, Mittelwert $\pm$ SD: Kontrollen  $1,13 \pm 0,36$  vs. ADPKD-Patienten/Patientinnen  $1,22 \pm 0,36$ ) und E/lat e' (B, Mittelwert $\pm$ SD: Kontrollen  $7,20 \pm 3,23$  vs. ADPKD-Patienten  $6,77 \pm 2,86$ ) bei Kontrollpersonen und ADPKD-Patienten/Patientinnen. ns bedeutet nicht signifikant

Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen klinischen Merkmalen und der systolischen Exkursion des Trikuspidalrands (TAPSE, engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*) als Surrogatparameter für die rechtsventrikuläre systolische Funktion untersucht (Abbildung 35).

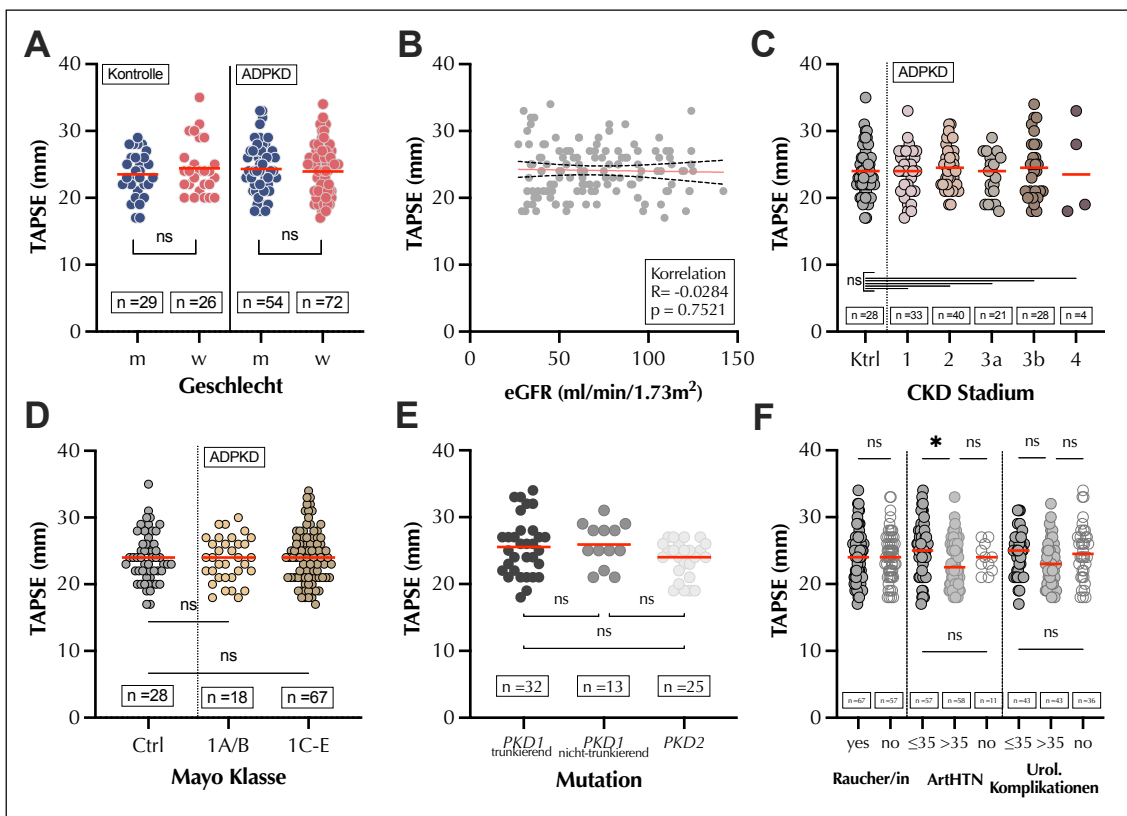


Abbildung 35: Assoziation der TAPSE mit klinischen Merkmalen.

A) Geschlechtsspezifische Verteilung der TAPSE bei ADPKD-Patienten/Patientinnen und Kontrollen B) Korrelation von TAPSE und eGFR bei ADPKD-Patienten/Patientinnen. C) TAPSE nach CKD-Stadien 1-4 bei ADPKD-Patienten/Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen mit erhaltener Nierenfunktion (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). D) TAPSE nach Mayo-Klassifikation (1A/B versus 1C/D/E) bei ADPKD-Patienten/Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen. E) TAPSE bei ADPKD-Patienten nach den jeweiligen Genprodukten (PKD1 und PKD2). Zu den abbrechenden Mutationen gehörten Non-Sense-, Frameshift- und Spleißmutationen sowie große Rearrangements, während zu den nicht-abbrechenden Mutationen Missense-Mutationen sowie kurze In-Frame-Deletionen und -Insertionen gehörten. F) TAPSE in Abhängigkeit von relevanten Komorbiditäten. Die horizontalen Linien zeigen die Medianwerte an. Die Signifikanzniveaus sind nur dann mit einem Sternchen gekennzeichnet, wenn die festgestellten Unterschiede signifikant waren.

Ein Wert von mehr als 16 mm wurde als normal angesehen<sup>82</sup>, was in allen Fällen in dieser Kohorte von ADPKD-Patienten/Patientinnen und Kontrollen beobachtet wurde. Wie bei der LV-EF wurde auch bei der TAPSE kein signifikanter Unterschied zwischen ADPKD-Patienten/Patientinnen und Kontrollen hinsichtlich des Geschlechts, CKD-Stadium, Mayo-Klasse, Genetik oder Begleiterkrankungen festgestellt. Nur Patienten/Patientinnen mit ADPKD, die vor dem 35. Lebensjahr eine arterielle Hypertonie entwickelt hatten, wiesen eine signifikant höhere TAPSE als Patienten/Patientinnen auf, bei denen nach dem 35. Lebensjahr eine arterielle Hypertonie nachgewiesen wurde. Der rechte Ventrikel wurde in 96,45 % (n = 136) als normal groß, in 1,42 % (n = 2) als grenzwertig und in 1,23 % (n = 3) der 141 Fälle von einem zertifizierten Kardiologen anhand der Richtlinien der Europäischen und der Amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie für Echokardiographie<sup>82</sup> als erweitert eingestuft. In ähnlicher Weise wurde der rechte Vorhof in 90,98 % (n = 121) als normal groß und in 9,02 % (n = 12) der 133 untersuchten Fälle als erweitert eingestuft. In ähnlicher Weise untersuchten wir den maximalen Druckgradienten über der Aortenklappe (Abbildung 36) und der Trikuspidalklappe (Abbildung 37).

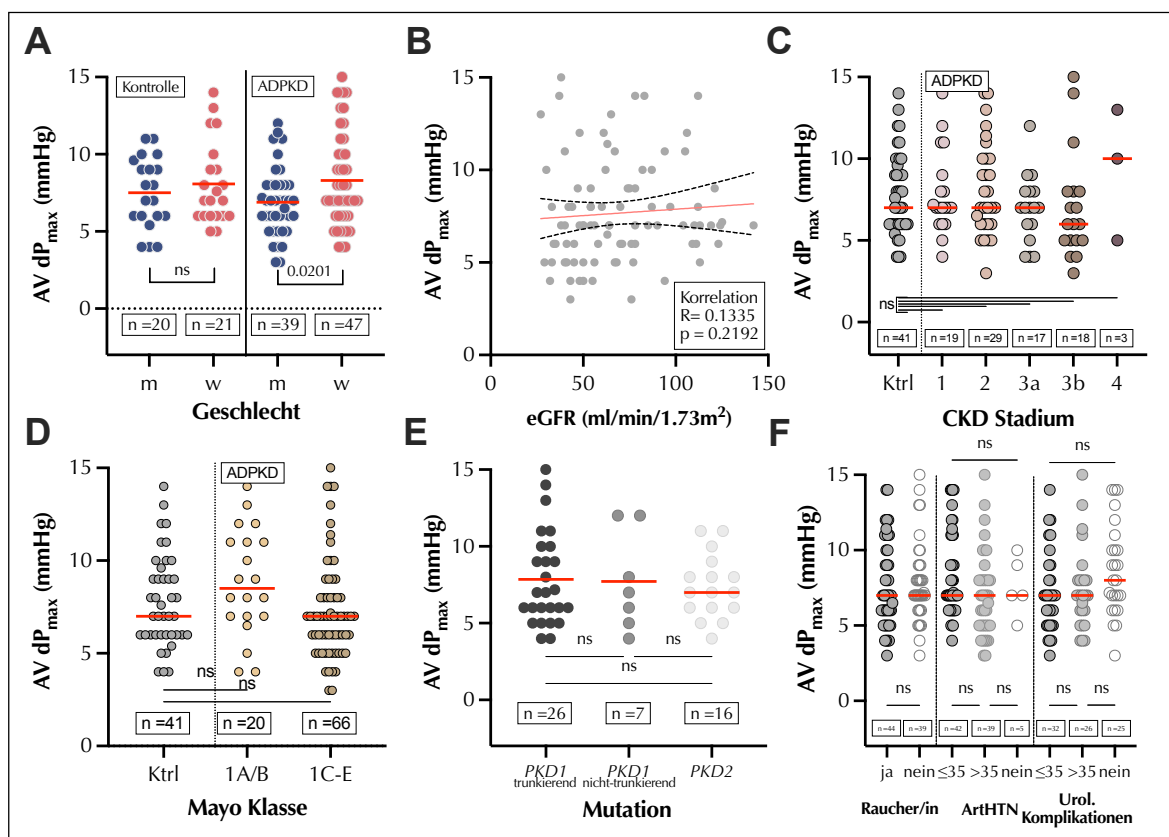


Abbildung 36: Assoziation des AV  $dP_{max}$  mit klinischen Merkmalen.

A) Geschlechtsspezifische Verteilung von AV  $dP_{max}$  bei ADPKD-Patienten/Patientinnen und Kontrollen B) Korrelation von AV  $dP_{max}$  und eGFR bei ADPKD-Patienten/Patientinnen. C) AV  $dP_{max}$  nach CKD-Stadien 1-4 bei ADPKD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen mit erhaltener Nierenfunktion ( $eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). D) AV  $dP_{max}$  gemäß Mayo-Klassifikation (1A/B versus 1C/D/E) bei ADPKD-Patienten/Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen. E) AV  $dP_{max}$  bei ADPKD-Patienten/Patientinnen nach den jeweiligen Genprodukten (PKD1 und PKD2). Zu den abbrechenden Mutationen gehören Non-Sense-Mutationen, Frameshift-Mutationen, Spleißmutationen und große Rearrangements, während zu den nicht-abbrechenden Mutationen Missense-Mutationen und kurze In-Frame-Deletionen und -Insertionen gehören. F) AV  $dP_{max}$  in Abhängigkeit von relevanten Komorbiditäten. Die horizontalen Linien zeigen die Medianwerte an.

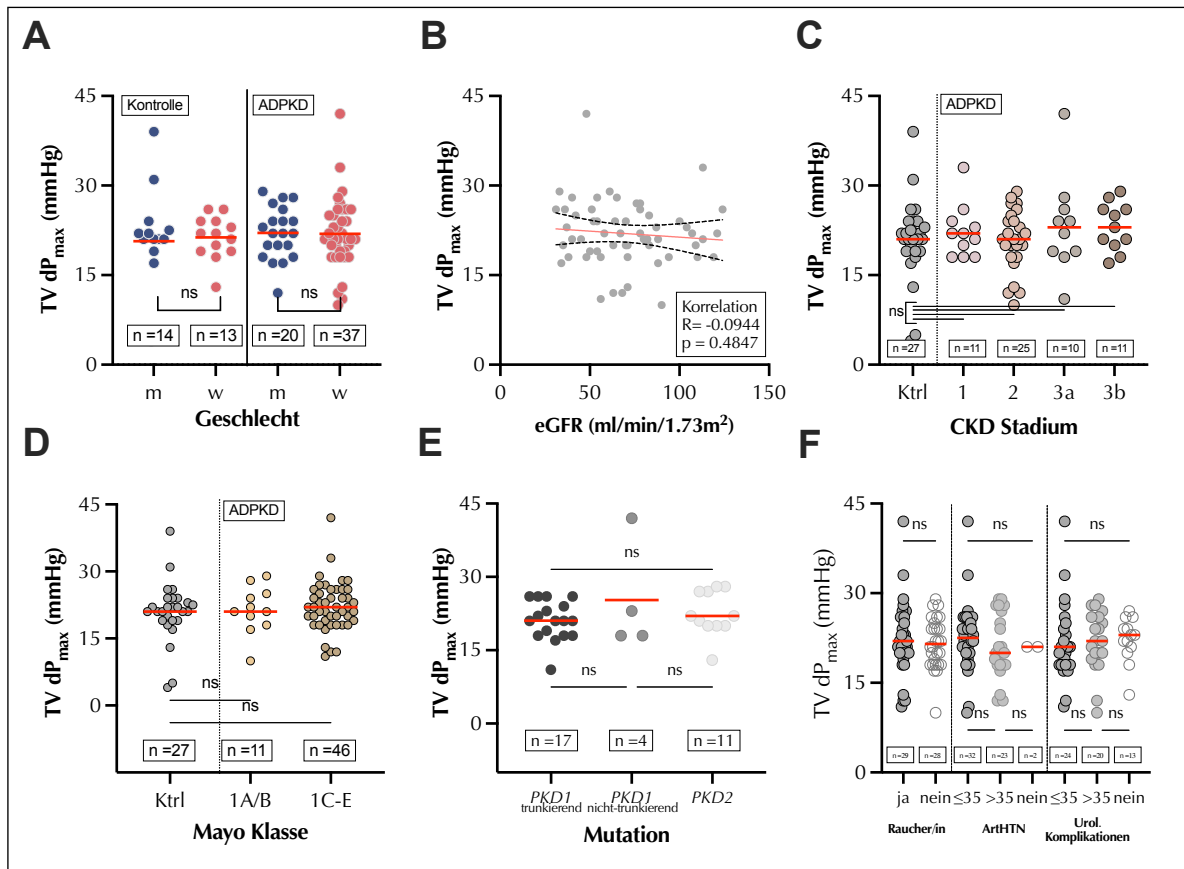


Abbildung 37: Assoziation des TV  $dP_{max}$  mit klinischen Merkmalen.

A) Geschlechtsspezifische Verteilung von TV  $dP_{max}$  bei ADPKD-Patienten/Patientinnen und Kontrollen B) Korrelation von TV  $dP_{max}$  und eGFR bei ADPKD-Patienten. C) TV  $dP_{max}$  nach CKD-Stadien 1-4 bei ADPKD-Patienten/Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen mit erhaltener Nierenfunktion (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). D) TV  $dP_{max}$  gemäß Mayo-Klassifikation (1A/B versus 1C/D/E) bei ADPKD-Patienten/Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen. E) TV  $dP_{max}$  bei ADPKD-Patienten/Patientinnen nach den jeweiligen Genprodukten (PKD1 und PKD2). Zu den abbrechenden Mutationen gehören Non-Sense-Mutationen, Frameshift-Mutationen, Spleißmutationen und große Rearrangements, während zu den nicht-abbrechenden Mutationen Missense-Mutationen und kurze In-Frame-Deletionen und -Insertionen gehören. F) TV  $dP_{max}$  in Abhängigkeit von relevanten Komorbiditäten. Die horizontalen Linien zeigen die Medianwerte an. Die Signifikanzniveaus sind nur dann mit einem Sternchen gekennzeichnet, wenn die festgestellten Unterschiede signifikant waren.

Weibliche Patientinnen hatten in beiden Gruppen im Durchschnitt einen größeren Druckgradienten über der Aortenklappe, aber dieser Unterschied war nur bei den ADPKD-Patientinnen signifikant, während sich keines der anderen untersuchten klinischen Merkmale signifikant unterschied.

Auch beim linken Vorhofvolumen gab es bei keinem der untersuchten klinischen Merkmale signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Abbildung 38).

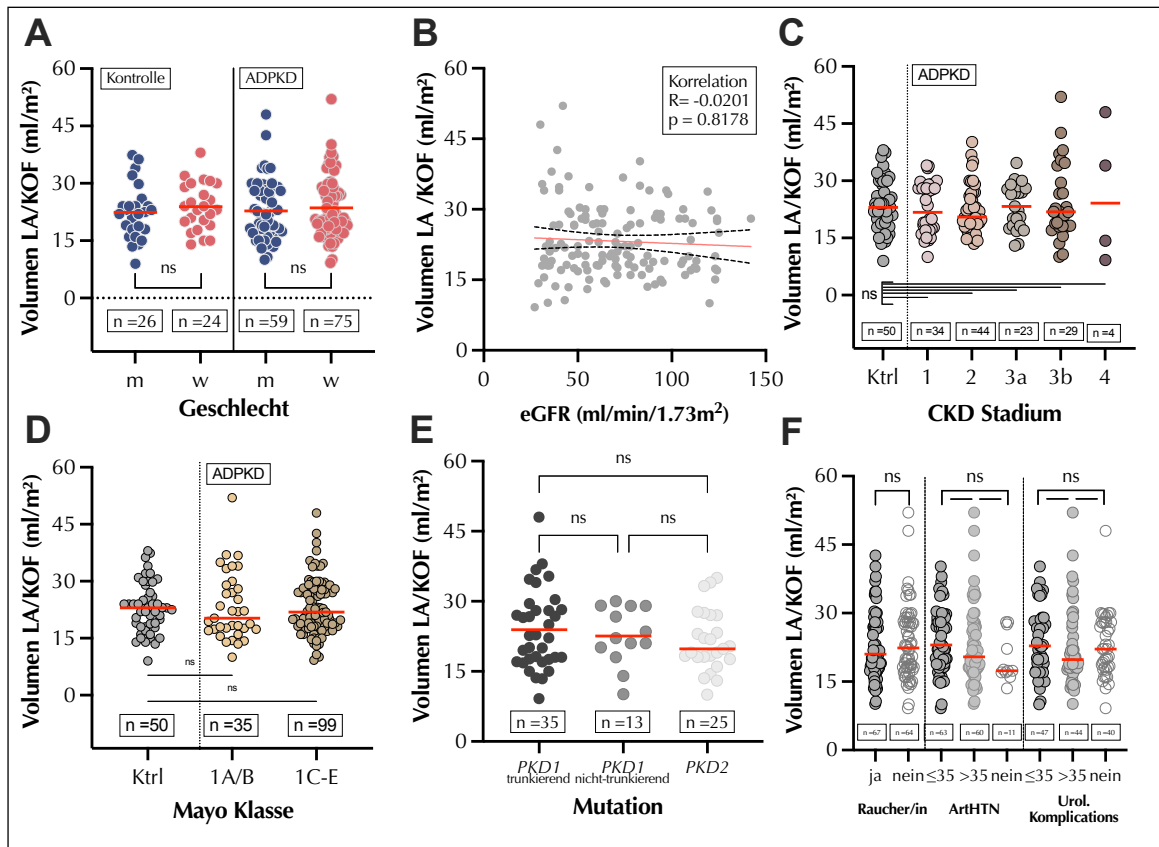


Abbildung 38: Assoziation des linksatrialen Volumens mit klinischen Merkmalen.

A) Geschlechtsspezifische Verteilung des linksatrialen Volumens bei ADPKD-Patienten/Patientinnen und Kontrollen B) Korrelation von linksatrialem Volumen und eGFR bei ADPKD-Patienten/Patientinnen. C) Linksatriales Volumen nach CKD-Stadien 1-4 bei ADPKD-Patienten/Patientinnen im Vergleich zu Kontrollen mit erhaltener Nierenfunktion (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). D) Linksatriales Volumen nach Mayo-Klassifikation (1A/B versus 1C/D/E) bei ADPKD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen. E) Linksatriales Volumen bei ADPKD-Patienten/Patientinnen im Verhältnis zu den jeweiligen Genprodukten (PKD1 und PKD2). Zu den abbrechenden Mutationen gehörten Non-Sense-, Frameshift- und Spleißmutationen sowie große Rearrangements, während zu den nicht-abbrechenden Mutationen Missense-Mutationen und kurze In-Frame-Deletionen und -Insertionen gehörten. F) Volumen des linken Vorhofs in Abhängigkeit von relevanten Komorbiditäten. Die horizontalen Linien zeigen Mittelwerte an. LA = linkes Atrium, KOF = Körperoberfläche.

In 122 Fällen (86,52 %) wurde das Volumen des linken Vorhofs als normal eingestuft, während es bei 19 Patienten/Patientinnen (13,48 %) vergrößert war. ADPKD-Patienten/Patientinnen ohne arterielle Hypertonie hatten folglich ein geringeres linkes Vorhofvolumen, allerdings nicht signifikant.



## 5. Diskussion

Als systemische Erkrankung ist die ADPKD mit einer Vielzahl von extrarenalen Manifestationen verbunden, welche die Mehrheit der Patienten/Patientinnen betreffen, darunter insbesondere hepatische sowie kardiale Manifestationen. Ziel der Arbeit war es, die beiden häufigsten extrarenalen Manifestationen, die hepatische und kardiale Beteiligung, anhand Daten aus dem deutschen AD(H)PKD-Studie zu charakterisieren.

### 5.1. Hepatische Manifestation der ADPKD

Hepatische Zysten stellen im Rahmen der ADPKD eine häufige extrarenale Manifestation dar. Bei erhaltender Leberfunktion bleiben Leberzysten für eine Mehrheit der Betroffenen asymptomatisch<sup>55</sup>. Selten treten Schmerzen auf, welche bei chronischen und schweren Verläufen eine Dekompression der Zyste erforderlich machen können und/oder eine Zysteninfektion nach sich ziehen. Die Detektion hepatischer Zysten ist aufgrund verbesserter bildgebender Verfahren, der geringeren kardiovaskulären Mortalität und der verlängerten Nierenüberlebenszeit und Lebenserwartung durch Verfügbarkeit der Nierenersatztherapie häufiger geworden<sup>83</sup>. Umso relevanter ist die Charakterisierung hepatischer Manifestationen, da die klinischen Auswirkungen noch nicht vollständig bekannt sind und nur in einer geringen Anzahl von Studien untersucht wurden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher zunächst die Prävalenz der Leberzysten anhand von ADPKD-Patienten/Patientinnen des deutschen AD(H)PKD-Registers untersucht und mit der Prävalenz von vorangegangenen Studien verglichen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Prävalenz hepatischer Manifestationen in verschiedenen Studien.

Studie	Kohorte (n)	Jahr der Veröffentlichung	Prävalenz Leberzysten	Bildgebendes Verfahren
			(%)	
Diese Arbeit	880	2022	81,71%	MRT
Milutinovic et al. <sup>84</sup>	158	1980	29%	Sonographie
Gabow et al. <sup>85</sup>	239	1990	10-20% in Pat. <30 Jahre 50-70% in Pat. >60 Jahre	Sonographie
Bae et al. <sup>86</sup>	230	2006	83%	MRT

Im Gegensatz zu Nierenzysten werden Leberzysten nicht bereits *in utero* und selten vor der Pubertät entdeckt. Frühere sonographische Studien, berichteten über eine Prävalenz von etwa 10 bis 20 % bei jungen Patienten/Patientinnen unter 30 Jahren und 50 bis 70 % über 60 Jahre<sup>85</sup>. In einer Studie mit 230 ADPKD-Patienten/Patientinnen im Alter zwischen 15 und 46 Jahren wurden jedoch mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT), die bei der Erkennung kleiner Zysten wesentlich empfindlicher ist als Ultraschall, bei 83 % hepatische Zysten festgestellt<sup>86</sup>. Im Rahmen dieser Studie wurde eine Prävalenz von Leberzysten von 81,71% bei erwachsenen ADPKD Patienten/Patientinnen ermittelt, die sich mit diesem Ergebnis deckt. Im Rahmen der Studie von Bae *et al.*<sup>86</sup> wurden ADPKD-Patienten/Patientinnen zusätzlich nach Altersgruppen aufgeteilt und es zeigte sich eine höhere Prävalenz von bis zu 94% mit steigendem Alter. Dies konnte durch die vorgelegte Studie insbesondere in der

Gruppe der männlichen Patienten bestätigt werden. Bei den untersuchten weiblichen Patientinnen zeigte sich eine Zunahme des Anteils an Patientinnen mit Leberzysten bis zur Altersgruppe von 40-49 Jahren. Hiernach fand sich in der vorliegenden Kohorte ein Abfall der Prävalenz. Mögliche Ursachen für eine verringerte Inzidenz von Abfall in dieser Altersgruppe könnten das östrogenabhängige Wachstum von Leberzysten bei weiblichen ADPKD-Patientinnen sein, das nach Erreichen der Menopause zu einer verminderten Inzidenz in dieser Altersgruppe führen könnte.

Obwohl das allgemeine Auftreten hepatischer Zysten bei ADPKD keine geschlechtsspezifischen Unterschiede aufweist, können Frauen zu einem früheren Zeitpunkt Zysten entwickeln. Darüber hinaus haben Frauen viel häufiger als Männer große Leberzysten, vor allem dann, wenn mehrere Schwangerschaften stattgefunden haben<sup>83,85,86</sup>. Dieses beschleunigte Wachstum von Leberzysten ist möglicherweise auf die Empfindlichkeit der Zysten gegenüber weiblichen Steroidhormonen zurückzuführen. Östrogenrezeptoren sind auf Cholangiozyten in Leberzysten vorhanden. Im Rattenmodell und bei menschlichen *in vitro*-Zelllinien der Leber nimmt das Wachstum der Cholangiozyten nach Verabreichung von Östrogen zu und nach Verabreichung von Östrogenblockern wie Tamoxifen oder Fulvestrant ab<sup>87,88</sup>. Die Entdeckung, dass postmenopausales Östrogen mit einer selektiven Vergrößerung der Leberzysten und des Leberparenchyms in Verbindung gebracht werden kann<sup>89</sup>, steht im Einklang mit dieser Idee. 58 % der Frauen im Alter von >48 Jahren mit polyzystischen Lebern (höhenbereinigtes Lebervolumen >1800 ml/m) zeigten bei der Nachuntersuchung eine signifikante Rückbildung des Lebervolumens, während die Leber bei Männern weiter anwuchs<sup>90</sup>. Dies ist ein weiterer Beleg für die Rolle der weiblichen Hormone im Verlauf des Leberzystenwachstums. Zu beachten ist allerdings, dass häufig nicht nur mehr Leberzysten vorliegen, sondern auch das Gesamtvolumen der Leber und somit der nicht-offen zystische Teil des Parenchyms bei ADPKD bzw. polyzystischen Lebererkrankung (PLD) vergrößert ist, welche somit nicht einem möglichen therapeutischen Effekt unterliegen. Auf der Grundlage der vorliegenden Erkenntnisse sollte daher weiblichen PLD-Patientinnen von der Einnahme östrogenhaltiger Verhütungsmittel oder einer Hormonersatztherapie abgeraten werden<sup>89</sup>. Da die Leberwachstumsraten nach der Menopause abnehmen, sollten Behandlungsentscheidungen auf der Grundlage des gemessenen Leberwachstums und ggf. vorliegenden Symptomen bei postmenopausalen Frauen getroffen werden. Letztendlich ist die Blockade von Östrogenrezeptoren oder der Östrogenproduktion ein vielversprechendes Ziel für neue Therapien.

Das Ausmaß der zystischen Erkrankung in Niere und Leber ist hingegen nur schwach korreliert, was darauf hindeutet, dass neben den *PKD*-Mutationen auch andere, für jedes Organ unterschiedliche Faktoren für die Entwicklung und das Fortschreiten der PKD und der PLD wichtig sind<sup>91,92</sup>. ADPKD-Patienten/Patientinnen können keine oder nur wenige Leberzysten haben<sup>95</sup>. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorgelegten Studie, bei denen



ebenfalls kein klarer Zusammenhang zwischen dem Genotyp (*PKD1* oder 2) und dem Vorhandensein von Leberzysten gefunden werden konnte. Zu beachten ist hier allerdings, dass nicht bei allen untersuchten ADPKD-Patienten/Patientinnen eine genetische Untersuchung durchgeführt wurde. Diese Ergebnis deckt sich mit dem einer früheren Studie in der der ADPKD-Genotyp nicht mit dem Schweregrad oder der Wachstumsrate der Leberzysten bei ADPKD-Patienten assoziiert<sup>90</sup>. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass Modifikatoren jenseits des Krankheitsgens, so etwa Umweltfaktoren oder eben Geschlechtshormone, den Leberphänotyp erheblich beeinflussen<sup>90</sup>. Allerdings wurden in anderen Studien mehrere andere Gene identifiziert, die dem Vorhandensein von Leberzysten mit oder ohne Nierenzysten in Verbindung stehen<sup>9,93,94</sup>. So besteht etwa die dominant vererbte isolierte polyzystische Lebererkrankung (engl. *polycystic liver disease*, PCLD) aus Leberzysten, die radiologisch und pathologisch mit denen der ADPKD identisch sind, jedoch ohne klinisch relevante Nierenzysten. Die ursächlichen Gene sind für weniger als 40 % der PCLD-Indexfälle bekannt<sup>96</sup>. In einer Kohorte von 102 nicht verwandten Patienten/Patientinnen, bei denen Mutationen in den beiden häufigsten PCLD-Genen, *PRKCSH* und *SEC63*, ausgeschlossen wurden, konnte mithilfe der Whole-Exom-Sequenzierung heterozygote Loss-of-Function-Mutationen in drei weiteren Genen, *ALG8*, *GANAB* und *SEC61B*, identifiziert werden<sup>96</sup>.

Um einen Einfluss von vorhandenen Leberzysten auf die Integrität der Leber zu untersuchen, wurden exemplarisch drei Leberenzymen (GOT, GPT,  $\gamma$ -GT) untersucht. Mögliche Erhöhung dieser normalerweise intrazellulären (GOT, GPT) bzw. transmembranen ( $\gamma$ -GT) Enzyme können auf eine veränderte zelluläre Permeabilität hindeuten. Es zeigte sich ein signifikant erniedrigter GPT-Wert bei männlichen ADPKD-Patienten beim Vorhandensein von Leberzysten, während bei weiblichen ADPKD-Patientinnen eine signifikant erhöhte  $\gamma$ -GT bei Patientinnen mit Leberzysten festgestellt werden konnte. Im weiteren Verlauf wurde zudem ein möglicher Zusammenhang der Enzymkonzentrationen zur Nierenfunktion untersucht. Hier konnte in beiden Fällen ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Um zudem einen möglichen Einfluss des Alters auf die gemessene Enzymkonzentration zu untersuchen, wurden zusätzliche Korrelationsanalysen durchgeführt. Im Falle der GPT zeigte sich bei männlichen ADPKD-Patienten mit Leberzysten eine signifikante Korrelation für GPT ( $p = <0,0001$ ), die somit auf einen Einfluss des Alters schließen lässt. Bei weiblichen ADPKD-Patientinnen korrelierte die  $\gamma$ -GT gleichermaßen positiv mit dem Alter bei Patientinnen mit ( $p = <0,0001$ ) und ohne ( $p = 0.004$ ) Leberzysten, was auch hier einen zusätzlichen Einfluss des Alters vermuten lässt. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass sowohl das Vorhandensein der Leberzysten, sowie die Nierenfunktion und das Alter einen Einfluss auf die Enzymkonzentration haben. Allerdings ist zu beachten, dass die Medikation der ADPKD-Patienten/Patientinnen hier nicht erfasst wurde, welche möglicherweise ebenfalls einen Einfluss auf die Enzymkonzentrationen hat. Mit zunehmendem Alter und abnehmender GFR

unterliegen Patienten/Patientinnen möglicherweise einer zunehmenden Medikamenteneinnahme (Polypharmazie), welche die beobachtete Enzymerhöhung erklären bzw. zu ihr beitragen könnten. Zudem könnten auch andere Faktoren zu einer Erhöhung der Enzymkonzentrationen beitragen, so neben einem möglichen Alkoholkonsum auch etwa die nicht-alkoholbedingte Lebersteatose, welche mit einer Prävalenz von bis zu 10,7% bei Patienten/Patientinnen mit chronischer Nierenerkrankung beschrieben wurde<sup>95</sup>. ADPKD-spezifische Untersuchungen sind hierzu aktuell noch nicht verfügbar.

Des Weiteren wurde der Einfluss von vorhandenen Leberzysten auf die Lebensqualität von ADPKD-Patienten/Patientinnen mittels des SF-12 Fragebogens untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Lebensqualität zwischen ADPKD-Patienten/Patientinnen mit und ohne Leberzysten. Dies gilt sowohl für die körperliche als auch für die psychische Lebensqualität. Bei der Untersuchung der Korrelation der körperlichen Lebensqualität mit der Nierenfunktion zeigte sich ein positiver Zusammenhang bei männlichen und weiblichen ADPKD-Patienten/Patientinnen mit vorhandenen Leberzysten. Im Falle der psychischen Lebensqualität war keine Korrelation nachweisbar. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen einer früheren Studie von Hogan *et al.*<sup>96</sup>. Hier wurde die Lebensqualität anhand des erweiterten SF-36 Fragebogens bei ADPKD-Patienten/Patientinnen mit vorhandenen Leberzysten verschiedener Schweregrade evaluiert. Auch hier fanden sich keine Unterschiede in der Lebensqualität. Darüber hinaus wurde die Lebensqualität in der Subgruppe der ADPKD-Patientinnen mit diagnostizierter Polyzystischer Lebererkrankung (PLD) untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass ADPKD-Patientinnen PLD eine signifikant schlechtere körperliche Lebensqualität im Vergleich zu ADPKD-Patientinnen mit und ohne Leberzysten aufweisen. Die körperliche Lebensqualität lag in dieser speziellen Patientinnengruppe im Median sogar unterhalb des unteren Grenzwerts der deutschen Normstichprobe, was darauf hinweist, dass die Auswirkungen der PLD auf die körperliche Lebensqualität der Patientinnen erheblich sind. Im Hinblick auf die psychische Lebensqualität wurde ebenfalls eine niedrigere Lebensqualität im Vergleich zu ADPKD-Patientinnen mit und ohne Leberzysten festgestellt, jedoch war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. Die Mittelwerte der drei Gruppen lagen jedoch alle im Bereich der deutschen Normstichprobe, was darauf hindeutet, dass die psychische Lebensqualität der Patientinnen insgesamt nicht beeinträchtigt war. Die Ergebnisse decken sich mit einer Querschnittsanalyse von Wijnands *et al.*<sup>97</sup> welche die gepoolten Daten von 92 Patientinnen mit schwerer PLD aus zwei randomisierten klinischen Studien verwendete. Die Studie ergab, dass die PLD-Patientinnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine signifikant niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität in der körperlichen Dimension aufwiesen, während die mentale Dimension gleichwertig war. Zudem wurden die Auswirkungen von Somatostatinanaloga auf die Lebensqualität von Patienten/Patientinnen mit ADPKD in mehreren Studien untersucht. Somatostatin kann die Bildung von Nieren- und Leberzystenflüssigkeit bei ADPKD oder isolierter PLD minimieren<sup>98-102</sup>. Langwirksame

Somatostatin-Analoga (Lanreotid) und Pansomatostatin-Analoga (Pasireotid) sind bei der Verringerung und in einigen Fällen bei der Umkehrung der polyzystischen Lebervergrößerung von Vorteil<sup>98-104</sup>. Allerdings können sie erhebliche Nebenwirkungen verursachen, insbesondere Pasireotid. Daher werden Octreotid und Lanreotid nur bei Patienten/Patientinnen mit schwerer PLD eingesetzt, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. 124 Patientinnen wurden in die Bewertungen einbezogen und ihre Lebensqualität mithilfe des SF36-QoL-Fragebogens beurteilt. Interessanterweise zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Wirkung von Somatostatinanaloga und der Placebogruppe in Bezug auf die Lebensqualität. Allerdings wurde eine leichte Verbesserung in der körperlichen Lebensqualität festgestellt, die jedoch geringfügig von statistischer Signifikanz abwich ( $p = 0,06$ ). Ein weiterer Aspekt, der in der vorgelegten Arbeit war auf Grund der geringen Datenlage nicht untersucht werden konnte, ist der Vergleich der Lebensqualität vor und unter Somatostatin Analoga. Daher wurden diese Kohorte lediglich deskriptiv beschrieben. In der untersuchten Kohorte konnten 7 ADPKD Patientinnen identifiziert werden, welche mit Somatostatinanaloga behandelt wurden. Diese wurden teilweise zunächst mit Octreotid behandelt, was dann aufgrund der einfacheren Handhabbarkeit und der in der Zwischenzeit bessern Studienlage auf Lanreotid umgestellt wurde. Das Somatostatin-Analogon Lanreotid wurden im Rahmen der DIPAK-1-Studie (engl. *Developing Interventions to Halt Progression of ADPKD 1*), in seiner Wirksamkeit zur Erhaltung der Nierenfunktion bei ADPKD untersucht<sup>105</sup>. Bei ADPKD-Patienten/Patientinnen im Spätstadium verlangsamte die Behandlung mit Lanreotid im Vergleich zur Standardbehandlung die Abnahme der Nierenfunktion über einen Nachbeobachtungszeitraum von 2,5 Jahren nicht<sup>106</sup>. Diese Ergebnisse sprechen nicht für den Einsatz von Lanreotid zur Behandlung der ADPKD im Spätstadium. Allerdings konnte gezeigt werden das Lanreotid in einem Beobachtungszeitraum von 120 Wochen das Wachstum der Leber und des kombinierten Leber- und Nierenvolumens reduzierte<sup>107</sup>. Dieser Effekt war auch 4 Monate nach der letzten Lanreotid-Injektion noch vorhanden<sup>107</sup>.

Zusätzlich wurde für eine Subkohorte von 55 Patienten/Patientinnen zudem Segmentierungen der Leber durchgeführt, um so mittels T2-Map einen möglichen Einfluss des Medikamentes Tolvaptan auf die Leber zu untersuchen. Tolvaptan wurde als erstes zielgerichtetes Medikament zur Behandlung der ADPKD zugelassen. Obwohl die Behandlung mit diesem Wirkstoff zu erheblichen Vorteilen hinsichtlich der Nierenfunktion und des gesamten Nierenvolumens führt, wurde bisher keine Wirkung auf die Lebermanifestation erwartet, da keine Expression des V2-Rezeptors in der Leberzellen vorliegt<sup>108</sup>. Neuere Daten zeigen jedoch eine Induktion des V2-Rezeptors in polyzystischen Lebern<sup>71</sup> und ein weiterer Fallbericht deutet auf eine Wirkung von Tolvaptan auf das Lebervolumen hin<sup>72</sup>. In einer initialen Analyse wurde keine Korrelation zwischen dem Leber- und Nierenvolumen festgestellt. Allerdings wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem Lebervolumen und dem Alter der

Patienten/Patientinnen gefunden. Darüber hinaus wurde die Zystenfraktion in Bezug auf das Alter der ADPKD-Patienten/Patientinnen untersucht, und es wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Zystenfraktion und dem Alter festgestellt. Eine weitere Gruppe von Patienten/Patientinnen wurde vor und nach Beginn der Tolvaptantherapie mittels T2 Mapping untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass sich die T2-Signalintensität in der Leber und allen anderen untersuchten Organen sowie im Unterhautfettgewebe nach der Tolvaptantherapie verringerte. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die Tolvaptan-Therapie Auswirkungen auf die Gewebestruktur und das Wasserhaushalt dieser Organe hat. Im Falle der Niere ist dies auf Grund der Expression des V2-Rezeptors zu erwarten<sup>109</sup>, während die Expression in der Milz nicht vorliegt. T2 Mapping deutet somit auf einen Effekt von Tolvaptan hin, der vermutlich nicht rezeptorvermittelt ist, jedoch den Wassergehalt im gesamten Körper beeinflusst. Es ist jedoch unklar, wie sich diese Veränderungen langfristig auf die Gesundheit der Patienten/Patientinnen auswirken. Weitere Studien unter Verwendung von MRT-Daten von ADPKD-Patienten/Patientinnen mit und ohne Tolvaptantherapie sind erforderlich, um einen möglichen Einfluss von Tolvaptan auf das Lebervolumen zu bestätigen.

## 5.2. Kardiale Manifestationen der ADPKD

Herzhypertrophie und linksventrikuläre Dysfunktion werden durch eine RAAS-Aktivierung verursacht, die zu arterieller Hypertonie führt, sowie durch andere Mechanismen, darunter die Abnahme der Nierenfunktion, eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems, Insulinresistenz und Störungen der Feinabstimmung des Gefäßtonus<sup>110</sup>. Für ADPKD haben klinische Studien die Bedeutung der linksventrikulären Hypertrophie nachgewiesen<sup>111-113</sup>. Angesichts des Zusammenhangs zwischen ADPKD und linksventrikulärer Hypertrophie und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sowie der Tatsache, dass kardiovaskuläre Komplikationen die häufigste Todesursache bei ADPKD-Patienten/Patientinnen sind, sind eine frühzeitige Behandlung und möglicherweise eine Vorbeugung entscheidende Ziele eines jeden Therapieplans. Außerdem wurde berichtet, dass ADPKD mit angeborenen Herzfehlern in Verbindung gebracht wird. Die genauen Übertragungswege und Wechselwirkungen sind jedoch noch weitgehend unbekannt<sup>114</sup>. Wir untersuchten kardiale Manifestationen bei einer Untergruppe von 141 ADPKD-Patienten/Patientinnen, die am deutschen AD(H)PKD-Register teilnahmen und sich einer klinischen Untersuchung, einer abdominalen MRT und einer transthorakalen Echokardiographie unterzogen, um die Häufigkeit, die Charakteristika und die potenziellen Korrelationen der kardialen Manifestationen der Krankheit zu bestimmen. Echokardiografische Parameter zur Beurteilung der links- und rechtsventrikulären Herzfunktion wurden berücksichtigt und mit einer Kontrollkohorte von 60 Nierenspenderkandidaten verglichen. Zunächst wurde die Prävalenz von Herzklappenfehlern bei ADPKD-Patienten/Patientinnen mit Hilfe der Echokardiographie bestimmt. Während andere Studien über eine geringere Prävalenz von Herzklappenfehlern berichteten<sup>115-117</sup>, fanden wir in dieser Studie überwiegend eine leichte Mitralklappenregurgitation in 63,12 % und eine leichte Trikuspidalklappenregurgitation in 62,14 % (siehe Tabelle 11) heraus.

*Tabelle 11: Verteilung der Herzklappenfehler verschiedener Studien.*

Studie	Kohorte (n)	Jahr der Veröffentlichung	Mitralklappe		Trikuspidalklappe		Aortenklappe
			Insuffizienz (%)	Prolaps (%)	Insuffizienz (%)	Prolaps (%)	Insuffizienz (%)
Diese Arbeit	141	2022	63.12	4.25	62.14	-	15.6
Leier <i>et al.</i> <sup>118</sup>	11	1984	27.27	-	-	-	-
Hossack <i>et al.</i> <sup>116</sup>	163	1988	31	26	15	6	8
Timio <i>et al.</i> <sup>117</sup>	228	1992	30	25	-	5	19
Varnero <i>et al.</i> <sup>119</sup>	21	1992	23	33	-	18	9
Castiglioni <i>et al.</i> <sup>40</sup>	25	1995	5	4	4	-	1
Lumiaho <i>et al.</i> <sup>115</sup>	109 (PKD1 only)	2001	13	26	4	-	-

Interessanterweise wurde in dieser Studie eine deutlich höhere Prävalenz der Mitralsuffizienz festgestellt als in früheren Berichten, während wir einen Mitralsprolaps nicht häufig beobachteten. Beim direkten Vergleich der Prävalenz in dieser und früheren Studien müssen jedoch die Fortschritte der Echokardiographie in den letzten Jahren berücksichtigt werden, insbesondere bei der Erkennung kleinerer Klappenregurgitationen. Obwohl der

Mitralklappenprolaps ein charakteristischer Befund bei ADPKD-Patienten/Patientinnen ist, kann eine Mitralinsuffizienz auch als Folge von Bluthochdruck auftreten, der bei 91,49 % der Patienten/Patientinnen vorhanden war. Während die meisten Klappenbefunde mild waren, kann die Klappenerkrankung über Jahre hinweg fortschreiten. In jedem Fall bestätigt die hohe Prävalenz erneut, wie wichtig es ist, Herzklappenfehler bei ADPKD-Patienten/Patientinnen zu berücksichtigen.

Was die systolische Funktion des linken Ventrikels betrifft, so wies unsere Kontrollkohorte eine signifikant niedrigere mittlere EF (60,21 % gegenüber 63,53 %) als die ADPKD-Patienten/Patientinnen auf, obwohl die Werte im Normalbereich lagen. Dabei ist zu beachten, dass nur wenige Patienten/Patientinnen mit einer EF < 30 % ausgeschlossen wurden und ADPKD-Patienten/Patientinnen im Durchschnitt jünger ( $44,17 \pm 11,23$  Jahre) waren als die Kontrollgruppe ( $55,31 \pm 10,04$  Jahre). Das Ergebnis war jedoch trotz eines eindeutigen Ausreißers mit einer niedrigen EF in der ADPKD-Gruppe signifikant. Folglich bleibt dies ein interessanter Befund, der mit der erhöhten RAAS-Aktivität im Zusammenhang mit ADPKD und einer eventuellen Aktivierung des sympathischen Nervensystems in Verbindung gebracht werden könnte. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der EF in Bezug auf die verschiedenen Stadien des Krankheitsverlaufs (CKD-Stadium) und des schnellen oder langsamen Krankheitsverlaufs (Mayo-Klassifikation).

Mit Hilfe der Echokardiographie wurde außerdem der Durchmesser der Aortenwurzel bestimmt. Die Aortenwurzel bildet den bulbären Teil der aufsteigenden Aorta und ist ein typischer Ort für die Dilatation und damit die Bildung von Aortenaneurysmen im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen (z. B. Marfan-Syndrom). Darüber hinaus tritt häufig gleichzeitig eine Aortenklappenregurgitation auf<sup>118</sup>. Die Tatsache, dass sich der Gesamtdurchmesser der Aortenwurzel zwischen ADPKD-Patienten/Patientinnen und Kontrollpersonen nicht unterschied, lässt sich möglicherweise durch die Altersabhängigkeit dieses Parameters erklären. Es wurde jedoch eine signifikante Korrelation zwischen Aortenwurzelndurchmesser und htTKV festgestellt, was darauf hindeutet, dass das Fortschreiten der Krankheit aktiv eine Dilatation der Aortenwurzel verursacht oder damit verbunden ist. Dies ist ein wichtiger Befund, da er die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in dieser Hochrisikokohorte von Patienten/Patientinnen erklären könnte.

Chapman *et al.*<sup>112</sup> definierten die Hypertrophie des linken Ventrikels (LVH) als den maximalen Massenindex des linken Ventrikels (engl. *left ventricular mass index*, LVMI<sup>1</sup>) plus zwei Standardabweichungen. Daraus ergab sich für männliche ADPKD-Patienten eine Obergrenze von  $129,22 \text{ g/m}^2$  und für weibliche ADPKD-Patientinnen eine Obergrenze von  $111,18 \text{ g/m}^2$ . Anhand dieser Kriterien wurde bei 2,34 % ( $n = 3$ , 1 männlicher Patient und 2 weiblicher Patientinnen) der 128 Patienten/Patientinnen, von denen die LV-Masse ermittelt werden

---

<sup>1</sup> LVMI = LVM (linksventrikuläre Masse)/Körperoberfläche  
Linksventrikuläre Masse =  $0,8(1,04[(LVEDD + IVSd + PWd]^3 - LVEDD^3)) + 0,6$

konnte, eine LVH festgestellt (ergänzende Abbildung 39A). Bei Anwendung der gleichen Methodik wie Perrone *et al.*<sup>39</sup>, die die normale Obergrenze als 95. Perzentil definierten, würde das Ergebnis 122,3 g/m<sup>2</sup> für männliche Patienten und 104,2 g/m<sup>2</sup> für weibliche Patientinnen mit ADPKD betragen. Bei 5,47 % (n = 7, 3 männliche Patienten und 4 weibliche Patientinnen) der 128 Patienten/Patientinnen, von denen wir die LV-Masse ermitteln konnten, würde bei Anwendung dieser Schwellenwerte von einer LVH ausgegangen werden (ergänzende Abbildung 39). Somit stimmen unsere Ergebnisse mit beiden Studien überein. Darüber hinaus berichten Oflaz *et al.*<sup>120</sup> über eine signifikante biventrikuläre diastolische Dysfunktion sowohl bei normotensiven als auch bei hypertensiven ADPKD-Patienten/Patientinnen mit erhaltener Nierenfunktion. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Oflaz *et al.*<sup>120</sup> fügten wir die Interpretation der linksventrikulären diastolischen Funktion anhand von E/a und E/lat e' (ergänzende Abbildung 34) hinzu und untersuchten darüber hinaus den rechtsventrikulären basalen Durchmesser (RVd basal) (Abbildung 33) als Marker für die rechtsventrikuläre Funktion. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen ADPKD-Patienten/Patientinnen und Kontrollpersonen detektiert werden. Unsere Ergebnisse für E/A (Mittelwert ± SD: Kontrollen 1,13 ± 0,36 vs. ADPKD-Patienten/Patientinnen 1,22 ± 0,36) stimmen mit denen von Oflaz *et al.*<sup>120</sup> (Mittelwert ± SD: Kontrollen 1,49 ± 0,21 vs. ADPKD-Patienten/Patientinnen 1,31 ± 0,29) überein, während E/lat e' nicht berichtet wird, jedoch können unsere Ergebnisse nicht direkt mit denen von Oflaz *et al.*<sup>120</sup> verglichen werden, da unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der diastolischen Dysfunktion verwendet wurden. IVSd, Aortenwurzeldurchmesser sowie AV dPmax zeigten eine signifikante Korrelation mit htTKV, was darauf hindeutet, dass Parameter, die mit einem schnellen Fortschreiten der Erkrankung bei ADPKD assoziiert sind, auch einen Einfluss auf den linken Ventrikel haben können. Bei der Analyse der Komorbiditäten arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie wurde nur für die arterielle Hypertonie ein signifikanter Unterschied sowohl für IVSD als auch für den Aortenwurzeldurchmesser in der ADPKD-Kohorte gefunden. Diese Ergebnisse bezüglich der arteriellen Hypertonie stimmen mit einem früheren Bericht von Pietrzak-Nowacka<sup>121</sup> überein, die bei hypertensiven ADPKD-Patienten/Patientinnen im Vergleich zu normotensiven ADPKD-Patienten/Patientinnen eine Zunahme der IVSD und des Aortenwurzeldurchmessers feststellte. Außerdem wiesen die Mayo-Klassen 1C-E eine größere IVSd auf als die Mayo-Klassen 1A-B auf, was wiederum auf einen Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung hindeutet. Dies wurde bestätigt, als Alter, Geschlecht, eGFR und TKV in ein multiples lineares Regressionsmodell zur Vorhersage der IVSd einbezogen wurden, wobei sich Geschlecht und TKV als unabhängige Prädiktoren erwiesen. Obwohl Polycystin-1 und -2 für die Entwicklung des Herzens von wesentlicher Bedeutung sind<sup>122,123</sup>, zeigte die Genetik in der aktuellen Studie interessanterweise keinen eindeutigen Einfluss auf einen der untersuchten echokardiographischen Parameter. Insbesondere hat sich gezeigt, dass Polycystin-1 in einem Mausmodell den Gehalt an Kalziumkanalproteinen vom L-

Typ und die Kontraktilität der Kardiomyozyten reguliert, was darauf hindeutet, dass dieses Protein eine entscheidende Rolle für die Herzfunktion spielt<sup>124</sup>, während eine verminderte Polycystin-2-Aktivität bei ADPKD-Patienten/Patientinnen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie zeigte<sup>122</sup>. Darüber hinaus wurden in einer kürzlich durchgeführten Studie mutierte *PKD2*-Mäuse untersucht, die durch kardiale Fibrose in Kombination mit systolischer und diastolischer Dysfunktion gekennzeichnet sind<sup>125</sup>. Insgesamt liefern die klinischen und experimentellen Daten überzeugende Beweise dafür, dass die kardiovaskuläre Komorbidität bei ADPKD zum Teil durch die primären Manifestationen der mutierten Proteine verursacht wird. Die Tatsache, dass wir keine Korrelation mit der Mutationsklasse feststellen konnten, kann teilweise durch die begrenzte Verfügbarkeit des Genotyps in unserer Kohorte erklärt werden. Außerdem können sich Faktoren, die den Krankheitsverlauf der ADPKD unabhängig vom Mutationstyp vorantreiben, auch auf die kardialen Manifestationen auswirken. Diese Möglichkeit wird durch den Zusammenhang zwischen letzterem und der TKV/Mayo-Klasse unterstrichen. Außerdem trägt auch der Verlust der Nierenfunktion zur kardiovaskulären Erkrankung bei ADPKD bei. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Studie die kardiale Beteiligung bei ADPKD unterstreicht und ihren Zusammenhang mit Faktoren, die am Fortschreiten der Nierenerkrankung beteiligt sind, aufzeigt. Die meisten der festgestellten Veränderungen sind möglicherweise subklinisch, dennoch sind die Ergebnisse für das Verständnis des kardialen Phänotyps bei ADPKD von entscheidender Bedeutung. In Anbetracht der prognostischen Bedeutung kardiovaskulärer Erkrankungen bei CKD sollte allen Patienten/Patientinnen mit ADPKD regelmäßig eine Echokardiographie angeboten werden, wobei der Schwerpunkt auf der Erkennung leichter Formen von Klappenregurgitationen und Anzeichen von Herzhypertrophie liegen sollte.



### 5.3. Limitationen

Die Studie weist potenzielle Einschränkungen auf. Bei der Durchführung von mehreren statistischen Tests auf denselben Datensatz besteht das Risiko, dass einige Ergebnisse aufgrund von zufälliger statistischer Signifikanz erscheinen können. Obwohl zur Reduzierung dieses Risikos gängige Korrekturmethode angewendet wurden, besteht dennoch die Möglichkeit von Fehlinterpretationen aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Tests. Um eine angemessene Einschätzung der Zuverlässigkeit und Aussagekraft der Schlussfolgerungen zu gewährleisten, sollte die Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung dieser potenziellen Verzerrung erfolgen. Bezüglich der hepatischen Manifestationen war nur eine kleine Stichprobe insbesondere von longitudinalen MRT-Untersuchungen von ADPKD-Patienten/Patientinnen mit und ohne Tolvaptan verfügbar. Nachteile der T2 Messung waren zudem vor allem Artefakte (insbesondere in T2 Map) welche aufgrund von Bewegung oder Aszites entstehen können. Auch die unvollständige Darstellung der Leber, entweder in den 'normalen' T2-Sequenzen oder der T2-Map stellte ein häufiges Problem dar, was zu einer geringeren Anzahl an verwendbaren MRT-Rohdaten führte.

Bezüglich der kardiologischen Manifestationen wurden nicht alle echokardiographischen Parameter bei allen Patienten/Patientinnen erfasst und konnten somit nicht untersucht werden. Infolgedessen ist die Gruppengröße für einige Parameter begrenzt. Außerdem war die aus 60 Nierenspenderkandidaten bestehende Kontrollgruppe kleiner (141 vs. 60) und deutlich älter ( $44,17 \pm 11,23$  Jahre vs.  $55,31 \pm 10,04$  Jahre). Zusätzlich lagen Genotypdaten nur für eine Teilmenge der Patienten/Patientinnen (66,6 %) vor. Nicht zuletzt handelt es sich um eine retrospektive Analyse, wäre nur eine *Post hoc* Power-Analyse möglich gewesen. Im Laufe der Jahre wurden Bedenken geäußert, dass eine *Post-hoc*-Power-Analyse konzeptionell fehlerhaft und analytisch irreführend ist<sup>126-128</sup>, weshalb diese retrospektive Analyse nicht auf der Berechnung des Stichprobenumfangs basierte.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Lanktree MB, Haghighi A, di Bari I, Song X, Pei Y. Insights into Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease from Genetic Studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; **16**(5): 790-9.
2. Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krasa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant* 2017; **32**(8): 1356-63.
3. Haumann S, Burgmaier K, Bergmann C, Müller RU, Liebau MC. Erbliche Zystennierenerkrankungen: Autosomal-dominante und autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD und ARPKD). *medizinische genetik* 2018; **30**(4): 422-8.
4. Muller RU, Benzing T. Cystic Kidney Diseases From the Adult Nephrologist's Point of View. *Front Pediatr* 2018; **6**: 65.
5. Eckardt K-U, Binet I, de Groot K, et al. Nomenklatur für Nierenfunktion und Nierenkrankheiten – Durch Präzision und Verständlichkeit zu besserer Erfassung und Prognose. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2022; **147**(21): 1398-406.
6. Muller RU, Benzing T. Management of autosomal-dominant polycystic kidney disease-state-of-the-art. *Clin Kidney J* 2018; **11**(Suppl 1): i2-i13.
7. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2007; **369**(9569): 1287-301.
8. Harris PC, Hopp K. The mutation, a key determinant of phenotype in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; **24**(6): 868-70.
9. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E, et al. Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase IIalpha Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease. *Am J Hum Genet* 2016; **98**(6): 1193-207.
10. Cornec-Le Gall E, Olson RJ, Besse W, et al. Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Am J Hum Genet* 2018; **102**(5): 832-44.
11. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 2019; **393**(10174): 919-35.
12. Peters DJ, van de Wal A, Spruit L, et al. Cellular localization and tissue distribution of polycystin-1. *J Pathol* 1999; **188**(4): 439-46.
13. Newby LJ, Streets AJ, Zhao Y, Harris PC, Ward CJ, Ong AC. Identification, characterization, and localization of a novel kidney polycystin-1-polycystin-2 complex. *J Biol Chem* 2002; **277**(23): 20763-73.
14. Ong AC, Harris PC. Molecular pathogenesis of ADPKD: the polycystin complex gets complex. *Kidney Int* 2005; **67**(4): 1234-47.
15. Giamarchi A, Feng S, Rodat-Despoix L, et al. A polycystin-2 (TRPP2) dimerization domain essential for the function of heteromeric polycystin complexes. *EMBO J* 2010; **29**(7): 1176-91.
16. Grieben M, Pike AC, Shintre CA, et al. Structure of the polycystic kidney disease TRP channel Polycystin-2 (PC2). *Nat Struct Mol Biol* 2017; **24**(2): 114-22.
17. Ong AC, Harris PC. A polycystin-centric view of cyst formation and disease: the polycystins revisited. *Kidney Int* 2015; **88**(4): 699-710.
18. Ma M, Gallagher AR, Somlo S. Ciliary Mechanisms of Cyst Formation in Polycystic Kidney Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017; **9**(11).
19. Viau A, Kotsis F, Boehlke C, et al. Divergent function of polycystin 1 and polycystin 2 in cell size regulation. *Biochemical and biophysical research communications* 2020; **521**(2): 290-5.
20. Winokurow N, Schumacher S. A role for polycystin-1 and polycystin-2 in neural progenitor cell differentiation. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2019; **76**(14): 2851-69.
21. Reiter JF, Leroux MR. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; **18**(9): 533-47.
22. Kathem SH, Mohieldin AM, Nauli SM. The Roles of Primary cilia in Polycystic Kidney Disease. *AIMS Mol Sci* 2014; **1**(1): 27-46.
23. Senatore E, Iannucci R, Chiuso F, Delle Donne R, Rinaldi L, Feliciello A. Pathophysiology of Primary Cilia: Signaling and Proteostasis Regulation. *Front Cell Dev Biol* 2022; **10**: 833086.

24. Nahm AM, Henriquez DE, Ritz E. Renal cystic disease (ADPKD and ARPKD). *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**(2): 311-4.
25. Reif GA, Yamaguchi T, Nivens E, Fujiki H, Pinto CS, Wallace DP. Tolvaptan inhibits ERK-dependent cell proliferation, Cl(-) secretion, and in vitro cyst growth of human ADPKD cells stimulated by vasopressin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; **301**(5): F1005-13.
26. Rinschen MM, Schermer B, Benzing T. Vasopressin-2 receptor signaling and autosomal dominant polycystic kidney disease: from bench to bedside and back again. *J Am Soc Nephrol* 2014; **25**(6): 1140-7.
27. Belibi FA, Reif G, Wallace DP, et al. Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells. *Kidney Int* 2004; **66**(3): 964-73.
28. van Gastel MDA, Torres VE. Polycystic Kidney Disease and the Vasopressin Pathway. *Ann Nutr Metab* 2017; **70 Suppl 1**: 43-50.
29. Silva LM, Jacobs DT, Allard BA, et al. Inhibition of Hedgehog signaling suppresses proliferation and microcyst formation of human Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease cells. *Scientific reports* 2018; **8**(1): 4985.
30. Lee EJ, Seo E, Kim JW, et al. TAZ/Wnt-beta-catenin/c-MYC axis regulates cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; **117**(46): 29001-12.
31. Abu-Wasel B. Pathophysiology, epidemiology, classification and treatment options for polycystic liver diseases. *World Journal of Gastroenterology* 2013; **19**(35).
32. Patel A, Chapman AB, Mikołajczyk AE. A Practical Approach to Polycystic Liver Disease. *Clinical Liver Disease* 2019; **14**(5): 176-9.
33. Alvaro D, Onori P, Alpini G, et al. Morphological and Functional Features of Hepatic Cyst Epithelium in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *The American Journal of Pathology* 2008; **172**(2): 321-32.
34. Temmerman F, Missiaen L, Bammens B, et al. Systematic review: the pathophysiology and management of polycystic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2011; **34**(7): 702-13.
35. Warner G, Hein KZ, Nin V, et al. Food Restriction Ameliorates the Development of Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; **27**(5): 1437-47.
36. Ecker T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology* 2009; **5**(4): 221-8.
37. Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F. Hypertension in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2010; **17**(2): 153-63.
38. Vasileva VY, Sultanova RF, Sudarikova AV, Ilatovskaya DV. Insights Into the Molecular Mechanisms of Polycystic Kidney Diseases. *Frontiers in Physiology* 2021; **12**.
39. Perrone RD, Abebe KZ, Schrier RW, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of left ventricular mass in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**(10): 2508-15.
40. Castiglioni G, Gibelli G, Milani S, et al. Cardiac valvular abnormalities in ADPKD. Preliminary results from the Italian Multicentric Study. *Contrib Nephrol* 1995; **115**: 159-62.
41. Lee C-H, Ahn C, Ryu H, Kang H-S, Jeong S-K, Jung K-H. Clinical Factors Associated with the Risk of Intracranial Aneurysm Rupture in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Cerebrovascular Diseases* 2021; **50**(3): 339-46.
42. Zhou Z, Xu Y, Delcourt C, et al. Is Regular Screening for Intracranial Aneurysm Necessary in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease? A Systematic Review and Meta-analysis. *Cerebrovascular Diseases* 2017; **44**(1-2): 75-82.
43. Lantinga MA, Casteleijn NF, Geudens A, et al. Management of renal cyst infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2017; **32**(1): 144-50.
44. Hogan MC, Norby SM. Evaluation and management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; **17**(3): e1-e16.
45. Capuano I, Buonanno P, Riccio E, Amicone M, Pisani A. Therapeutic advances in ADPKD: the future awaits. *J Nephrol* 2022; **35**(2): 397-415.
46. Lanktree MB, Chapman AB. New treatment paradigms for ADPKD: moving towards precision medicine. *Nat Rev Nephrol* 2017; **13**(12): 750-68.

47. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; **363**(9): 830-40.
48. Ma MKM, Yung S, Chan TM. mTOR Inhibition and Kidney Diseases. *Transplantation* 2018; **102**(2S Suppl 1): S32-S40.
49. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; **367**(25): 2407-18.
50. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017; **377**(20): 1930-42.
51. Muller RU, Haas CS, Sayer JA. Practical approaches to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease patients in the era of tolvaptan. *Clin Kidney J* 2018; **11**(1): 62-9.
52. Watkins PB, Lewis JH, Kaplowitz N, et al. Clinical Pattern of Tolvaptan-Associated Liver Injury in Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Analysis of Clinical Trials Database. *Drug Saf* 2015; **38**(11): 1103-13.
53. Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2016; **31**(3): 337-48.
54. Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, et al. A Practical Guide for Treatment of Rapidly Progressive ADPKD with Tolvaptan. *J Am Soc Nephrol* 2018; **29**(10): 2458-70.
55. Roediger R, Dieterich D, Chanumolu P, Deshpande P. Polycystic Kidney/Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2022; **26**(2): 229-43.
56. Bleeker-Rovers CP, de Sevaux RG, van Hamersvelt HW, Corstens FH, Oyen WJ. Diagnosis of renal and hepatic cyst infections by 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; **41**(6): E18-21.
57. Jouret F, Lhommel R, Beguin C, et al. Positron-emission computed tomography in cyst infection diagnosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**(7): 1644-50.
58. Chauveau D, Fakhouri F, Grunfeld JP. Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**(9): 1767-75.
59. Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004; **66**(4): 1561-9.
60. Itou C, Koizumi J, Hashimoto T, et al. Foam sclerotherapy for a symptomatic hepatic cyst: a preliminary report. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; **37**(3): 800-4.
61. Wijnands TF, Schoenemeier B, Potthoff A, et al. Ethanol sclerotherapy or polidocanol sclerotherapy for symptomatic hepatic cysts. *United European Gastroenterol J* 2018; **6**(6): 919-25.
62. Takei R, Ubara Y, Hoshino J, et al. Percutaneous transcatheter hepatic artery embolization for liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; **49**(6): 744-52.
63. Schnelldorfer T, Torres VE, Zakaria S, Rosen CB, Nagorney DM. Polycystic liver disease: a critical appraisal of hepatic resection, cyst fenestration, and liver transplantation. *Ann Surg* 2009; **250**(1): 112-8.
64. Chebib FT, Harmon A, Irazabal Mira MV, et al. Outcomes and Durability of Hepatic Reduction after Combined Partial Hepatectomy and Cyst Fenestration for Massive Polycystic Liver Disease. *J Am Coll Surg* 2016; **223**(1): 118-26 e1.
65. Ueno T, Barri YM, Netto GJ, et al. Liver and kidney transplantation for polycystic liver and kidney-renal function and outcome. *Transplantation* 2006; **82**(4): 501-7.
66. Muller RU, Messchendorp AL, Birn H, et al. An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. *Nephrol Dial Transplant* 2022; **37**(5): 825-39.
67. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ, et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2015; **26**(1): 160-72.

68. Bae KT, Shi T, Tao C, et al. Expanded Imaging Classification of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2020; **31**(7): 1640-51.
69. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Rousseau A, et al. The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; **27**(3): 942-51.
70. Siedek F, Grundmann F, Weiss K, et al. Magnetic Resonance Kidney Parenchyma-T2 as a Novel Imaging Biomarker for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Invest Radiol* 2020; **55**(4): 217-25.
71. Mancinelli R, Franchitto A, Glaser S, et al. Vasopressin regulates the growth of the biliary epithelium in polycystic liver disease. *Laboratory Investigation* 2016; **96**(11): 1147-55.
72. Takenaka T, Miura S, Kitajima M. The management of polycystic liver disease by tolcapten. *Clin Mol Hepatol* 2020; **26**(1): 70-3.
73. Lindemann CH, Wenzel A, Erger F, et al. A low-cost sequencing platform for rapid genotyping in ADPKD and its impact on clinical care. *Kidney International Reports* 2022.
74. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996; **34**(3): 220-33.
75. Tisdall MD, Atkins MS, Lockhart RA. Maximum likelihood estimators in magnetic resonance imaging. *Inf Process Med Imaging* 2007; **20**: 434-45.
76. Kikinis R, Pieper SD, Vosburgh KG. 3D Slicer: A Platform for Subject-Specific Image Analysis, Visualization, and Clinical Support. *Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy*; 2014: 277-89.
77. Viallon M, Spaltenstein J, de Bourguignon C, et al. CMRSegTools: an Osirix plugin for myocardial infarct sizing on DE-CMR images. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2014; **16**(S1).
78. Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: An Open-Source Software for Navigating in Multidimensional DICOM Images. *Journal of Digital Imaging* 2004; **17**(3): 205-16.
79. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; **32**(1): 1-64.
80. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; **28**(1): 1-39 e14.
81. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons  $\geq 15$  years of age. *Am J Cardiol* 2012; **110**(8): 1189-94.
82. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; **23**(7): 685-713; quiz 86-8.
83. Everson GT. Hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1993; **22**(4): 520-5.
84. Milutinovic J, Fialkow PJ, Rudd TG, Agodoa LY, Phillips LA, Bryant JI. Liver cysts in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med* 1980; **68**(5): 741-4.
85. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Manco-Johnson ML, Duley IT, Everson GT. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1990; **11**(6): 1033-7.
86. Bae KT, Zhu F, Chapman AB, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of hepatic cysts in early autosomal-dominant polycystic kidney disease: the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**(1): 64-9.
87. Alvaro D, Alpini G, Onori P, et al. Estrogens stimulate proliferation of intrahepatic biliary epithelium in rats. *Gastroenterology* 2000; **119**(6): 1681-91.
88. Mancinelli R. Role of sex hormones in the modulation of cholangiocyte function. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* 2010; **1**(2).

89. Aapkes SE, Bernts LHP, Barten TRM, Berg M, Gansevoort RT, Drenth JPH. Estrogens in polycystic liver disease: A target for future therapies? *Liver International* 2021; **41**(9): 2009-19.
90. Chebib FT, Jung Y, Heyer CM, et al. Effect of genotype on the severity and volume progression of polycystic liver disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016; **31**(6): 952-60.
91. Torres VE, Chapman AB, Perrone RD, et al. Analysis of baseline parameters in the HALT polycystic kidney disease trials. *Kidney Int* 2012; **81**(6): 577-85.
92. Olaizola P, Rodrigues PM, Caballero-Camino FJ, et al. Genetics, pathobiology and therapeutic opportunities of polycystic liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2022; **19**(9): 585-604.
93. Fedeles SV, Tian X, Gallagher A-R, et al. A genetic interaction network of five genes for human polycystic kidney and liver diseases defines polycystin-1 as the central determinant of cyst formation. *Nature genetics* 2011; **43**(7): 639-47.
94. Besse W, Dong K, Choi J, et al. Isolated polycystic liver disease genes define effectors of polycystin-1 function. *The Journal of clinical investigation* 2017; **127**(5): 1772-85.
95. Adrian T, Sørensen IMH, Knop FK, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2022; **37**(10): 1927-34.
96. Hogan MC, Abebe K, Torres VE, et al. Liver Involvement in Early Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015; **13**(1): 155-64.e6.
97. Wijnands TFM, Neijenhuis MK, Kievit W, et al. Evaluating health-related quality of life in patients with polycystic liver disease and determining the impact of symptoms and liver volume. *Liver International* 2014; **34**(10): 1578-83.
98. Ruggenenti P, Remuzzi A, Ondei P, et al. Safety and efficacy of long-acting somatostatin treatment in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; **68**(1): 206-16.
99. Caroli A, Antiga L, Cafaro M, et al. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**(5): 783-9.
100. Hogan MC, Masyuk TV, Page LJ, et al. Randomized clinical trial of long-acting somatostatin for autosomal dominant polycystic kidney and liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; **21**(6): 1052-61.
101. Hogan MC, Masyuk TV, Page L, et al. Somatostatin analog therapy for severe polycystic liver disease: results after 2 years. *Nephrol Dial Transplant* 2012; **27**(9): 3532-9.
102. Pisani A, Sabbatini M, Imbriaco M, et al. Long-term Effects of Octreotide on Liver Volume in Patients With Polycystic Kidney and Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; **14**(7): 1022-30 e4.
103. van Aerts RMM, Kievit W, D'Agnolo HMA, et al. Lanreotide Reduces Liver Growth In Patients With Autosomal Dominant Polycystic Liver and Kidney Disease. *Gastroenterology* 2019; **157**(2): 481-91 e7.
104. Hogan MC, Chamberlin JA, Vaughan LE, et al. Pansomatostatin Agonist Pasireotide Long-Acting Release for Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney or Liver Disease with Severe Liver Involvement: A Randomized Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; **15**(9): 1267-78.
105. Meijer E, Drenth JPH, d'Agnolo H, et al. Rationale and Design of the DIPAK 1 Study: A Randomized Controlled Clinical Trial Assessing the Efficacy of Lanreotide to Halt Disease Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2014; **63**(3): 446-55.
106. Meijer E, Visser FW, van Aerts RMM, et al. Effect of Lanreotide on Kidney Function in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Jama* 2018; **320**(19).
107. van Aerts RMM, Kievit W, D'Agnolo HMA, et al. Lanreotide Reduces Liver Growth In Patients With Autosomal Dominant Polycystic Liver and Kidney Disease. *Gastroenterology* 2019; **157**(2): 481-91.e7.
108. Ostrowski NL. Expression of vasopressin V1a and V2 receptor messenger ribonucleic acid in the liver and kidney of embryonic, developing, and adult rats. *Endocrinology* 1993; **133**(4): 1849-59.

109. Ostrowski NL, Young WS, Knepper MA, Lolait SJ. Expression of vasopressin V1a and V2 receptor messenger ribonucleic acid in the liver and kidney of embryonic, developing, and adult rats. *Endocrinology* 1993; **133**(4): 1849-59.
110. Schrier RW. Renal volume, renin-angiotensin-aldosterone system, hypertension, and left ventricular hypertrophy in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**(9): 1888-93.
111. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014; **371**(24): 2255-66.
112. Chapman AB, Johnson AM, Rainguet S, Hossack K, Gabow P, Schrier RW. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; **8**(8): 1292-7.
113. Martinez-Vea A, Valero FA, Bardaji A, et al. Left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: influence of blood pressure and humoral and neurohormonal factors. *Am J Nephrol* 2000; **20**(3): 193-200.
114. Kuo IY, Chapman AB. Polycystins, ADPKD, and Cardiovascular Disease. *Kidney Int Rep* 2020; **5**(4): 396-406.
115. Lumiaho A, Ikaheimo R, Miettinen R, et al. Mitral valve prolapse and mitral regurgitation are common in patients with polycystic kidney disease type 1. *Am J Kidney Dis* 2001; **38**(6): 1208-16.
116. Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, Schrier RW, Gabow PA. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988; **319**(14): 907-12.
117. Timio M, Monarca C, Pede S, Gentili S, Verdura C, Lolli S. The spectrum of cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease: a 10-year follow-up in a five-generation kindred. *Clin Nephrol* 1992; **37**(5): 245-51.
118. Leier CV, Baker PB, Kilman JW, Wooley CF. Cardiovascular abnormalities associated with adult polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1984; **100**(5): 683-8.
119. Varnero S, Becchi G, Bormida R, Martinengo E, Carozzi S. [Valvular prolapse in autosomal dominant polycystic kidney]. *G Ital Cardiol* 1992; **22**(7): 825-8.
120. Oflaz H, Alisir S, Buyukaydin B, et al. Biventricular diastolic dysfunction in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005; **68**(5): 2244-9.
121. Pietrzak-Nowacka M, Safranow K, Czechowska M, Dutkiewicz G, Kornacewicz-Jach Z, Ciechanowski K. Autosomal dominant polycystic kidney disease and hypertension are associated with left ventricular mass in a gender-dependent manner. *Kidney Blood Press Res* 2012; **36**(1): 301-9.
122. Paavola J, Schliffke S, Rossetti S, et al. Polycystin-2 mutations lead to impaired calcium cycling in the heart and predispose to dilated cardiomyopathy. *Journal of molecular and cellular cardiology* 2013; **58**: 199-208.
123. Bisgrove BW, Snarr BS, Emrazian A, Yost HJ. Polaris and Polycystin-2 in dorsal forerunner cells and Kupffer's vesicle are required for specification of the zebrafish left-right axis. *Dev Biol* 2005; **287**(2): 274-88.
124. Pedrozo Z, Criollo A, Battiprolu PK, et al. Polycystin-1 Is a Cardiomyocyte Mechanosensor That Governs L-Type Ca<sup>2+</sup> Channel Protein Stability. *Circulation* 2015; **131**(24): 2131-42.
125. Amirrad F, Pala R, Shamloo K, Muntean BS, Nauli SM. Arrhythmogenic Hearts in PKD2 Mutant Mice Are Characterized by Cardiac Fibrosis, Systolic, and Diastolic Dysfunctions. *Front Cardiovasc Med* 2021; **8**: 772961.
126. Kraemer HC, Mintz J, Noda A, Tinklenberg J, Yesavage JA. Caution regarding the use of pilot studies to guide power calculations for study proposals. *Archives of general psychiatry* 2006; **63**(5): 484-9.
127. Levine M, Ensom MH. Post hoc power analysis: an idea whose time has passed? *Pharmacotherapy* 2001; **21**(4): 405-9.
128. Zhang Y, Hedo R, Rivera A, Rull R, Richardson S, Tu XM. Post hoc power analysis: is it an informative and meaningful analysis? *Gen Psychiatr* 2019; **32**(4): e100069.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Extrarenale Manifestationen der ADPKD.....	12
Abbildung 2: Prävalenz der Leberzysten in den Gesamtkohorte.....	21
Abbildung 3: Prävalenz vorhandener Leberzysten je nach Altersgruppe. ....	22
Abbildung 4: Verteilung Mutationen in ADPKD relevanten Genen. ....	22
Abbildung 5: Untersuchung verschiedener Leberenzyme bei ADPKD. ....	23
Abbildung 6 Korrelation des Alters mit verschiedenen Leberenzymkonzentrationen. ....	24
Abbildung 7: Korrelation der Nierenfunktion mit verschiedenen Leberenzymen. ....	28
Abbildung 8: Lebensqualität von ADPKD-Patienten aufgeteilt nach Geschlechtern.....	29
Abbildung 9: Lebensqualität in Abhängigkeit der Nierenfunktion.....	29
Abbildung 10 Lebensqualität von ADPKD-Patientinnen mit PLD.....	30
Abbildung 11: Übersicht der durchgeführten Studie als Studien-Fluss-Diagramm. ....	32
Abbildung 12: Segmentierung der Leber mittels 3D Slicer.....	32
Abbildung 13: Untersuchung des Lebervolumens. ....	33
Abbildung 14: Longitudinaler Verlauf des Lebervolumens.....	33
Abbildung 15: T2 Signalintensität einzelner Organe Prä- (grün) und Post- (rot) Tolvaptantherapie.....	34
Abbildung 16: Flussdiagramm der Studie. ....	35
Abbildung 17: Prävalenz von Herzklappenfehlern und Perikardergüssen. ....	37
Abbildung 18: Vergleich der EF von ADPKD-Patienten/Patientinnen und Kontrollen.....	37
Abbildung 19: Korrelation der EF und Alter von ADPKD-Patienten/Patientinnen. ....	38
Abbildung 20: Vergleich der echokardiographischen Parameter. ....	38
Abbildung 21: Korrelation von htTKV mit echokardiographischen Parametern mit htTKV. ...	39
Abbildung 22: Zusammenhang zwischen der IVSd und klinischen Merkmalen.....	40
Abbildung 23: Assoziation der IVSd mit klinischen Merkmalen.....	41
Abbildung 24 Korrelation der enddiastolischen IVSd mit dem Alter.....	42
Abbildung 25: Zusammenhang der IVSd mit dem Alter (A) und der eGFR (B).....	42
Abbildung 26: Assoziation von IVSd mit den Komorbiditäten. ....	43
Abbildung 27: Zusammenhang des Aortenwurzeldurchmessers mit klinischen Merkmalen. ....	44
Abbildung 28: Assoziation des Aortenwurzeldurchmessers mit klinischen Merkmalen.....	45
Abbildung 29: Zusammenhang zwischen Aortenwurzeldurchmesser und Alter und eGFR... ..	46
Abbildung 30: Assoziation des Aortenwurzeldurchmessers mit Komorbiditäten. ....	46
Abbildung 31: Assoziation des LVEDD mit klinischen Merkmalen.....	47
Abbildung 32: Assoziation der EF mit klinischen Merkmalen.....	48
Abbildung 33: Zusammenhang zwischen RVD und klinischen Merkmalen. ....	49
Abbildung 34: Bewertung der linksventrikulären diastolischen Funktion mittels E/A. ....	50



Abbildung 35: Assoziation der TAPSE mit klinischen Merkmalen.....	50
Abbildung 36: Assoziation des AV dP <sub>max</sub> mit klinischen Merkmalen. ....	51
Abbildung 37: Assoziation des TV dP <sub>max</sub> mit klinischen Merkmalen. ....	52
Abbildung 38: Assoziation des linksatrialen Volumens mit klinischen Merkmalen.....	53
Abbildung 39: LV-Massenindex bei ADPKD-Patienten/Patientinnen .....	72

## 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Gesamt und Subkohorte.....	20
Tabelle 2: Chi Quadrat Test (X <sup>2</sup> ) zur Analyse der Häufigkeitsverteilung der Leberzysten.....	22
Tabelle 3: Multiple lineare Regressionsmodelle zur Vorhersage der Leberenzymkonzentrationen bei männliche ADPKD Patienten .....	25
Tabelle 4: Multiple lineare Regressionsmodelle zur Vorhersage der Leberenzymkonzentrationen bei weibliche ADPKD Patientinnen.....	26
Tabelle 5: Logistische Regression zur Prädiktion des Vorhandenseins von Leberzysten.....	27
Tabelle 6: Charakteristika von ADPKD-Patientinnen unter Somatostatinanaloge. ....	31
Tabelle 7: Grundlegende Merkmale der ADPKD-Kohorte und der retrospektiven Kontrollkohorte.....	36
Tabelle 8: Multiple lineare Regressionsmodelle zur Vorhersage der IVSd.....	43
Tabelle 9: Multiple lineare Regressionsmodelle zur Vorhersage des Aortenwurzeldurchmesser.....	47
Tabelle 10: Prävalenz hepatischer Manifestationen in verschiedenen Studien.....	54
Tabelle 11: Verteilung der Herzklappenfehler verschiedener Studien.....	60

## 7.3. Ergänzende Abbildungen

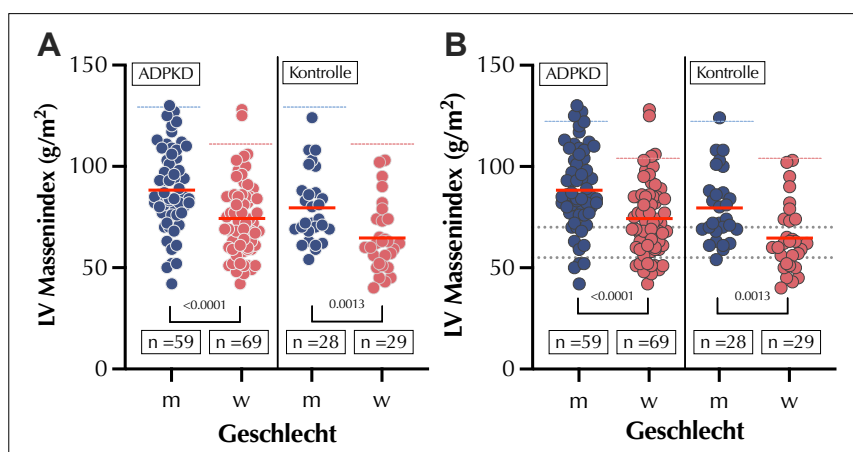


Abbildung 39: LV-Massenindex bei ADPKD-Patienten/Patientinnen (Mittelwert±STABW: männlich 88,32±20,45 mm und weiblich 74,32±18,43 mm) und Nierenspenderkandidaten (Mittelwert±STABW: männlich 79,57±17,56 mm und weiblich 64,66±17,02 mm). Die Schwellenwerte wurden nach Chapman et al.<sup>112</sup> (A) oder Perrone et al.<sup>39</sup> (B) definiert und sind durch die gestrichelte Linie gekennzeichnet. STABW = Standardabweichung.

## 8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

**Ariune S**, Grundmann F, Todorova P, Hendrix C, Pfister R, ten Freyhaus H, Müller RU - *Cardiac manifestations in patients with autosomal polycystic kidney disease (ADPKD) - a single-center study* –Kidney360, DOI: 10.34067/KID.0002942022

**Ariune S**, Pinto dos Santos D, Benzing T, Burst V, Siedek F, Weiss K, Persigehl T, Baeßler B, Müller RU, Grundmann F. *Magnetic resonance imaging-based assessment of the impact of tolvaptan on liver tissue in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD)*, 11. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Düsseldorf, Deutschland (10.–13. Oktober 2019)