

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

Zystenfraktion als Biomarker bei autosomal dominanter polyzystischer Nierenerkrankung

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

vorgelegt von
Larina Alena Karner
aus Villach, Österreich

promoviert am 19. November 2024

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

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. R.-U. Müller
2. Gutachter: Professor Dr. med. S. Haneder
3. Gutachter: Dr. med. A. Paleige

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.

Herr Universitätsprofessor Dr. med. Roman-Ulrich Müller und Frau Dr. med. Franziska Grundmann konzipierten die dieser Arbeit zugrundeliegende klinische Studie.

Die hier verwendeten Werte der Nieren- und Zystenvolumina wurden von mir alleine und eigenständig in der Software „IntelliSpace Discovery 2.0“ gemessen.

Daten des Geschlechts, der Körpergröße und Werte des Serumkreatinins sowie das Geburtsdatum der Patienten stammen aus dem „Deutschen ADPKD Tolvaptan Therapie Register“ (AD(H)PKD-Studienregister). Sie wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik II für Innere Medizin erhoben und mir von Frau Dr. med. Franziska Grundmann zur Verfügung gestellt.

Die Verarbeitung und statistische Auswertung der Daten habe ich selbstständig in SPSS Statistics durchgeführt und die Konsultation von Frau Stefanie Hamacher sowie Frau Ingrid Becker vom Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Uniklinik Köln eingeholt.

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 14. Januar 2024

Unterschrift:

Danksagung

Ich danke Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Roman-Ulrich Müller, meinem Doktorvater, der mir das Thema meiner Doktorarbeit übertrug und mich während meiner Promotion durch seine fachliche Expertise und hilfreichen Rückmeldungen unterstützte. Für seine exzellente Betreuung gilt ihm mein aufrichtiger Dank.

Frau Dr. med. Franziska Grundmann möchte ich dafür danken, dass sie mir die zur statistischen Auswertung notwendigen Daten des AD(H)PKD-Studienregisters zur Verfügung stellte und durch ihre wertvollen Kommentare die Entstehung dieser Arbeit wesentlich förderte.

Mein tiefster Dank gebührt meinen Eltern, die mich auf meinem Lebensweg immerzu unterstützt und darin bestärkt haben, meine Ziele zu erreichen.

Für meine Mutter

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
2.1 Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung	10
2.1.1. Pathogenese	10
2.1.2. Renale und extrarenale Manifestationen	11
2.1.3. Diagnostik	14
2.1.4. Therapie	15
2.1.5. Prognosefaktoren	16
2.2 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	20
3. MATERIAL UND METHODEN	21
3.1 Studienpopulation	21
3.2 Studiendesign und Patient:innenfluss	22
3.3 Segmentierung der Nieren in MRT-Schnittbildern	24
3.4 Formeln und Berechnungen	28
3.5 Zielgrößen	30
3.6 Datenverwaltung und -auswertung	31
4. ERGEBNISSE	32
4.1 Charakteristika der Studienpopulation	32
4.2 Kategoriale Einteilung der Studienpopulation nach Nierenfunktion und Mayo-Klasse	36
4.3 Kennwerte der Zystenfraktion	39
4.4 Zystenfraktion in den unterschiedlichen Mayo-Klassen und CKD-Stadien	42
4.5 Beziehungen und Einflüsse der Zystenfraktion	47

4.6	Quartile der Zystenfraktion und des htTKV	65
5.	DISKUSSION	66
5.1	Diskussion der Methode	67
5.2	Diskussion der Ergebnisse	71
5.3	Limitationen der Studie	78
5.4	Schlussfolgerung	80
6.	LITERATURVERZEICHNIS	81
7.	ANHANG	93
7.1	Abbildungsverzeichnis	93
7.2	Tabellenverzeichnis	96
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	97

Abkürzungsverzeichnis

ACR	Albumin-Kreatinin-Quotient (<i>albumin-creatinine ratio</i>)
AER	Albumin-Exkretionsrate (<i>albumin excretion rate</i>)
ADPKD	autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (<i>autosomal dominant polycystic kidney disease</i>)
ARPKD	autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (<i>autosomal recessive polycystic kidney disease</i>)
BMI	Body-Mass-Index
CKD	chronische Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease</i>)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRISP	Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease
CT	Computertomographie
d	Effektstärke
df	Freiheitsgrade (<i>degrees of freedom</i>)
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GFR	glomeruläre Filtrationsrate (<i>glomerular filtration rate</i>)
htTKV	größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (<i>height-adjusted total kidney volume</i>)
IQR	Interquartilsabstand (<i>interquartile range</i>)
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
korr. R ²	korrigierter Determinationskoeffizient ²
m	männlich
MFMER	Mayo Foundation for Medical Research and Education
MRT	Magnetresonanztomographie
n.s.	nicht signifikant
NKF	National Kidney Foundation
NV	Nierenvolumen
p	Signifikanzwert
PC	Polycystin
PKD	polyzystische Nierenerkrankung (<i>polycystic kidney disease</i>)
PROPKD	Predicting Renal Outcomes in ADPKD
R ²	Determinationskoeffizient ²
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROI	Region Of Interest
SPIR	Spectral Presaturation with Inversion Recovery

Std.-Fehler	Standardfehler
T	t-Statistik
TEMPO	Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes
TCV	Gesamtzystenvolumen (<i>total cyst volume</i>)
TKV	Gesamtnierenvolumen (<i>total kidney volume</i>)
US	Ultraschall
w	weiblich
z	standardisierte Teststatistik
ZV	Zystenvolumen
*	$p < 0,05$
**	$p < 0,01$
***	$p < 0,001$

1. Zusammenfassung

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD) ist die häufigste monogenetische Nierenerkrankung und betrifft weltweit ca. sieben Millionen Menschen. Hauptcharakteristikum ist die Entwicklung renaler Zysten, die durch ihr expansives Wachstum Nierenparenchym verdrängen und somit im weiteren Verlauf eine Abnahme der Nierenfunktion bewirken. Die glomeruläre Filtrationsrate (*glomerular filtration rate*, GFR) kann über Jahrzehnte hinweg im normalen Bereich verbleiben, bis sie abzufallen beginnt. Die Erkrankungsschwere – und damit das Alter bei Eintritt der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens – ist jedoch sehr heterogen. Patient:innen mit hohem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf sollten deswegen frühzeitig identifiziert werden, um sowohl supportiv als auch medikamentös der Krankheitsprogression entgegenwirken zu können. Als Prognoseparameter der Erkrankung kommen u.a. radiologisch erhobene Daten zum Einsatz. In dieser Studie wurde die Zystenfraktion, die den Quotienten aus Gesamtzystenvolumen (*total cyst volume*, TCV) durch Gesamtnierenvolumen (*total kidney volume*, TKV) bildet, als Biomarker der ADPKD untersucht. Ziel war es den Zusammenhang zwischen ihr und der Nierenfunktion zu analysieren, um ihre Rolle als etwaiger Surrogatparameter bzgl. der Erkrankungsschwere zu erforschen. Da die Zystenfraktion dazu geeignet erscheint, eine bessere Aussage über das verbliebene gesunde Parenchym zu treffen als das TKV, das den aktuell klinisch wichtigsten ADPKD-Biomarker darstellt, sollten größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*, htTKV) und Zystenfraktion darüber hinaus im Vergleich untersucht werden. Es wurden 142 Patient:innen aus dem „Deutschen ADPKD Tolvaptan Therapie Register“ (AD(H)PKD-Studienregister), die über eine oder zwei MRT-Bildgebungen im Abstand von etwa zwölf Monaten verfügten, ausgewählt. Das TKV wurde mittels semi-automatischer volumetrischer Segmentierung bestimmt und durch anschließende „Threshold“-Segmentierung das TCV gemessen. Daraus wurden die Zystenfraktion und das htTKV berechnet und verglichen. Beide korrelierten in den Ergebnissen mit der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) und erbrachten in den univariaten Regressionsanalysen ein signifikantes R^2 , wobei das der Zystenfraktion leicht höher ausfiel. In der multiplen Regressionsanalyse konnte nur die Zystenfraktion als signifikanter Prädiktor der eGFR identifiziert werden. Die hier durchgeführte Studie liefert somit die Evidenz, dass die Zystenfraktion großes Potenzial besitzt, sich als ein neuer radiologischer Prognosefaktor der Nierenfunktion bei ADPKD zu etablieren, und dass sie in ihrem Informationsgehalt das htTKV übertreffen kann. Aufgrund der Populationsgröße von jeweils 98 Patient:innen der Kohorte in Jahr 1 bzw. 65 der Kohorte in Jahr 2 werden zur weiteren Beurteilung der Zystenfraktion Studien mit einer größeren Kohorte und mit längerer Nachbeobachtung notwendig werden, um eine Aussage über ihren prädiktiven Wert hinsichtlich des zukünftigen Nierenfunktionsverlustes treffen zu können.

2. Einleitung

2.1 Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD) ist die häufigste monogenetische Nierenerkrankung und betrifft weltweit ca. sieben Millionen Menschen.^{1,2}

Charakteristika der ADPKD sind die Ausbildung und das Wachstum von Zysten im Nierenparenchym, welche im Verlauf zur Abnahme der Nierenfunktion führen.³ Mit bis zu 10 % stellt sie eine der Hauptursachen für Nierenversagen und die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (*renal replacement therapy*, RRT) dar.⁴ Das Hauptmerkmal der Erkrankung ist zwar die renale Zystogenese, jedoch ist sie eine systemische Erkrankung, sodass auch extrarenale Manifestationen auftreten können.⁵

Die Prävalenz der Krankheit wird kontrovers diskutiert. Aktuelle Studienlagen nach wird von geringeren Zahlen ausgegangen als zuvor berichtet.⁶ Neuere Datenauswertungen ergaben hierbei Ergebnisse einer klinisch relevanten Erkrankung von 1:2700 bzw. 1:2525, wobei die genetische Prävalenz bei ca. 1:1000 liegt.^{2,7,8} Zwischen den Geschlechtern und Ethnien herrscht eine gleichförmige Verteilung vor.⁹

2.1.1. Pathogenese

Die ADPKD wird autosomal dominant vererbt. Die Mutationen betreffen etwa zu 78 % das PKD1-Gen (Chromosom 16p13.3) und etwa zu 15 % das PKD2-Gen (Chromosom 4q21), welche die Proteine Polycystin 1 (PC-1) bzw. Polycystin 2 (PC-2) kodieren.^{1,5,10-14}

PC-1 ist ein Transmembranprotein mit elf Transmembrandomänen, einem kurzen zytoplasmatischen Schwanz und einer großen extrazellulären Region.¹⁵ Es ist an der Protein-Protein- oder Protein-Kohlenhydrat-Interaktion beteiligt.¹⁵⁻¹⁷ PC-2 hingegen ist ein nicht-selektives kalziumpermeables Transmembranprotein, das an der Homöostase der intrazellulären Kalzium-Konzentration mitwirkt.^{18,19} Die beiden Proteine können sowohl getrennt als auch in einem gemeinsamen Komplex vorliegen, und sind an unterschiedlichen Lokalisationen, ganz explizit jedoch in primären Zilien, nachweisbar.^{15,20,21}

Zilien finden sich u.a. auf dem Tubulusepithel der Niere, wo sie vermutlich als Mechanosensoren fungieren.^{20,22,23} Bei Abscherung durch Urinfluss wird ein über den Komplex aus PC-1 und PC-2 vermittelter Kalziumeinstrom in die Zelle vermutet, welcher die Auslösung einer intrazellulären Signalkaskade bewirkt.^{15,21,23,24} Die pathophysiologischen Mechanismen der ADPKD beruhen u.a. auf Veränderungen der Zilienfunktion, der intrazellulären Kalzium-Konzentration und des zyklischen Adenosinmonophosphats.^{15,21,23-26}

Je nach betroffenem Gen bzw. je nach Mutationsart verläuft die Krankheit unterschiedlich. Mutationen im PKD2-Gen gehen mit einem milderem Krankheitsverlauf einher als die im PKD1-Gen. Es treten seltener bzw. später Komplikationen wie Hypertonie, Hämaturie oder Harnwegsinfekte auf und die Patient:innen erreichen an einem späteren Zeitpunkt das Stadium des Nierenversagens als Personen, bei denen eine PKD1-Mutation vorliegt.^{5,27} Das mittlere Alter für Nierenversagen liegt bei PKD2-Patient:innen bei 79,7 Jahren, wohingegen Betroffene einer PKD1-Mutation dieses mit durchschnittlich 58,1 Jahren erreichen.²⁸

Im Falle von PKD1-Mutationen ist die Schwere der Erkrankung von der Art der Mutation abhängig. Eine trunkierende Mutation weist einen schwereren Krankheitsverlauf auf als die nicht-trunkierende Variante, was sich in einem erhöhten Risiko von Nierenversagen und Mortalität bemerkbar macht.²⁹ Dadurch entwickeln Träger:innen einer trunkierenden PKD1-Mutation Nierenversagen im Mittel mit 55,6 Jahren im Vergleich zu 67,9 Jahren einer nicht-trunkierenden Mutation.²⁸

In manchen Fällen ist keine Mutation im PKD1- oder PKD2-Gen nachweisbar, obwohl Patient:innen klinisch eine ADPKD präsentieren.¹² Dies liegt u.a. daran, dass mittlerweile auch Mutationen in weiteren Genen, z. B. GANAB, DNAJB11, ALG5, ALG9 und IFT140, identifiziert werden konnten, die eine Krankheit mit einem ADPKD-ähnlichen Phänotyp auslösen.³⁰⁻³⁴

Obwohl die Erkrankung autosomal dominant vererbt wird, liegt bei 10–15 % der Betroffenen keine positive Familienanamnese vor.^{29,35} Gründe hierfür sind de novo-Erkrankungen, fehlende Einsicht oder Kenntnis über die Krankengeschichte der Eltern, Keimzell-/somatisches Mosaik oder ein milder Krankheitsverlauf durch hypomorphe PKD1- bzw. PKD2-Mutation, wobei der Hauptanteil hierbei vor allem auf die de novo-Erkrankungen fällt.³⁶

2.1.2. Renale und extrarenale Manifestationen

Die Folge der Zystogenese ist eine Vergrößerung des Nierenvolumens und ein Verlust von gesundem Nierenparenchym.³ Die Nierenfunktion kann über Jahrzehnte in einem normalen Bereich verbleiben. Nachdem ein Großteil der Nephrone zerstört wurde, nimmt die glomeruläre Filtrationsrate (*glomerular filtration rate*, GFR) ab.

Gewöhnlich setzt ab dem Alter von ca. 40 Jahren ein rascheres Abfallen der Nierenfunktion ein und mündet bei etwa 50 % der Betroffenen gegen Ende der sechsten Lebensdekade in einem Nierenversagen.^{1,37-39}

Eingeteilt wird die durch ADPKD entstehende chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD) analog zum auch sonst üblichen Klassifizierungssystem, das von der Organisation „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) entwickelt wurde.

Hierin wird eine CKD als eine Abnormalität der Nierenstruktur oder -funktion, die mehr als drei Monate andauert und mit Auswirkungen auf die Gesundheit einhergeht, definiert. Die Einteilung erfolgt anhand der GFR, der Höhe der Albuminurie und der Ursache der Nierenschädigung.⁴⁰

CKD-Stadium (GFR-Kategorie)	GFR (ml/min/1,73m ²)	Bezeichnung
G1	≥ 90	Normale oder hohe Nierenfunktion
G2	60–89	Leichte Einschränkung der Nierenfunktion
G3a	45–59	Leichte bis mittelschwere Einschränkung der Nierenfunktion
G3b	30–44	Mittelschwere bis schwere Einschränkung der Nierenfunktion
G4	15–29	Schwere Einschränkung der Nierenfunktion
G5	< 15	Nierenversagen

Tabelle 1: CKD-Stadien basierend auf den GFR-Kategorien

Modifiziert nach KDIGO.⁴⁰ CKD = chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*). GFR = glomeruläre Filtrationsrate (*glomerular filtration rate*). KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Das letzte CKD-Stadium, G5, repräsentiert Nierenversagen, und ist ab einer GFR < 15 ml/min/1,73m² erreicht. In diesem besteht die Notwendigkeit einer RRT, die durch Hämo-, Peritonealdialyse oder eine Nierentransplantation erfolgen kann.⁴¹ Während die GFR-Kategorien von G1–5 reichen, sind die Albuminurie-Kategorien auf A1–3 begrenzt und werden durch die Albumin-Exkretionsrate (*albumin excretion rate*, AER) in mg im Urin pro Tag bzw. durch den Albumin-Kreatinin-Quotienten (*albumin-creatinine ratio*, ACR) in mg/g gebildet.⁴⁰

CKD-Stadium (Albuminurie-Kategorie)	AER bzw. ACR (mg/Tag) bzw. (mg/g)	Bezeichnung
A1	< 30	Normale bis leicht erhöhte Albuminurie
A2	30–300	Mäßig erhöhte Albuminurie
A3	> 300	Schwer erhöhte Albuminurie

Tabelle 2: CKD-Stadien basierend auf den Albuminurie-Kategorien

Modifiziert nach KDIGO.⁴⁰ CKD = chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*). AER = Albumin-Exkretionsrate (*albumin excretion rate*). ACR = Albumin-Kreatinin-Quotient (*albumin-creatinine ratio*). KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Hypertonie ist ein häufiges Symptom der ADPKD. Sie tritt bei etwa 60 % der Betroffenen bereits vor einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion auf und erhöht das Risiko eines schnelleren Progresses in Nierenversagen sowie das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse.⁴² Es wurde gezeigt, dass hypertone ADPKD-Patient:innen eine stärkere Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) aufweisen als Patient:innen mit essentieller Hypertonie, wobei die erhöhte Renin-Sekretion höchstwahrscheinlich Folge der renalen Ischämie durch Zystenexpansion ist, die wiederum die RAAS-Stimulation begünstigt.⁴³ Weitere renale Folgen der ADPKD sind Hämaturie, Nephrolithiasis, Harnwegsinfekte, Abdominal- bzw. Flankenschmerzen sowie Zystenhämmorrhagie und -infektion.⁴⁴⁻⁴⁹

Zu den häufigsten extrarenalen Manifestationen zählen Leberzysten, die bei über 90 % der über 35 Jahre alten Patient:innen nachweisbar sind und mit einer milden Veränderung der Leberwerte einhergehen können.^{50,51} Pankreaszysten werden mit einer Prävalenz von 19 bis 36 % beschrieben, wohingegen Milzzysten bei 2,7–3 % der Patient:innen auftreten.^{48,50,52,53} Geschlechterspezifisch wurde bei Männern mit ADPKD eine höhere Prävalenz für Bläschendrüsens- sowie median gelegene Prostatazysten nachgewiesen als bei nicht-erkrankten Männern.^{54,55} Im zentralen Nervensystem besteht ebenfalls die Möglichkeit der Zystogenese: Studien wiesen bei 4,8–14,8 % der Betroffenen arachnoidale Zysten nach.^{56,57} Die extrarenalen Zysten sind jedoch meist asymptomatisch und komplikationsfrei.^{48,52,53,58} Im Vergleich zur Normalbevölkerung entwickeln Betroffene von ADPKD auch häufiger Bauchwandhernien und weisen beinahe eine doppelt so hohe Prävalenz von Divertikulose und Divertikulitis auf.^{59,60} Außerdem wurde ein vermehrtes Auftreten von Aneurysmen beschrieben. Die Prävalenz von intrakraniellen Aneurysmen bei ADPKD-Patient:innen beträgt 12,4 bis 20 %.^{57,61} Die Inzidenz für Aortenaneurysmen und -dissektionen ist ebenfalls erhöht und es wurde von Ektasien der Koronargefäße im Zusammenhang mit ADPKD berichtet.^{62,63} Eine weitere mögliche Manifestation der Krankheit sind Herzklappenvitien, besonders Mitralklappenprolaps bzw. -insuffizienz.^{64,65} Darüber hinaus besteht durch den erhöhten systolischen Blutdruck die Gefahr, dass ADPKD-Patient:innen eine linksventrikuläre Hypertrophie entwickeln.^{65,66}

Seit Einführung der RRT ist die Haupttodesursache bei Betroffenen der Krankheit kardialen Ursprungs, hierbei vor allem durch koronare Herzerkrankung.^{67,68} Die zweithäufigste Ursache sind Infektionen, insbesondere Sepsis, gefolgt von Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie Apoplex, subarachnoidale oder intrazerebrale Blutungen.⁶⁸

2.1.3. Diagnostik

Verwandte 1. Grades eines ADPKD-Betroffenen weisen aufgrund des autosomal dominanten Erbganges der Krankheit ein 50-prozentiges Risiko auf, selbst davon betroffen zu sein.

Ultraschall (US) ist die Methode der Wahl zur Diagnosestellung, da sie weit verbreitet, schnell praktikabel und kostengünstig ist sowie ohne Strahlenbelastung durchgeführt werden kann.^{69,70} In der Vergangenheit wurden einheitliche Kriterien für die Diagnosestellung bei Patient:innen mit positiver Familienanamnese mittels konventionellen US-Geräten, die Zysten von ≥ 1 cm Durchmesser detektieren können, etabliert. Diese werden durch das Lebensalter und die Zystenanzahl definiert: Im Alter von 15–39 Jahren sind hierfür das Vorliegen von ≥ 3 Zysten (uni- oder bilateral) notwendig, zwischen 40–59 Jahren ≥ 2 Zysten pro Niere und ab ≥ 60 Jahren ≥ 4 Zysten pro Niere.⁷⁰ US ist jedoch stark untersucherabhängig und die Bildgebung kann auch durch Faktoren, wie bspw. Adipositas eines Patienten oder einer Patientin, erschwert werden.⁷¹

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hingegen, in der kleinere Zysten als im US detektiert werden können, weist bei gefährdeten Personen zwischen 16–40 Jahren mit einem Nachweis von > 10 Nierenzysten eine Spezifität und eine Sensitivität von beinahe 100 % auf.⁷¹ Gegenwärtig etablieren sich zur sonographischen Diagnosestellung bei zunehmend besserer Bildqualität dieselben Kriterien wie mittels MRT.

Eine weitere Möglichkeit der Diagnostik ist die genetische Testung, wobei Long Range-Polymerase Chain Reaction und Sanger-Sequenzierung bisher als der Goldstandard gelten.⁷² Es können auch neuere Verfahren wie Next Generation Sequencing angewandt werden, wobei hier das Problem der PKD1-Pseudogene beachtet werden muss.^{72,73} Im klinischen Alltag wird die genetische Testung jedoch im Regelfall nur in speziellen Fällen, z. B. bei negativer Familienanamnese oder nicht eindeutiger Bildgebung, in Betracht gezogen.⁷⁴

Differentialdiagnostisch ist die ADPKD von anderen polyzystischen Nierenerkrankungen (*polycystic kidney disease*, PKD), wie z. B. der autosomal rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (*autosomal recessive polycystic kidney disease*, ARPKD), oder auch von der tuberösen Sklerose abzugrenzen. Im Großteil der Fälle ist es möglich die Diagnose bereits aufgrund der Zystenanzahl sowie typischen Morphologie im US und einer positiven Familienanamnese zu stellen.⁷⁵

2.1.4. Therapie

Zur Risikoreduktion des Progresses der Nierenschädigung und Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse werden Blutdruck-Einstellungen von $\leq 130/80$ mmHg empfohlen.⁷⁶ Die HALT-PKD-Studie, die < 50-jährige ADPKD-Patient:innen in frühen Hypertonie-Stadien und mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) von > 60 ml/min/1,73m² untersuchte, konnte mit rigorosem Blutdruck-Management von 95/60 bis 110/75 mmHg u.a. einen reduzierten Anstieg des Gesamtnierenvolumens (*total kidney volume*, TKV) erzielen.⁷⁷ Dadurch sollten Patient:innen derselben Altersgruppe und einer identen eGFR auf strenge Blutdruck-Zielwerte von $\leq 110/80$ mmHg eingestellt werden.⁷⁶ Erste Wahl der Antihypertensiva bei ADPKD sind ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker.^{43,76,78}

Neben einer adäquaten Blutdruck-Einstellung wird Betroffenen angeraten, weitere unterstützende Maßnahmen in Form von Lebensstiloptimierung durchzuführen, wie bspw. auf eine kochsalzarme Ernährung und eine Steigerung der körperlichen Aktivität zu achten.^{79,80}

Tolvaptan, ein Vasopressin-V2-Rezeptor-Antagonist, ist das erste zugelassene Medikament zur gezielten Behandlung der ADPKD. In der "Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and its Outcomes" (TEMPO 3:4)-Studie wurde gezeigt, dass in einem Patient:innenkollektiv von ADPKD-Erkrankten, die bis 50 Jahre alt waren und ein TKV ≥ 750 ml sowie bei Einschluss eine geschätzte Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault von ≥ 60 ml/min aufwiesen, die Einnahme von Tolvaptan den TKV-Anstieg in den folgenden drei Jahren um beinahe 50 % reduzierte (Tolvaptan-Gruppe 2,8 % vs. Placebo-Gruppe 5,5 %). Außerdem konnten ein verminderter eGFR-Abfall verzeichnet und seltener Schmerzen beschrieben werden.⁸¹

In einer Folgestudie zu TEMPO 3:4 wurde bei Patient:innen mit fortgeschrittener ADPKD ebenfalls eine langsamere eGFR-Abnahme durch Tolvaptan-Einnahme festgestellt.⁸² Nebenwirkungen des Medikaments werden v.a. durch Aquarese aufgrund der Inhibition des ADH-Signaling hervorgerufen.⁸³ Am häufigsten beschrieben wurden Durst (55,3 %), Polyurie (38,3 %) und Nykturie (29,1 %).^{81,83} Bei einem Anteil der Studienteilnehmer:innen konnte auch eine Erhöhung der Leberenzyme beobachtet werden, bspw. zeigte sich bei 5,6 % der Patient:innen mit fortgeschrittener ADPKD unter der Therapie mit Tolvaptan ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase auf das Dreifache des oberen Grenzwertes, wodurch sich bei Tolvaptan-Einnahme die Erforderlichkeit eines regelmäßigen Monitorings der Laborparameter ergibt.^{81,82}

Weitere Studien über potenzielle Therapie-Optionen werden aktuell durchgeführt, z. B. zu Metformin und mikroRNA-Hemmern.⁸⁴

2.1.5. Prognosefaktoren

Im Allgemeinen erlaubt die CKD-Stadieneinteilung nach KDIGO anhand der Kombination von GFR- und Albuminurie-Kategorie eine Abschätzung des Risikos eines Progresses in ein Nierenversagen bei chronischer Nierenerkrankung. Hierbei wird die ACR genutzt, die das Verhältnis zwischen Albumin und Kreatinin im Urin darstellt. Die Farben der Kästchen in Abbildung 1 symbolisieren ein umso höheres Risiko, je dunkler sie gefärbt sind. Die Ziffern in ihnen stellen eine Empfehlung der Anzahl an Kontrolluntersuchungen dar, die ein Patient oder eine Patientin pro Jahr wahrnehmen sollte.⁴⁰

Dieses Raster ist jedoch nicht spezifisch für Erkrankte an ADPKD ausgelegt, sondern richtet sich an alle Betroffenen, die an einer CKD, unabhängig der Ursache, leiden.

				Persistierende Albuminurie-Kategorien		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht	Mäßig erhöht	Stark erhöht
				ACR < 30 mg/g	ACR 30–300 mg/g	ACR > 300 mg/g
GFR-Kategorien (ml/min/1,73m ²)	G1	Normal oder hoch	≥ 90	1 wenn CKD	1	2
	G2	Leicht vermindert	60–89	1 wenn CKD	1	2
	G3a	Leicht bis mittelschwer vermindert	45–59	1	2	3
	G3b	Mittelschwer bis schwer vermindert	30–44	2	3	3
	G4	Schwer vermindert	15–29	3	3	4+
	G5	Nierenversagen	< 15	4+	4+	4+

Abbildung 1: Risiko des Progresses in ein Nierenversagen anhand der Kombination von GFR- und Albuminurie-Kategorie

Modifiziert nach KDIGO.⁴⁰ Es lässt sich durch die Kombination von GFR- und Albuminurie-Kategorie das Risiko eines Progresses in ein Nierenversagen abschätzen. Je dunkler die Farbe eines Kästchens, desto höher das Risiko. Die Ziffern in ihnen stehen für die empfohlene Anzahl der Kontrolluntersuchungen pro Jahr. CKD = chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*). GFR = glomeruläre Filtrationsrate (*glomerular filtration rate*). ACR = Albumin-Kreatinin-Quotient (albumin-creatinine ratio). KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Für die ADPKD konnten mehrere kennzeichnende Faktoren nachgewiesen werden, die mit einem schweren Verlauf der Erkrankung und einer schnelleren Abnahme der Nierenfunktion in Verbindung stehen.⁸⁵ Vor einigen Jahren wurden durch multivariate Überlebensanalysen vier Variablen identifiziert, die signifikant mit dem Lebensalter von ADPKD-Patient:innen bei Beginn eines Nierenversagens assoziiert werden.⁸⁶

Daraus entwickelte man den „Predicting Renal Outcomes in ADPKD“ (PROPKD)-Score, der einen Algorithmus zur Risikoabschätzung der Entwicklung eines Nierenversagens bildet. Er basiert auf einem Punktesystem, wobei 1 Punkt für männliches Geschlecht, 2 Punkte jeweils für Hypertonie oder erste urologische Ereignisse vor 35 Lebensjahren, 0 Punkte für eine PKD2-Mutation, 2 Punkte für eine nicht-trunkierende PKD1-Mutation und 4 Punkte für eine trunkierende PKD1-Mutation vergeben werden.⁸⁶

Variablen	Punkte
Männliches Geschlecht	1
Hypertonie vor 35 Lebensjahren	2
Erste urologische Ereignisse vor 35 Lebensjahren	2
Mutation	
PKD2-Mutation	0
Nicht-trunkierende PKD1-Mutation	2
Trunkierende PKD1-Mutation	4

Tabelle 3: PROPKD-Score zur Risikoprädiktion der Entwicklung eines Nierenversagens

Modifiziert nach Cornec-Le Gall et al.⁸⁶ 0–3 Punkte = niedriges Risiko, das durchschnittliche Alter für Nierenversagen liegt bei 70,6 Jahren. 4–6 Punkte = mittleres Risiko, das durchschnittliche Alter für Nierenversagen liegt bei 56,9 Jahren. 7–9 Punkte = hohes Risiko, das durchschnittliche Alter für Nierenversagen liegt bei 49 Jahren. PROPKD = Predicting Renal Outcomes in ADPKD. PKD = polyzystische Nierenerkrankung (*polycystic kidney disease*).

Anhand des Scores erfolgt eine Einteilung in eine der drei Risikokategorien: 0–3 Punkte bedeuten ein niedriges, 4–6 ein mittleres und 7–9 ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Nierenversagens, wobei das durchschnittliche Alter für den Beginn bei 70,6, 56,9 bzw. 49 Jahren liegt.⁸⁶ Der PROPKD-Score wurde auch auf die TEMPO3:4-Studienpopulation angewandt, wobei die Ergebnisse die prognostische Aussagekraft des Algorithmus bestätigen konnten.⁸⁷

Neben diesen klinischen und genetischen Prädiktoren existieren auch radiologisch erhobene Parameter, die eine Aussage über das Risiko des Krankheitsprogresses vermitteln.

Das „Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease“ (CRISP) zeigte in einer prospektiven longitudinalen Kohortenstudie, die < 47-jährige ADPKD-Patient:innen mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 70 ml/min einschloss und diese drei Jahre lang untersuchte, dass sich das TKV, das durch stereologische Volumenbestimmung von MRT-Schnittbildern gemessen wurde, dazu eignet, das Risiko der Entwicklung eines Nierenversagens vorherzusagen. Höhere Raten von Nierenvergrößerung wurden hierbei mit einem schnelleren Abfallen der Nierenfunktion assoziiert.⁸⁸

Dadurch konnte sich das TKV als prognostischer Marker etablieren und wird in vielen Studien als primärer Endpunkt verwendet.^{81,89,90} In der klinischen Anwendung gilt es als bisher wichtigster Biomarker der ADPKD.

Es sei zu beachten, dass die Nierengröße nicht nur von dem Krankheitsprogress abhängig ist. In einer Follow-up-Studie des CRISP, in der weitere fünf Jahre lang Daten gesammelt wurden und die somit bereits einen Zeitraum von insgesamt acht Jahren an Folgeuntersuchungen umfasste, wurde das TKV deswegen auf Faktoren korrigiert, die einen Einfluss auf es ausüben, wie bspw. die Körpermasse oder das Geschlecht. Männer zeigten in der initialen Untersuchung der CRISP-Kohorte ein durchschnittlich größeres TKV als Frauen, sodass Variablen wie das Gewicht, die Körpergröße, die Körperoberfläche und der Body-Mass-Index (BMI) als Referenz für das TKV untersucht wurden, wobei alle den geschlechtsspezifischen Unterschied zwischen den Studienteilnehmer:innen verringern konnten. Das größenadjustierte Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*, htTKV) wies diesbezüglich jedoch die besten Ergebnisse auf, sodass es sich gegenüber den anderen durchsetzen konnte. In den weiteren Analysen wurde gezeigt, dass der htTKV-Wert der Erstuntersuchung bereits eine gute Sensitivität und Spezifität zur Prädiktion der Entwicklung eines CKD-Stadiums G3 besaß.⁹¹

Anhand der Ergebnisse der CRISP-Follow-up-Studien konnte sich das htTKV ebenfalls als ein verlässlicher prognostischer Biomarker qualifizieren.^{91,92}

Irazabal et al. („Mayo Clinic Translational Polycystic Kidney Disease Center“) entwickelten die Mayo-Klassifikation, um geeignete ADPKD-Patient:innen für klinische Studien zur Untersuchung von Behandlungseffekten sowie auch Betroffene der Erkrankung zu identifizieren, die von einer Therapie, die die Zystogenese verlangsamt oder hemmt, profitieren würden. Sie adaptierten hierfür das TKV nicht nur an die Körpergröße, sondern auch an das Alter und das Geschlecht der Patient:innen.⁹³

Zur Klassifizierung werden die Patient:innen zuerst durch Computertomographie (CT)- oder MRT-Bildgebung in eine von zwei Kategorien eingeteilt. In Klasse 1 befinden sich Personen mit typischer ADPKD, also bilateraler und diffuser Verteilung der Nierenzysten, wobei alle Zysten ähnlich zum TKV betragen. Klasse 2 repräsentiert Patient:innen mit atypischer ADPKD,

bspw. unilateraler oder asymmetrischer Zystenverteilung. Patient:innen in Klasse 1 werden durch das Modell den Subklassen 1A–E zugeordnet, wobei die einzelnen Klassen einer geschätzten jährlichen Nierenwachstumsrate entsprechen. Diese liegt in 1A bei < 1,5 %, 1B 1,5–3 %, 1C 3–4,5 %, 1D 4,5–6 % und 1E > 6 %.⁹³

Die Subklassen 1A und 1B haben ein niedriges Risiko für einen eGFR-Abfall, 1C ein mittleres und 1D–E ein hohes; Klasse 2-Patient:innen zeigen üblicherweise einen langsamen Nierenfunktionsverlust.⁹⁴ Durch die Einteilung in eine der Mayo-Klassen kann somit anhand des htTKV und des Alters eines ADPKD-Betroffenen der jährliche eGFR-Verlust prognostiziert werden.⁹³ Die Mayo-Klassifikation erzielte in Studien eine hohe Vorhersagekraft hinsichtlich des zukünftigen Nierenfunktionsverlustes und erwies sich als geeignete Prädiktionsmethode zur Identifizierung von Risiko-Patient:innen für einen schnellen Krankheitsverlauf.^{93,95,96}

Mayo-Klasse	Prognostizierter jährlicher eGFR-Verlust (ml/min/1,73m ²)	Männer	Frauen
1A		–0,23	0,03
1B		–1,33	–1,13
1C		–2,63	–2,43
1D		–3,48	–3,29
1E		–4,78	–4,58

Tabelle 4: Mayo-Klassifikation 1A–E und prognostizierter jährlicher eGFR-Verlust

Modifiziert nach Irazabal et al.⁹³ eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*).

Bei ADPKD-Patient:innen mit einem hohen Risiko für eine rasche Krankheitsprogression ist eine Therapie mit Tolvaptan indiziert, weswegen sie frühzeitig identifiziert werden müssen, damit eine geeignete Beratung stattfinden und die Einnahme des Medikaments begonnen werden kann.

In der aktuellen Konsensus-Stellungnahme der „European Renal Association Working Group on Inherited Kidney Disorders“, des „European Rare Kidney Disease Reference Network“ und der „Polycystic Kidney Disease International“ wird die Einnahme von Tolvaptan empfohlen, sobald ADPKD-Patient:innen, die zwischen 18-55 Jahre alt sind und über eine eGFR ≥ 25 ml/min/1,73m² verfügen, Werte unter ihrem altersindizierten Nierenfunktionsbereich zeigen und ein schneller eGFR-Verlust von ≥ 3 ml/min/1,73m² pro Jahr in einem Zeitraum von ≥ 4 Jahren anhand von mindestens fünf Messungen festgestellt wurde. Sollte der jährliche eGFR-Verlust nicht nachzuverfolgen sein oder sich als nicht zuverlässig erweisen, bspw. aufgrund eines (noch) vorliegenden CKD-Stadiums 1, findet die Einteilung in die Mayo-Klassen statt. Hierbei sollten Patient:innen der Subklassen 1D und 1E sowie Patient:innen mit

Hinweis auf einen schnellen Progress der Subklasse 1C die Einnahme von Tolvaptan beginnen. Die Mayo-Klassifikation wird in der Konsensus-Stellungnahme auch als primäre Methode zur Risikovorhersage in der klinischen Routineversorgung empfohlen. Bei nicht eindeutigen Ergebnissen wird weitergehend auf den PROPKD-Score verwiesen, in dem ab 6 Punkten eine Therapie mit Tolvaptan indiziert wäre.⁹⁴

2.2 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Der Verlust von Nierenparenchym durch das Zystenwachstum verläuft bei ADPKD kontinuierlich und ist nach jetzigem Stand der Wissenschaft irreversibel.^{88,97}

Die GFR vieler Betroffener liegt jedoch oftmals über Jahrzehnte hinweg in einem normalen Bereich, bis meistens ab der fünften Lebensdekade ein rascheres Abfallen der Nierenfunktion eintritt.³⁷ Kurative Therapieoptionen existieren für die ADPKD bisher nicht. Die aktuellen therapeutischen Ansätze zielen vor allem auf die Hemmung bzw. Verlangsamung der renalen Zystogenese und die dadurch einhergehende Destruktion des Nierenparenchyms ab.^{81,98}

Patient:innen, die ein hohes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen, sollten frühestmöglich identifiziert werden, um dem Voranschreiten in ein höheres CKD-Stadium und der Gefahr von Nierenversagen entgegenzuwirken. Aufgrund des Nebenwirkungsspektrums, der Kosten und des fehlenden Benefits für Personen, die eine milde Ausprägung der ADPKD aufweisen, müssen die Patient:innen genau selektiert werden.⁹⁴ Deswegen ist es notwendig, geeignete prognostische Biomarker zu finden, die helfen, Personen mit einem hohen Risiko für einen raschen Progress der Erkrankung zu erkennen. Bisher haben sich verschiedene Prognosefaktoren der ADPKD durchsetzen können.⁸⁵ Radiologisch erhobene Parameter etablierten sich in den letzten Jahren zunehmend und werden sowohl zur Therapieplanung als auch zur Auswahl von geeigneten Studienteilnehmer:innen genutzt. Das TKV bildet den bisherigen Goldstandard bzgl. der Prognose der ADPKD.⁸⁸ Aus ihm wird jedoch kein Informationsgehalt über die Anzahl an Zysten oder die Zystenverteilung bezogen und es ermöglicht keine Aussage über das verbliebene intakte Nierenparenchym. Die hier durchgeführte prospektive klinische Studie untersucht die Zystenfraktion, die den prozentualen Anteil an zystisch verändertem Nierengewebe im Vergleich zu gesundem Parenchym darstellt. Sie wird hierfür dem htTKV gegenübergestellt, welches ein anerkannter Prognoseparameter der ADPKD ist.

Hypothese: Die Zystenfraktion ist ein aussagekräftiger Biomarker, der einen stärkeren Einfluss auf die Nierenfunktion und somit ein höheres Prognosepotenzial der eGFR besitzt als das htTKV, sodass sie als Prädiktor des Erkrankungsprogresses bei ADPKD deklariert und durch sie zukünftig eine genauere Detektion von Risikopatient:innen für einen schnelleren Krankheitsverlauf ermöglicht werden kann.

3. Material und Methoden

3.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation wurde als Stichprobe des „Deutschen ADPKD Tolvaptan Therapie Registers“ (AD(H)PKD-Studienregister) ausgewählt, einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie, die im jährlichen Intervall klinische und laborchemische Parameter, Medikamenten-Einnahme sowie aktuelle Bildgebungsdaten der Studienteilnehmer:innen dokumentiert. Die Patient:innen des AD(H)PKD-Studienregisters sind Betroffene der Erkrankung, die sich für die Evaluation einer Therapie mit Tolvaptan vorstellen, die entsprechenden Voraussetzungen erfüllen und in die Teilnahme einwilligen. Das AD(H)PKD-Studienregister ist auf der Webseite des amerikanischen Gesundheitsinstituts „clinicaltrials.gov“ unter der Nummer NCT02497521 registriert. Es liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln für das AD(H)PKD-Studienregister vor (Nummer des Ethikvotums: 15-323).

Die Einschlusskriterien für das AD(H)PKD-Studienregister sind:

- Alter: ≥ 18 Jahre
- Diagnose: ADPKD
- Therapie mit Tolvaptan indiziert, geplant oder bereits begonnen

Die Ausschlusskriterien für das AD(H)PKD-Studienregister sind:

- Patient:innen mit Nierenversagen (Dialysepflicht)
- Patient:innen, die nicht einwilligungsfähig sind
- Patient:innen, die Tolvaptan außerhalb der Zulassung erhalten

Die Auswahl der Studienpopulation zur semi-automatischen volumetrischen Segmentierung der Nieren und „Threshold“-Zystensegmentierung mittels MRT erfolgte anhand der Kriterien:

- Studienteilnehmer:innen des AD(H)PKD-Studienregisters im Zeitraum von Oktober 2015 bis Dezember 2017
- Vorhandene MRT-Bildgebung in Jahr 1 und/oder in Jahr 2
- Zeitliche Differenz zwischen der MRT-Untersuchung in Jahr 1 und der in Jahr 2 von etwa zwölf Monaten
- Geeignete Qualität der MRT-Schnittbilder zur Durchführung der Abmessungen mit „IntelliSpace Discovery 2.0“
- Vorhandener Serumkreatininwert zum Zeitpunkt der MRT-Bildgebung mit maximal vier Monaten zeitlicher Differenz

3.2 Studiendesign und Patient:innenfluss

Im AD(H)PKD-Studienregister befanden sich im Juni 2017 insgesamt 249 Studienteilnehmer:innen, von denen 142 Patient:innen im Rahmen dieser prospektiven klinischen Studie zur Untersuchung der Zystenfraktion ausgewählt wurden. Abbildung 2 veranschaulicht den im Folgenden beschriebenen Patient:innenfluss, die weiteren Ausschlusskriterien der bisherigen Studienpopulation und die Kohorteneinteilung.

Die im regelmäßigen Intervall erhobenen laborchemischen Werte und durchgeführten Bildgebungen wurden aus Jahr 1 (Zeitraum: Oktober 2015 bis Dezember 2016) und Jahr 2 (Zeitraum: November 2016 bis Dezember 2017) untersucht.

Der Mittelwert der zeitlichen Differenz zwischen der MRT-Bildgebung in Jahr 1 und der MRT-Bildgebung in Jahr 2 lag bei 12,57 Monaten (minimal 10 Monate, maximal 19 Monate).

Von 284 potenziellen Abmessungen waren 81 MRT-Bildgebungen in Jahr 1 bzw. in Jahr 2 nicht vorhanden. 14 weitere MRT-Bildgebungen konnten aufgrund von fehlender Abgrenzbarkeit zwischen Leber- und Nierenzysten, Artefaktreichtum oder MRT-Integrationsproblemen in die Software nicht bearbeitet werden. Dadurch erfolgten insgesamt 189 Abmessungen mit „Intellispace Discovery“, von denen 23 aufgrund zu starker Artefaktüberlagerungen nicht weitergehend in dieser Studie inkludiert wurden.

Drei Teilnehmer:innen wiesen einen nicht mit dem Datum der MRT-Bildgebung korrelierenden Wert des Serumkreatinins auf. Es wurde ein Zeitraum von maximal vier Monaten zwischen laborchemischer Untersuchung und Datum der MRT-Bildgebung toleriert (Mittelwert 6,38 Tage in Jahr 1 und 4,05 Tage in Jahr 2 Differenz zwischen laborchemischer Untersuchung und MRT-Bildgebung).

Bei 98 Studienteilnehmer:innen lag eine Untersuchung in Jahr 1 vor und bei 65 Studienteilnehmer:innen eine Untersuchung in Jahr 2. Sie werden im weiteren Verlauf Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und Kohorte in Jahr 2 (n = 65) genannt.

Von der Kohorte in Jahr 1 fehlte bei vier Teilnehmer:innen die Untersuchung in Jahr 2 und von der Kohorte in Jahr 2 fehlte bei 37 Personen die Untersuchung in Jahr 1.

61 Studienteilnehmer:innen befanden sich dadurch sowohl in der Kohorte in Jahr 1 als auch in der Kohorte in Jahr 2. Sie stellen die verbundene Stichprobe dar und werden als longitudinale Kohorte bezeichnet. In ihr waren auch zwei Studienteilnehmer:innen vertreten, die nur eine Niere hatten.

Die Ergebnisse wurden für die Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und die Kohorte in Jahr 2 (n = 65) sowie für die longitudinale Kohorte (n = 61), die als Beobachtungsgruppe fungierte, erhoben und graphisch dargestellt.

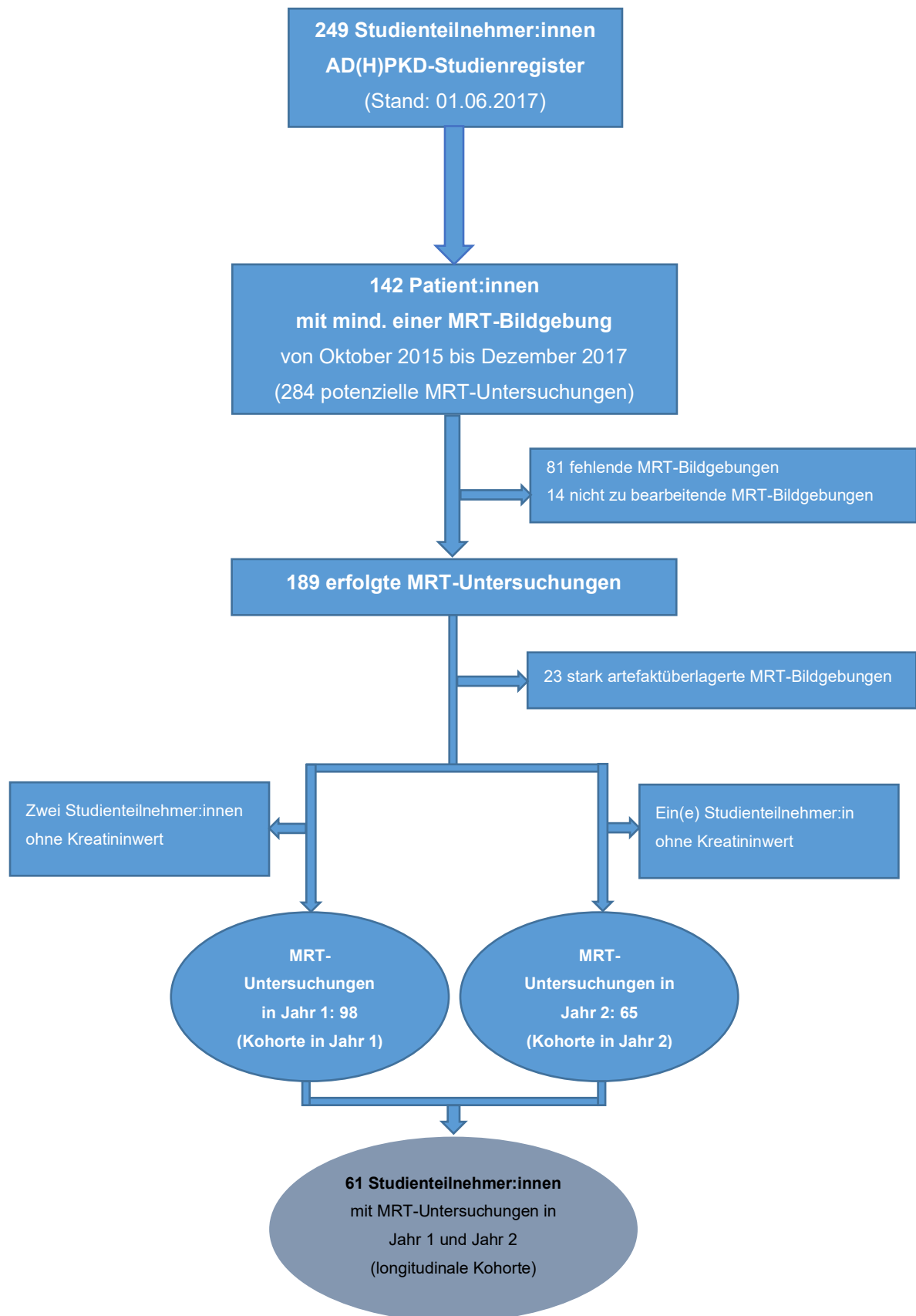


Abbildung 2: Darstellung des Patient:innenflusses, der weiteren Ausschlusskriterien und der Einteilung der Kohorten

ADPKD = autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (*autosomal dominant polycystic kidney disease*). MRT = Magnetresonanztomographie.

3.3 Segmentierung der Nieren in MRT-Schnittbildern

Die Abmessungen der Nierenvolumina (NVs) und der Zystenvolumina (ZVs) wurden durch semi-automatische volumetrische Segmentierung und anschließender „Threshold“-Segmentierung in der Software „IntelliSpace Discovery“ (ISD, Version 2.0, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) durchgeführt, die zur wissenschaftlichen Datenanalyse genutzt wird und eine Plattform zur Entwicklung und Evaluierung neuer Analysemethoden von klinischen Daten und Bildern darstellt.⁹⁹ Die MRT-Schnittbilder der Patient:innen wurden hierfür in „IntelliSpace Discovery“ importiert. Zur Bearbeitung wurden hauptsächlich MRT-Aufnahmen in der T2-gewichteten „Spectral Presaturation with Inversion Recovery“ (SPIR)-Sequenz ausgewählt. Durch die T2-Gewichtung erfolgte eine hyperintense (helle) Darstellung von Flüssigkeiten und durch SPIR eine frequenzselektive Fettsignalunterdrückung. Bei nicht verfügbarer SPIR-Sequenz wurden andere Sequenzen wie z. B. die „Fluid Attenuated Inversion Recovery“ (FLAIR) genutzt. Die Bearbeitung der MRT-Untersuchungen fand in der Applikation „Research Oncology Suite“ statt, in der als Output volumetrische Segmentierungen erzeugt werden können. Die Bearbeitungsdauer einer MRT-Schnittbildreihe lag im Minimum bei 2–2,5 Stunden, nach einem Software-Update im Sommer 2018 betrug die durchschnittliche Arbeitszeit etwa 1,5 Stunden. Die folgenden Bilder zur Veranschaulichung der Arbeitsschritte wurden in der nach Abschluss der Datenerhebung veröffentlichten „IntelliSpace Discovery“ Version 3.0 angefertigt.

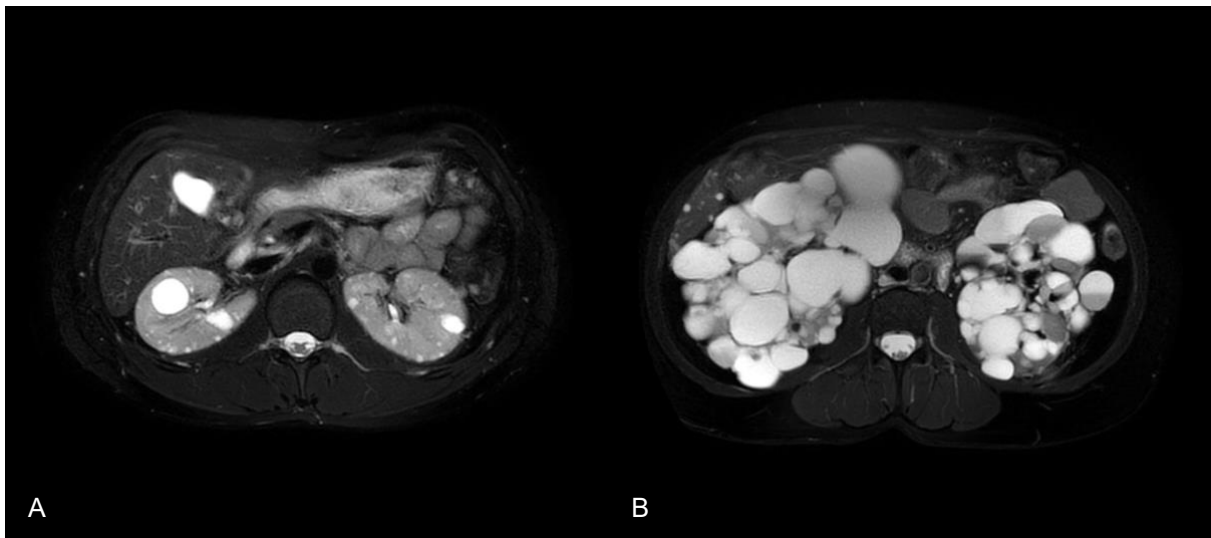


Abbildung 3: MRT-Schnittbilder in T2-gewichteter SPIR-Technik

3A: mild ausgeprägtes Zystenwachstum in einem Patienten mit ADPKD

3B: stark ausgeprägtes Zystenwachstum in einem Patienten mit ADPKD

MRT = Magnetresonanztomographie. SPIR = Spectral Presaturation with Inversion Recovery. ADPKD = autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (*autosomal dominant polycystic kidney disease*).

Die volumetrische Segmentierung der NVs in „IntelliSpace Discovery“ erfolgte semi-automatisch mit anschließender manueller Bearbeitung eines jeden Schnittbildes, das auch als Slice bezeichnet werden kann. Der erste Arbeitsschritt bestand darin, mit dem Werkzeug „Create“ eine „Region Of Interest“ (ROI) auf einem der Schnittbilder einzuzichnen.

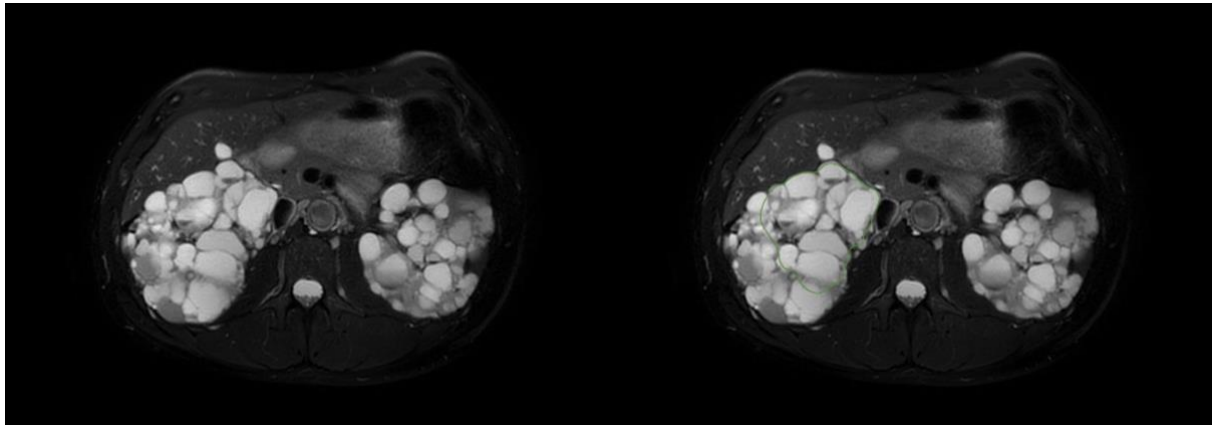


Abbildung 4: Einzeichnen der ROI auf einem Schnittbild mit dem Werkzeug „Create“

ROI = Region Of Interest.

Mit den Werkzeugen „Drag to Point“ und „Drag Boundary“ konnte die Fläche an die Nierengrenzen des jeweiligen Schnittbildes adaptiert werden.

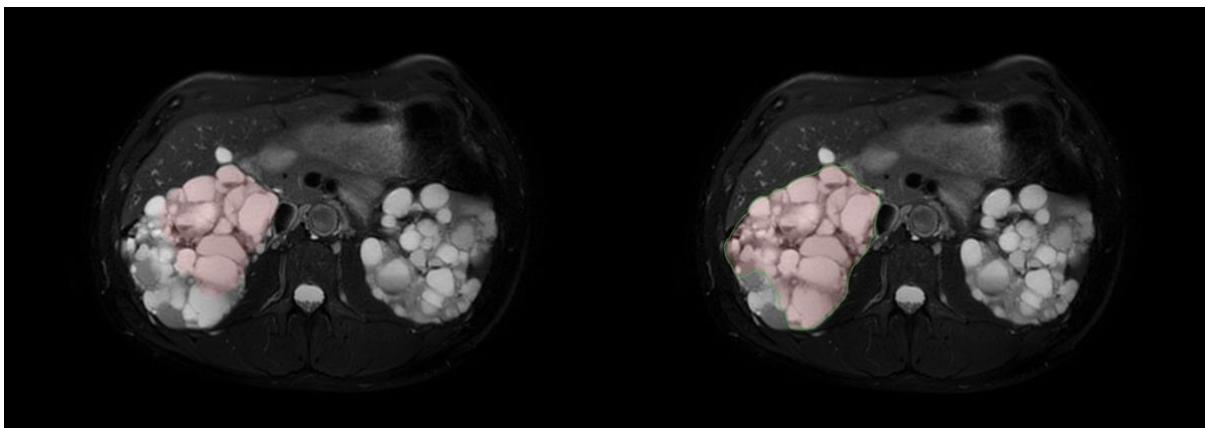


Abbildung 5: Anpassen der Nierengrenzen des jeweiligen Schnittbildes mit den Werkzeugen „Drag to Point“ und „Drag Boundary“

Da in „IntelliSpace Discovery“ eine semi-automatische volumetrische Segmentierung stattfand, wurde der eingezeichnete Bereich zwar auf die nachfolgenden bzw. vorherigen Slices übertragen, er verringerte sich jedoch mit jedem folgenden Schnittbild zunehmend oder reichte stark über die Nierengrenzen hinaus. Deswegen mussten die Areale auf jedem einzelnen Schnittbild angepasst werden, was wiederum eine Veränderung der zuvor bereits bearbeiteten Slices bewirkte. Dadurch ergab sich die Notwendigkeit einer mehrfachen Bearbeitung eines jeden Schnittbildes. Eine suffiziente Nierensegmentierung anhand einer einzelnen ROI-Bestimmung pro MRT-Untersuchung war somit nicht möglich, da die initiale ROI über die Schnittbildreihe hinweg nicht adäquat die Nierengrenzen gen. superioren bzw. inferioren Bereich der Transversalebene erfassen konnte und nach Anpassung in anderen Schnittbildern automatisch wieder verändert wurde.

Die Lösung des Problems erfolgte durch die Bestimmung vieler kleiner ROIs je MRT-Untersuchung, meist auch pro Schnittbild, wobei diese automatisch beziffert wurden, beginnend mit „L01“ numerisch aufsteigend. Aufgrund ihrer geringeren Größe waren die Auswirkungen der separaten kleinen ROIs einer Slice auf die anderen Schnittbilder weniger stark ausgeprägt als bei direkter Erhebung einer großen ROI, wodurch sich immerhin die zusätzliche Folgeschnittbildbearbeitung bzw. -Korrektur bei Bestimmung einer einzelnen Nierenregion etwas reduzieren ließ. Es mussten jedoch, um die gesamte Niere abzudecken, viele kleine Teilgebiete pro Slice eingezeichnet werden. In dem anschließenden Fusionsprozess konnten dann jeweils zwei Regionen miteinander vereint werden. Durch das schrittweise Zusammenführen aller ROIs eines Schnittbildes und anschließender Vereinigung mit denen der darauffolgenden Schnittbilder konnte ein Gesamtvolumen kreiert werden.

Nach Zusammenführung aller Teilgebiete wurden zur weiteren Feinbearbeitung der Nierengrenzen die Werkzeuge „Add“ und „Subtract“ genutzt, mit denen überflüssige oder fehlende Areale noch manuell mit dem Cursor eingezeichnet und dadurch weggeschnitten bzw. hinzugefügt werden konnten.

Mit „Subtract“ wurde u.a. auch die Exklusion des Nierenhilus vom abgemessenen Volumen durchgeführt. Obwohl bereits die Fusion aller ROIs zu einem Gesamtvolumen erfolgt war, hatte die manuelle Feinbearbeitung eines einzelnen Schnittbildes keine weiteren Auswirkungen auf die Nierengrenzen von vorherigen bzw. nachfolgenden Slices. Sie wurde bei jedem Schnittbild nochmals separat angewandt, um die Volumina-Erhebung so akkurat wie möglich zu gestalten. Als Endergebnis erhielt man das NV der linken bzw. der rechten Niere in cm^3 , wobei die Maßeinheit cm^3 in der Umrechnung äquivalent zu ml ist.

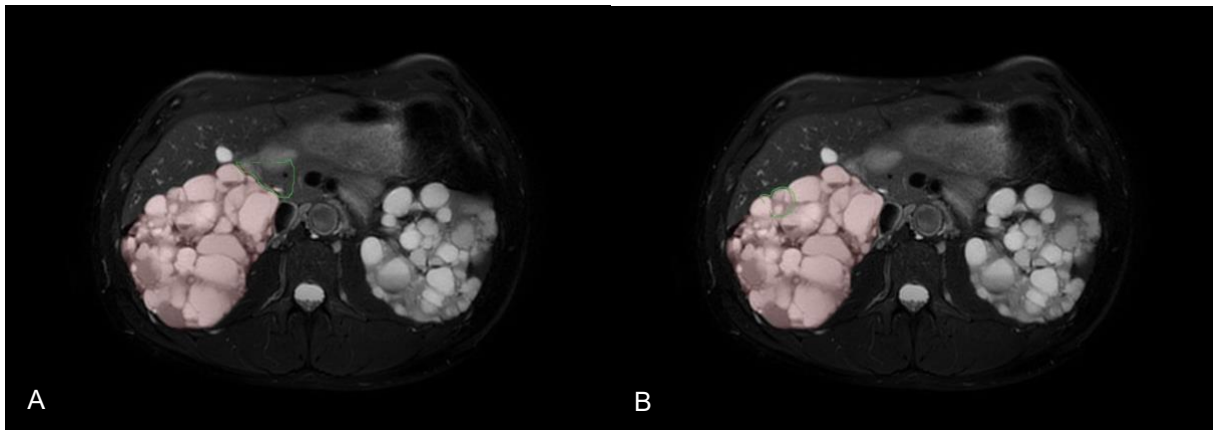


Abbildung 6: Feinbearbeitung der Nierengrenzen

6A: Werkzeug „Subtract“

6B: Werkzeug „Add“

Nach vollendeter Abmessung des NV konnte schlussendlich dann das ZV durch ein „Threshold Segmentation“-Plugin bestimmt werden.

Hierfür wurde der „AV-Score“ des hellsten Gebietes des Nierenparenchyms abgemessen, der dann mit einem etwas höher angesetzten Wert als der „Lower Threshold“ einer „Mask“ diente. Das Nierenparenchym präsentierte sich gewöhnlich dunkler als die Zysten, sodass sich diese optisch davon abgrenzen ließen. In Abbildung 3A ist der Intensitätsunterschied zwischen dem Nierengewebe und den Zysten gut ersichtlich. Ausnahmen bildeten bspw. hämorrhagische Zysten, die aufgrund des Blutes eine niedrigere Intensität besaßen als die gewöhnlichen hyperintensiven Nierenzysten. Im Anschauungsbeispiel der Abbildung 6 sind solche Zysten zu sehen, sie sind anhand ihrer runden Form und Hypointensität zu erkennen.

Der „Upper Threshold“ wurde mit einer Signalintensität von 100000 festgelegt. Dadurch konnte anhand der „Threshold“-Segmentierung das ZV vom NV hervorgehoben und berechnet werden. Um ein optimales Segmentierungsergebnis der Zysten zu erzielen, waren mehrere „Lower Threshold“-Bestimmungen notwendig. Die Ergebnisse der NVs und der ZVs wurden dokumentiert und von beiden Nieren addiert, um das TKV und das Gesamtzystenvolumen (*total cyst volume*, TCV) zu erhalten.

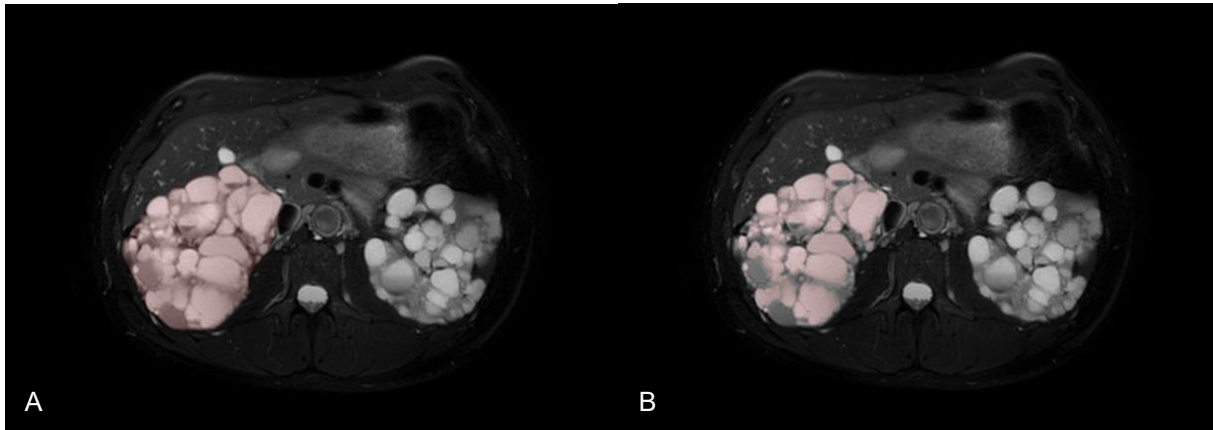


Abbildung 7: „Threshold“-Segmentierung des ZV

7A: Fertig bearbeitetes NV

7B: Segmentierung des ZV

NV = Nierenvolumen. ZV = Zystenvolumen.

3.4 Formeln und Berechnungen

Nach erfolgreicher Abmessung des NV von linker und rechter Niere und anschließender Segmentierung des ZV, konnten, wie oben beschrieben, die individuellen Werte der beiden Nieren addiert werden, um das TKV und das TCV der Patient:innen zu bilden. Die Zystenfraktion wurde aus dem TKV und dem TCV berechnet. Hierfür erfolgte eine Division von TCV durch das TKV und anschließender Multiplikation mit 100, um sie als Prozentangabe auszudrücken.

$$ZF = \left(\frac{ZV (Niere links) + ZV (Niere rechts)}{NV (Niere links) + NV (Niere rechts)} \right) \times 100$$

- ZF = Zystenfraktion (%)
- ZV = Zystenvolumen (ml)
- NV = Nierenvolumen (ml)

Die Körpergröße aus dem AD(H)PKD-Studienregister fungierte als Divisor des TKV zur Berechnung des htTKV.

$$htTKV = \frac{TKV}{height}$$

- htTKV = height-adjusted total kidney volume (ml/m)
- TKV = total kidney volume (ml)
- height = Körpergröße (m)

Der laborchemische Wert des Serumkreatinins wurde verwendet, um mittels der 2009 entwickelten Formel der Arbeitsgruppe „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“ (CKD-EPI) des „National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases“ die eGFR der Patient:innen zu bestimmen. Das Ergebnis der Berechnung wird bei Frauen zusätzlich noch mit 1,018 und bei schwarzer Hautfarbe mit 1,159 multipliziert.¹⁰⁰

In dieser Studie wurde zur Berechnung der eGFR eine SPSS-Syntax mit der CKD-EPI-Gleichung genutzt.

$$eGFR = 141 \times \min(SKr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(SKr/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Alter}$$

- eGFR = estimated glomerular filtration rate (ml/min/1,73m²)
- SKr = Serumkreatinin (mg/dl)
- κ = 0,7 (für Frauen) bzw. 0,9 (für Männer)
- α = -0,329 (für Frauen) bzw. -0,411 (für Männer)
- min = Minimum von SKr/ κ und 1
- max = Maximum von SKr/ κ und 1
- Alter = Lebensjahre (Jahre)

Zur Ermittlung der Mayo-Klassifikation wurden das in „IntelliSpace Discovery“ abgemessene TKV, das Alter und die Körpergröße der Patient:innen in einem Web-basierten Rechner der „Mayo Foundation for Medical Research and Education“ (MFMER) eingepflegt.¹⁰¹

3.5 Zielgrößen

Zielgröße der Studie war die Zystenfraktion von ADPKD-Patient:innen, die aus 163 MRT-Untersuchungen erhoben wurde. Zur genaueren Beurteilung ihrer Aussagekraft untersuchten wir ihre Merkmale, die Zusammenhänge zwischen ihr und dem htTKV bzw. der eGFR sowie den Einfluss, den die Zystenfraktion auf die Nierenfunktion ausübt. Weitergehend wurde ihre Beziehung mit dem Geschlecht bzw. dem Alter analysiert sowie die Verteilung der Zystenfraktion in den unterschiedlichen CKD-Stadien und Mayo-Klassen beleuchtet. Das htTKV, das einen etablierten radiologischen Biomarker der ADPKD darstellt und in zahlreichen Forschungen als primärer Endpunkt genutzt wird, wurde ebenfalls gemessen, um seine Ergebnisse denen der Zystenfraktion zum Vergleich gegenüberzustellen.

Außerdem erfolgten deskriptive Subgruppenanalysen von Patient:innen aus dem AD(H)PKD-Studienregister, die zur Übersicht in Tabelle 5 zusammengefasst sind.

Bezeichnung	Auswahlkriterien
„Gruppe der Patient:innen mit einem ähnlichen htTKV und einem großen Streuungsbereich der Zystenfraktion“	- Kohorte in Jahr 1 (n = 98) - Abbildung 24: Korrelation nach Spearman Zystenfraktion und htTKV - ähnliches htTKV - großer Streuungsbereich der Zystenfraktion
„Gruppe der Patient:innen mit einer ähnlichen Zystenfraktion und einem großen Streuungsbereich des htTKV“	- Kohorte in Jahr 1 (n = 98) - Abbildung 24: Korrelation nach Spearman Zystenfraktion und htTKV - ähnliche Zystenfraktion - großer Streuungsbereich des htTKV
„Quartile der Zystenfraktion und des htTKV“	- Kohorte in Jahr 1 (n = 98) - Patienten < 40 Jahre - eGFR < 90 ml/min/1,73m² bzw. - eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m²

Tabelle 5: Subgruppenanalysen von Patient:innen aus dem AD(H)PKD-Studienregister

htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*). eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.

3.6 Datenverwaltung und -auswertung

Die Datenverwaltung und die Datenauswertung erfolgten mit IBM SPSS Statistics (Version 26 und Version 28, IBM Corp, Armonk, NY, USA).

Die Normalverteilung der erhobenen Daten wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test, Histogrammen und Q-Q-Plots geprüft. Bei normalverteilten Variablen einer identen Population zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten wurden die Mittelwerte dieser mit einem t-Test für gepaarte Stichproben untersucht. Bei nicht-normalverteilten Werten wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt.

Als nichtparametrisches Äquivalent der Varianzanalyse zur Untersuchung der zentralen Tendenzen von unabhängigen Stichproben erfolgte der Kruskal-Wallis-Tests. Hierbei wurden die Mediane verglichen, um Unterschiede zwischen Gruppen zu eruieren. Außerdem wurde die Effektstärke von intravariablen Gruppen, die einen signifikanten p-Wert nach Bonferroni aufwiesen, zur genaueren Beurteilung berechnet.

Der monotone Zusammenhang zweier Variablen wurde anhand des Korrelationskoeffizienten nach Spearman ermittelt und auf deren Signifikanz überprüft. Zusätzlich hierzu erfolgte zur Untersuchung einer linearen Beziehung die Produkt-Moment-Korrelation nach Bravais/Pearson. Die Untersuchung des Zusammenhangs von metrischen und nominalen Variablen fand anhand des Eta-Koeffizienten statt.

Es wurden univariate und multiple lineare Regressionsanalysen aufgestellt, um den gerichteten Zusammenhang zwischen einer abhängigen und mehreren unabhängigen Variablen zu untersuchen und Prädiktoren zu identifizieren. Die Residuen der Faktoren wurden alle auf Normalverteilung und Homoskedastizität kontrolliert. Anhand der Durbin-Watson-Statistik konnte Autokorrelation ausgeschlossen werden. Multikollinearität wurde mit einer Kollinearitätsdiagnose und den entsprechenden Varianzinflationsfaktoren und Toleranzwerten sowie einem Konditionsindex < 30 und dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson überprüft. Alle Tests erfolgten 2-seitig, wobei das Signifikanzniveau bei einem Signifikanzwert von $p < 0,05$ lag.

Zur Datenauswertung wurde die statistische Beratung des Instituts für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln in Anspruch genommen.

Die Erstellung der Abbildungen und Graphen erfolgte mit SPSS Version 28 und Microsoft Excel (Version 16, Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden für die Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und die Kohorte in Jahr 2 (n = 65) sowie für die longitudinale Kohorte (n = 61) in Jahr 1 und in Jahr 2 erhoben und graphisch dargestellt.

4.1 Charakteristika der Studienpopulation

In Tabelle 6 sind die grundlegenden klinischen Charakteristika der Kohorte in Jahr 1, deren Untersuchung im Zeitraum 2015/2016 stattfand, der Kohorte in Jahr 2, die etwa zwölf Monate später im Zeitraum 2016/2017 untersucht wurde, und der longitudinalen Kohorte dargestellt. Die longitudinale Kohorte stellte die Beobachtungsgruppe dar und wurde aus dem Patient:innenkollektiv gebildet, zu welchem sowohl in Jahr 1 als auch in Jahr 2 Daten vorlagen. Die eGFR lag in der Kohorte in Jahr 1, in der Kohorte in Jahr 2 und in der longitudinalen Kohorte im Mittel zwischen 69–73 ml/min/1,73m², was gut mit dem durchschnittlichen Alter der Teilnehmer:innen von 43 bzw. 44 Jahren vereinbar ist. Da sich bei einem Großteil der ADPKD-Patient:innen in diesem Alter eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu manifestieren beginnt, wird häufig in der fünften Lebensdekade die Diagnose gestellt und ärztliche Konsultation herangezogen, was eine Erklärung für das mittlere Alter der Studienteilnehmer:innen sein könnte. In der longitudinalen Kohorte zeigten sich zwischen ihrer Untersuchung in Jahr 1 und der in Jahr 2 signifikante Unterschiede in der eGFR (Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben, standardisierte Teststatistik $z = -2,043$, $p = 0,041$).

	Median	IQR	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
Kohorte in Jahr 1						
n = 98 (m: 41 %)						
Alter (Jahre)	44	33–51	43	12	18	73
eGFR (ml/min/1,73m ²)	71	50–96	73	28	24	143
htTKV (ml)	791	526–1186	901	528	238	2723
Kohorte in Jahr 2						
n = 65 (m: 40 %)						
Alter (Jahre)	43	34–53	44	12	24	68
eGFR (ml/min/1,73m ²)	67	45–91	69	28	26	118
htTKV (ml/m)	846	557–1123	946	553	244	2728
Longitudinale Kohorte in Jahr 1						
n = 61 (m: 39 %)						
Alter (Jahre)	42	33–52	43	12	23	67
eGFR (ml/min/1,73m ²)	75	47–93	71	28	24	123
htTKV (ml/m)	777	525–1099	914	567	242	2723
Longitudinale Kohorte in Jahr 2						
n = 61 (m: 39 %)						
Alter (Jahre)	43	34–53	44	12	24	68
eGFR (ml/min/1,73m ²)	68	43–93	69	29	26	118
htTKV (ml/m)	776	541–1106	935	569	244	2728

Tabelle 6: Klinische Charakteristika der Kohorte in Jahr 1 (n = 98), der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) und der longitudinalen Kohorte (n = 61)

m = männlich. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI. htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*). IQR = Interquartilsabstand (*interquartile range*).

In Abbildung 8 wird die eGFR der longitudinalen Kohorte sowohl in Jahr 1 als auch in Jahr 2 gezeigt. Dargestellt ist ein farbiger Kasten, der den Interquartilsabstand aufspannt.

Die untere Begrenzung wird vom 1. Quartil mit 47 ml/min/1,73m² in Jahr 1 bzw. 43,5 ml/min/1,73m² in Jahr 2 gebildet. 25 % der Verteilung sind kleiner als die Werte des 1. Quartils. Die obere Begrenzung ist das 3. Quartil, das sowohl in Jahr 1 als auch in Jahr 2 93 ml/min/1,73m² beträgt. 75 % der Verteilung liegen unter diesem Wert. In dem Kasten befindet sich eine Linie, die das 2. Quartil, den Median, abbildet. Er teilt die Verteilung in zwei gleich große Hälften und liegt in Jahr 1 bei 75 ml/min/1,73m² bzw. in Jahr 2 bei 68 ml/min/1,73m². Mit dem X wird der Mittelwert gekennzeichnet.

Die Linien der unteren bzw. der oberen Antennen, die sogenannten „Whisker“, repräsentieren die Minimal- bzw. die Maximalwerte der eGFR.

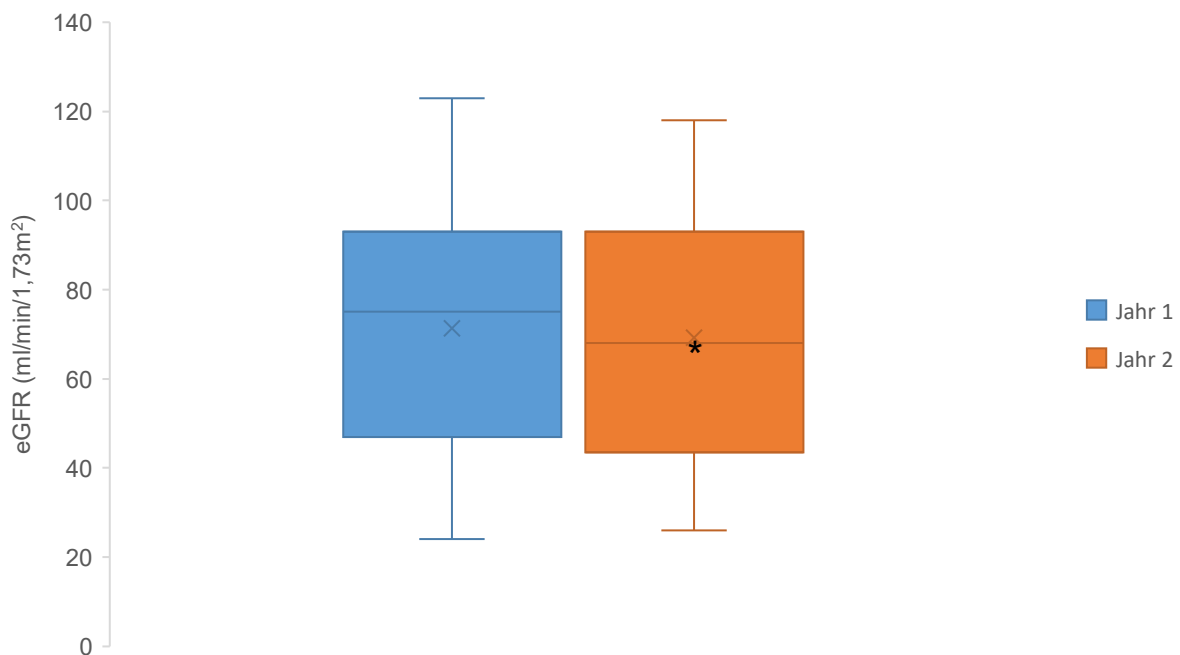


Abbildung 8: Die eGFR der longitudinalen Kohorte (n = 61) nimmt zwischen Jahr 1 und Jahr 2 signifikant ab (Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben, $z = -2,043$, $p = 0,041$)

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.

* = $p < 0,05$.

In den Abbildungen 9–11 sind die Altersstrukturen der Studienpopulation dargestellt. Patient:innen über 60 Jahre waren weniger stark vertreten als Teilnehmer:innen in der fünften und sechsten Lebensdekade. In der Kohorte in Jahr 2 und in der longitudinalen Kohorte waren keine Studienteilnehmer:innen jünger als 20 Jahre. Frauen waren etwas stärker vertreten als Männer, wobei die männlichen Studienteilnehmer 39–41 % der Patient:innen ausmachten.

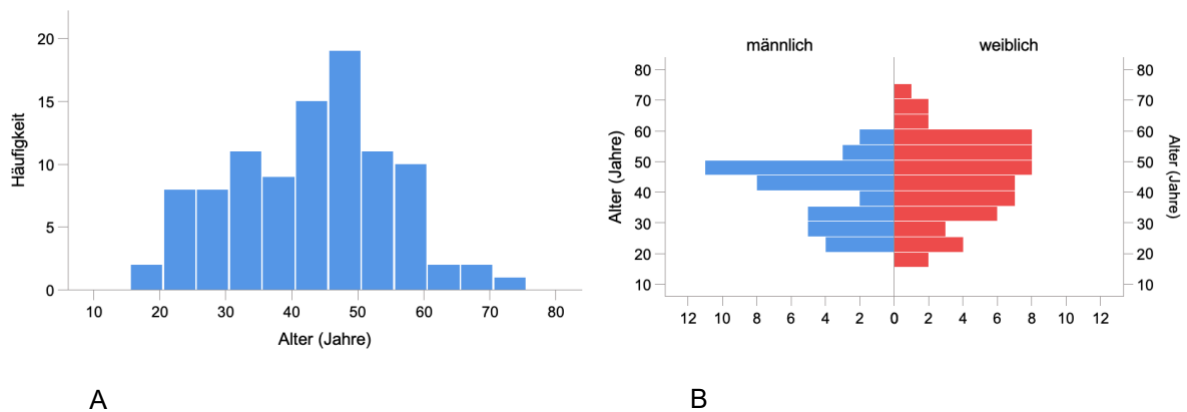


Abbildung 9: Altersstruktur der Kohorte in Jahr 1 (n = 98)

9A: Histogramm des Alters

9B: Altersverteilung nach Geschlecht

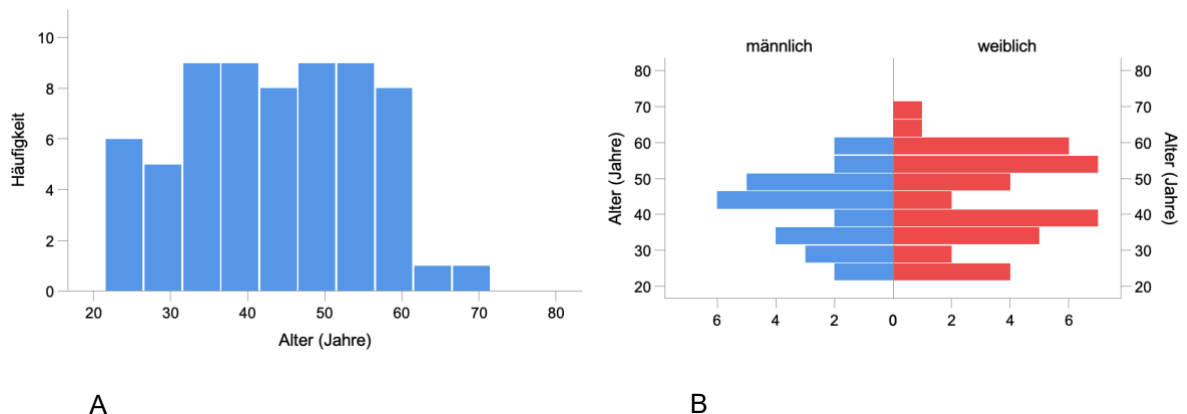


Abbildung 10: Altersstruktur der Kohorte in Jahr 2 (n = 65)

10A: Histogramm des Alters

10B: Altersverteilung nach Geschlecht

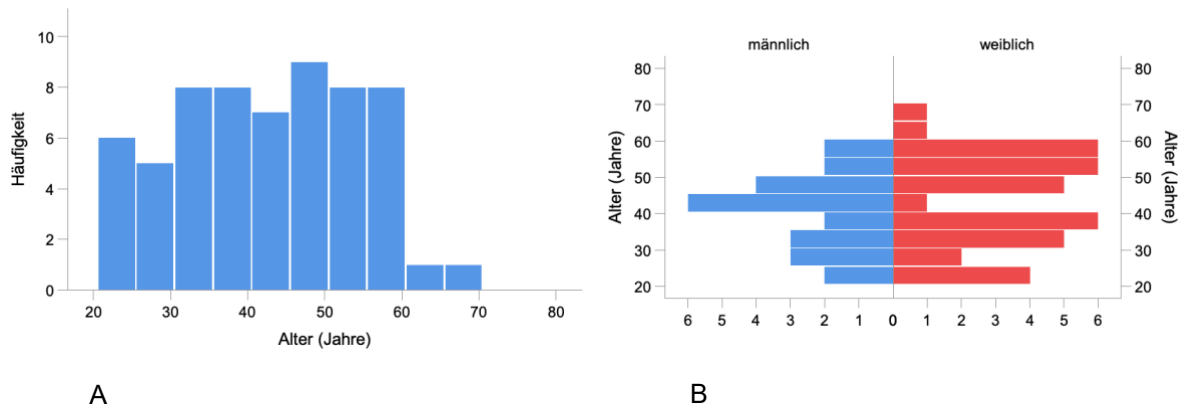


Abbildung 11: Altersstruktur der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1

11A: Histogramm des Alters

11B: Altersverteilung nach Geschlecht

4.2 Kategoriale Einteilung der Studienpopulation nach Nierenfunktion und Mayo-Klasse

In den Abbildungen 12 und 13 sind die CKD-Stadien G1–4 der Kohorte in Jahr 1, der Kohorte in Jahr 2 und der longitudinalen Kohorte dargestellt, deren Einteilung anhand der eGFR der Patient:innen gemäß der KDIGO-Klassifikation⁴⁰ erfolgte (G1 = ≥ 90 ml/min/1,73m², G2 = 60–89 ml/min/1,73m², G3a = 45–59 ml/min/1,73m², G3b = 30–44 ml/min/1,73m², G4 = 15–29 ml/min/1,73m²). Personen im CKD-Stadium G5 (< 15 ml/min/1,73m²) waren nicht vertreten, da dies ein Ausschlusskriterium zur Teilnahme am AD(H)PKD-Studienregister war.

In den Balkendiagrammen wird ersichtlich, dass das CKD-Stadium G2 in der Kohorte in Jahr 1 und in der Kohorte in Jahr 2 am häufigsten vertreten war, was eine Nierenerkrankung mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion repräsentiert.

In der longitudinalen Kohorte waren in der Untersuchung in Jahr 1 mehr Patient:innen in den Stadien G1 und G2 zu finden als in den restlichen Stadien. Es konnte in der Untersuchung in Jahr 2 eine Abnahme dieser verzeichnet und eine Umverteilung in die höheren Klassen beobachtet werden, die sich besonders im CKD-Stadium G4 hervorhebt. Zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten ergab sich – wie aufgrund der chronisch progredienten Natur der Erkrankung zu erwarten – ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der CKD-Stadien (Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben, $z = 2,357$, $p = 0,018$).

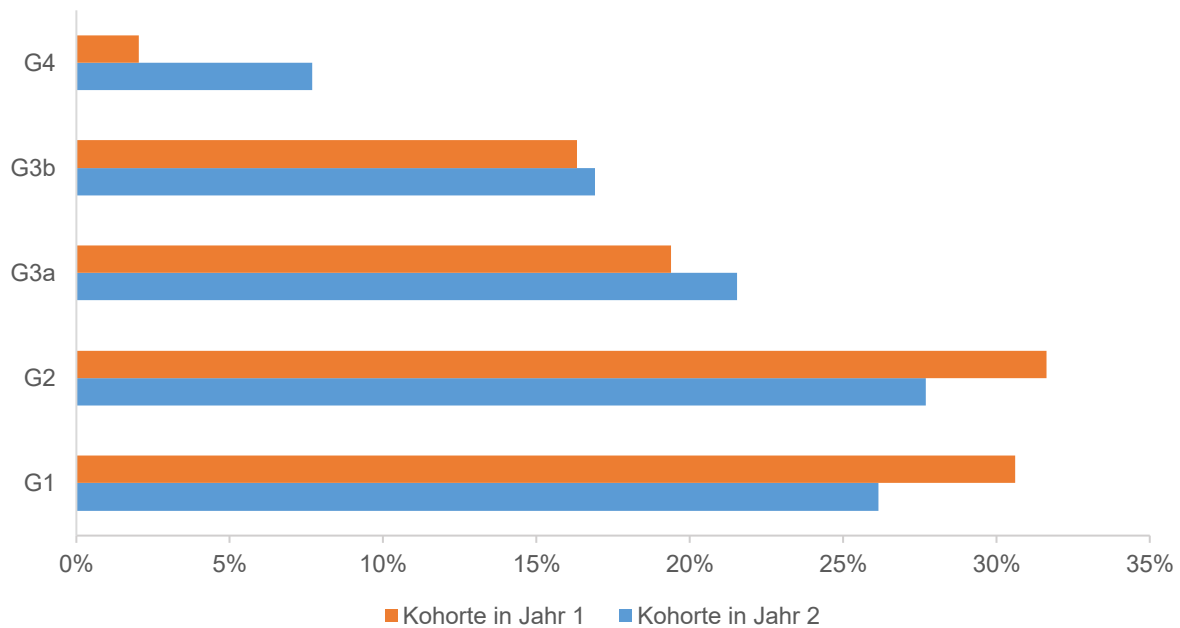


Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der CKD-Stadien G1–4 der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und der Kohorte in Jahr 2 (n = 65)

CKD = chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*).

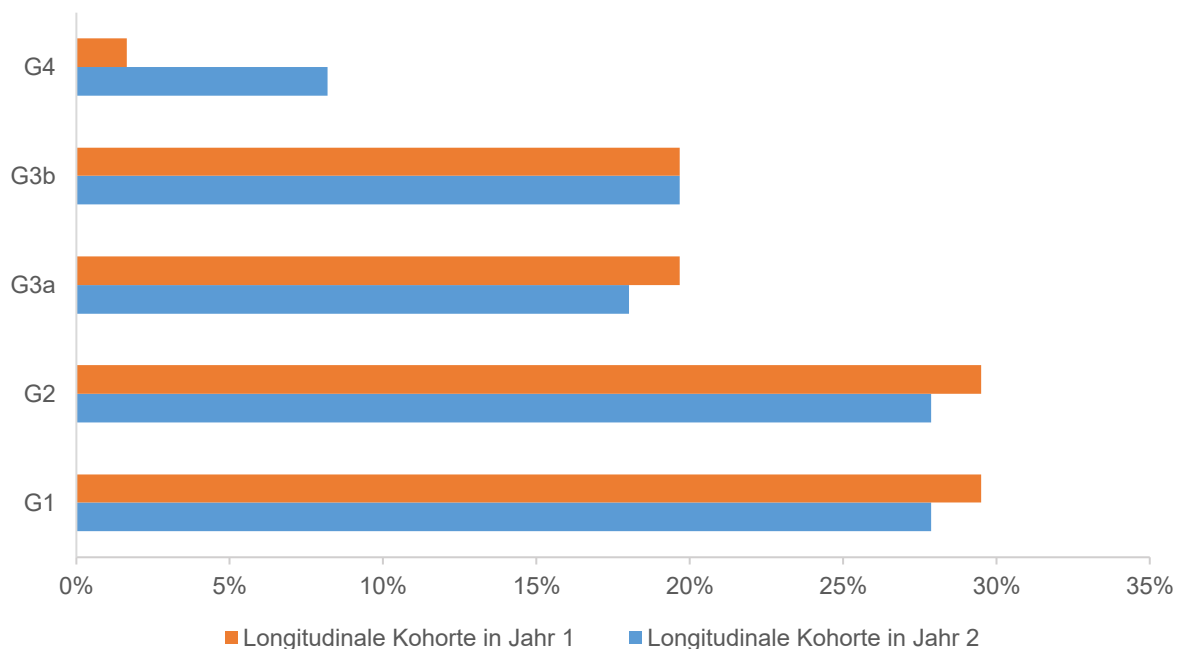


Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der CKD-Stadien G1–4 der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1 und in Jahr 2

In der longitudinalen Kohorte liegt ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der CKD-Stadien zwischen Jahr 1 und Jahr 2 (Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben, $z = 2,357$, $p = 0,018$) vor.

CKD = chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*).

Eines der wichtigsten Werkzeuge zur Einschätzung der Erkrankungsschwere bei ADPKD ist die Mayo-Klassifikation, welche unter Einbeziehung vom Alter auf dem htTKV basiert. Durch die Klassifizierung in 1A–E wird den Patient:innen eine geschätzte jährliche Nierenwachstumsrate zugeordnet und es kann ein damit einhergehender geschlechts-spezifischer eGFR-Verlust pro Jahr prognostiziert werden.⁹³

Abbildung 14 zeigt die prozentuale Verteilung der Mayo-Klassen der Kohorte in Jahr 1, der Kohorte in Jahr 2 und der longitudinalen Kohorte. Die Berechnung erfolgte anhand des Alters, des TKV und der Körpergröße. Auffällig ist, dass keine Vertreter:innen der Mayo-Klasse 1A vorhanden waren, weder in der Kohorte in Jahr 1, noch in der Kohorte in Jahr 2. Der Hauptanteil der Studienteilnehmer:innen befand sich in der Mayo-Klasse 1C und wies somit ein mittleres Risiko⁹⁴ für den jährlichen Verlust an eGFR auf (geschätzte jährliche Nierenwachstumsrate 3–4,5 %, prognostizierter jährlicher eGFR-Verlust –2,63 ml/min/1,73m² für Männer und –2,43 ml/min/1,73m² für Frauen)⁹³. Der Vergleich der longitudinalen Kohorte in Jahr 1 und in Jahr 2 erbrachte keine signifikanten Unterschiede in den Mayo-Klassen (Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben, $z = 0,000$, $p = 1$), was gut zur altersadaptierten Natur dieser Klassifikation passt.

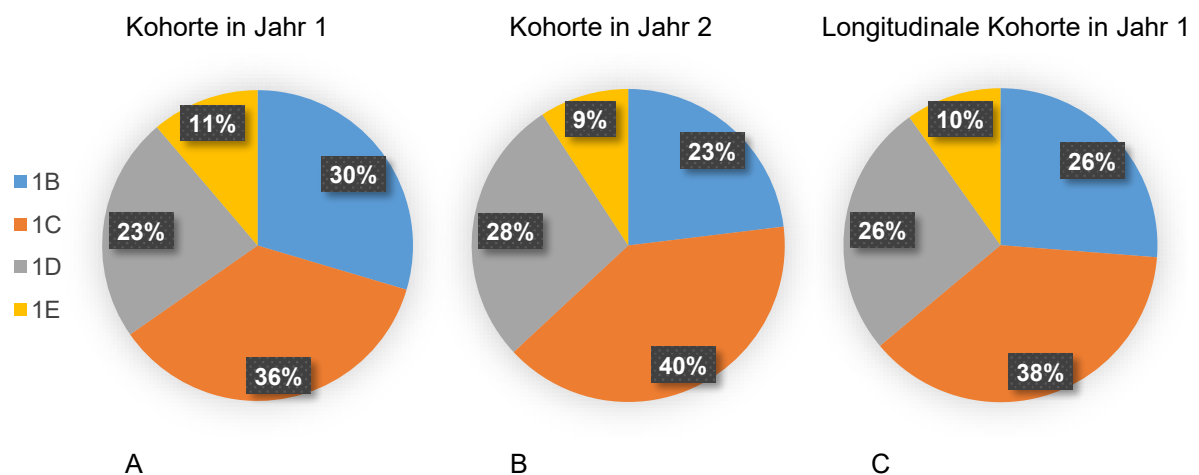


Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der Mayo-Klassen

14A: Mayo-Klassen der Kohorte in Jahr 1 (n = 98)

14B: Mayo-Klassen der Kohorte in Jahr 2 (n = 65)

14C: Mayo-Klassen der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1

4.3 Kennwerte der Zystenfraktion

Die in dieser Arbeit untersuchte wichtigste Ergänzung zur klinischen Routine war die Messung der Zystenfraktion. Diese ist der mittels Segmentierung gemessene fraktionelle Anteil an zystisch verändertem Nierenparenchym. In den Tabellen 7 und 8 sind ihre Kennwerte dargestellt, wobei sich in der longitudinalen Kohorte eine signifikante Zunahme im Verlauf eines Jahres zeigte. Es fand ein Anstieg von 51 % auf 53 % statt (t-Test bei gepaarten Stichproben, $t(60) = -3,027$, $p = 0,004$, Effektstärke $d = -0,388$).

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Zystenfraktion (%) der Kohorte in Jahr 1	4	90	50	18
Zystenfraktion (%) der Kohorte in Jahr 2	5	80	53	17

Tabelle 7: Kennwerte der Zystenfraktion der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und der Kohorte in Jahr 2 (n = 65)

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Zystenfraktion (%) in Jahr 1	4	90	51	18
Zystenfraktion (%) in Jahr 2	5	80	53	18

Tabelle 8: Kennwerte der Zystenfraktion der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1 und in Jahr 2

Nachdem sich in der longitudinalen Kohorte innerhalb eines Jahres ein signifikanter Unterschied ($p = 0,004$) von 2 % in der Zystenfraktion ergeben hatte, ist dieser hier noch einmal als Boxplot in Abbildung 15 abgebildet. Das 1. Quartil der Zystenfraktion liegt in Jahr 1 bei 39 % bzw. 42 % in Jahr 2. Der Wert des 3. Quartils beträgt 65 % in Jahr 1 und 69 % in Jahr 2. Das 2. Quartil findet sich in Jahr 1 bei 52 % bzw. in Jahr 2 bei 54 % der Zystenfraktion.

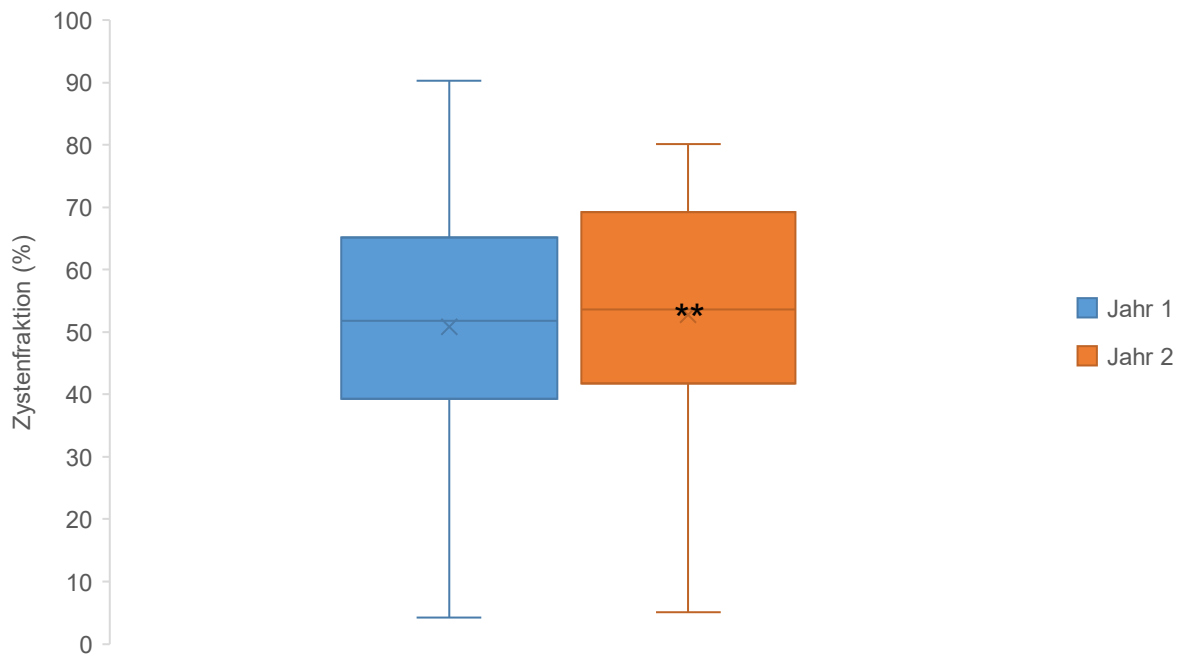


Abbildung 15: Die Zystenfraktion der longitudinalen Kohorte (n = 61) nimmt zwischen Jahr 1 und Jahr 2 signifikant zu (t-Test bei gepaarten Stichproben, $T = -3,027$, $p = 0,004$)

** = $p < 0,01$.

Die Zystenfraktionen wurden – analog zur kürzlichen Publikation von Siedek et al.¹⁰² – in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe A beinhaltete Teilnehmer:innen mit niedrigen Werten der Zystenfraktion ($\leq 35\%$), die Werte von Gruppe B lagen im mittleren Bereich ($35\text{--}70\%$) und Gruppe C wies hohe Werte ($> 70\%$) auf.

Der Großteil der Studienteilnehmer:innen von der Kohorte in Jahr 1, der Kohorte in Jahr 2 und von der longitudinalen Kohorte in beiden Jahren konnte anhand ihrer Zystenfraktion in die Gruppe B des mittleren Zystenfraktionsbereichs eingeteilt werden.

In Abbildung 17 zeigt sich außerdem, dass in der longitudinalen Kohorte eine Abnahme der Gruppe A und B sowie ein Anstieg der Gruppe C in der Untersuchung in Jahr 2 erfolgte, erneut passend zur chronisch progredienten Natur der Zystennierenerkrankung. Die Unterschiede zwischen den zwei Zeitpunkten waren signifikant (Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben, $z = -2,530$, $p = 0,011$).

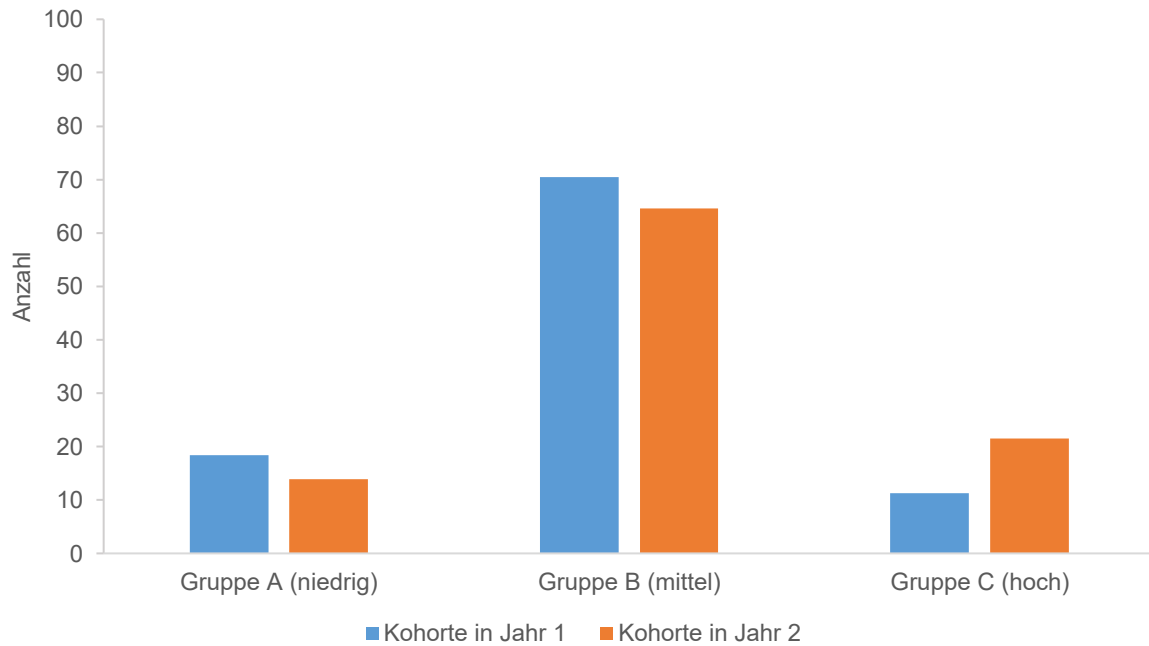


Abbildung 16: Einteilung der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) anhand der Zystenfraktionen in die Gruppe A (niedrig), B (mittel) und C (hoch)

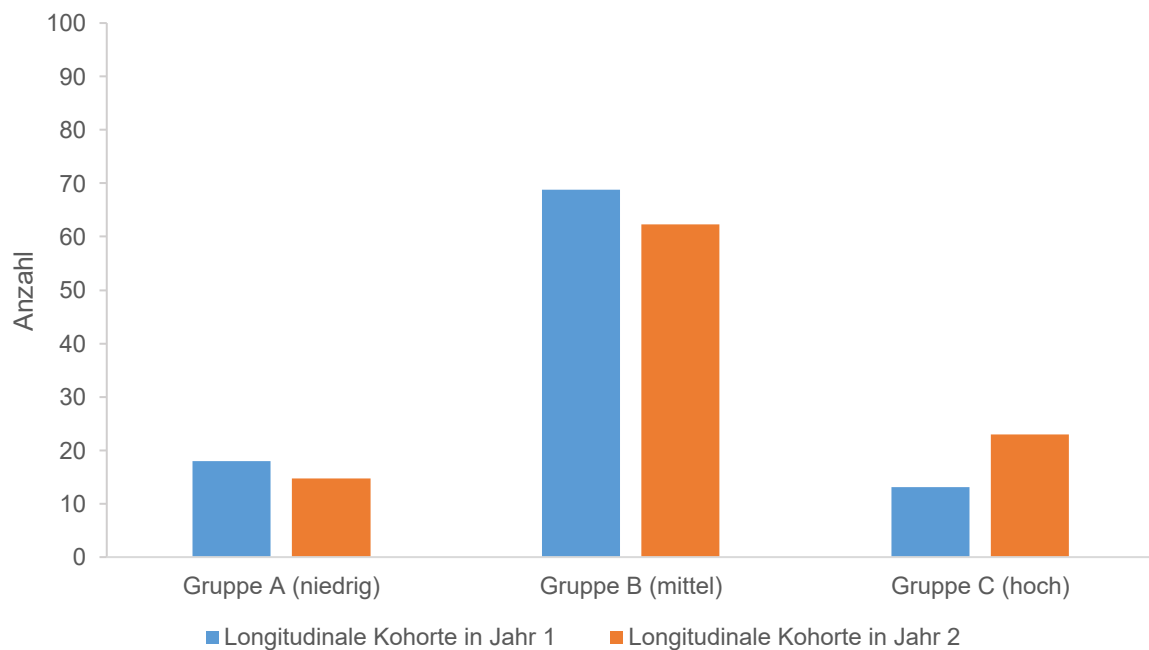


Abbildung 17: Einteilung der longitudinalen Kohorte (n = 61) anhand der Zystenfraktion in die Gruppe A (niedrig), B (mittel) und C (hoch) in Jahr 1 und in Jahr 2

Es liegen in der longitudinalen Kohorte signifikante Unterschiede in der Einteilung der Zystenfraktion zwischen Jahr 1 und Jahr 2 vor (Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben, $z = -2,530$, $p = 0,011$).

4.4 Zystenfraktion in den unterschiedlichen Mayo-Klassen und CKD-Stadien

Die Abbildungen 18 und 19 stellen die Verteilung der Zystenfraktion in den verschiedenen Mayo-Klassen graphisch dar. Sowohl in der Kohorte in Jahr 1 und der Kohorte in Jahr 2 als auch in der longitudinalen Kohorte zu beiden Zeitpunkten konnten signifikante Unterschiede zwischen den Mayo-Klassen hinsichtlich der Mediane der Zystenfraktionen nachgewiesen werden. Je höher die Mayo-Klassifikation und dementsprechend die Krankheitsschwere der ADPKD, desto größer ist die Zystenfraktion. Die Mayo-Klassen 1D–E werden üblicherweise als Erkrankung mit rascher, 1C mit mittlerer und 1A–B mit langsamer Progression gewertet.⁹⁴ Laut Post-Hoc-Test unterschied sich in der Kohorte in Jahr 1 die Mayo-Klasse 1B mittelstark von der Mayo-Klasse 1C und stark von den Mayo-Klassen 1E und 1D. In der Kohorte in Jahr 2 konnte eine starke Abweichung zwischen den Mayo-Klassen 1B und 1D sowie 1C und 1D berechnet werden.

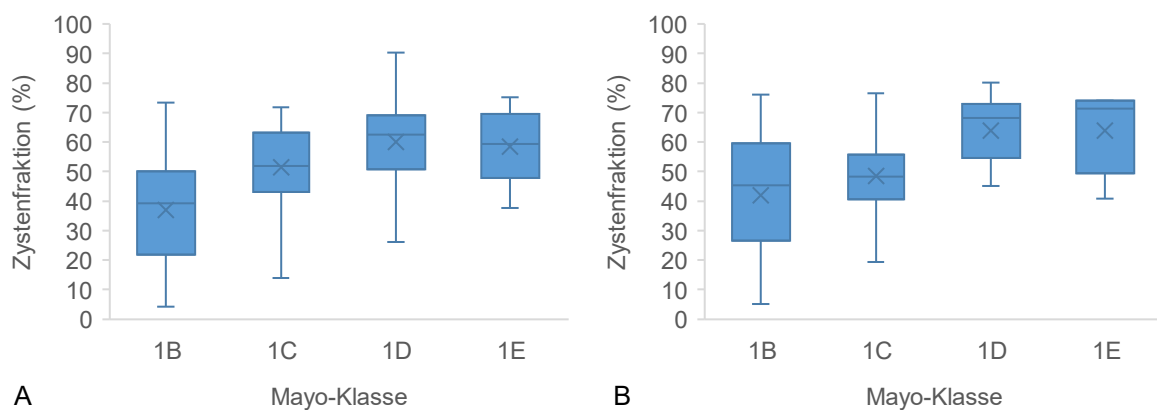


Abbildung 18: Verteilung der Zystenfraktion der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) in den unterschiedlichen Mayo-Klassen

18A: Kohorte in Jahr 1

18B: Kohorte in Jahr 2

Die Zystenfraktionen der Kohorte in Jahr 1 und der Kohorte in Jahr 2 unterscheiden sich signifikant innerhalb der Mayo-Klassen (Kruskal-Wallis-Test, Kohorte in Jahr 1 und Kohorte in Jahr 2 $p < 0,001$). Mit gemäß Mayo-Klassifikation zunehmender Krankheitsschwere nimmt auch die Zystenfraktion zu.

Die longitudinale Kohorte in Jahr 1 unterschied sich stark zwischen den Mayo-Klassen 1D und 1B und mittelstark zwischen 1D und 1C. Etwa zwölf Monate später waren beide Differenzen stark ausgeprägt vorliegend.

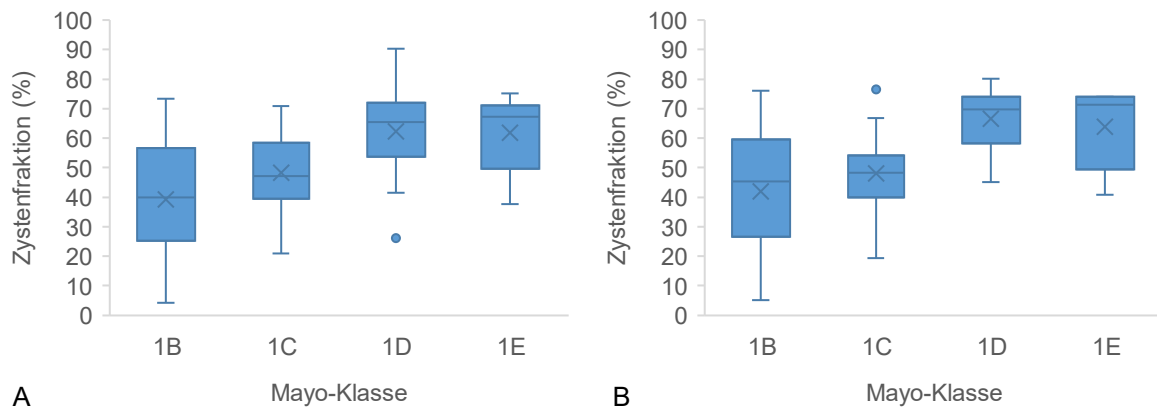


Abbildung 19: Verteilung der Zystenfraktion der longitudinalen Kohorte (n = 61) in den unterschiedlichen Mayo-Klassen

19A: Longitudinale Kohorte in Jahr 1

19B: Longitudinale Kohorte in Jahr 2

Die Zystenfraktionen der longitudinalen Kohorte unterscheiden sich sowohl in Jahr 1 als auch in Jahr 2 signifikant innerhalb der Mayo-Klassen (Kruskal-Wallis-Test, longitudinale Kohorte in Jahr 1 $p = 0,001$; longitudinale Kohorte in Jahr 2 $p < 0,001$). Mit gemäß Mayo-Klassifikation zunehmender Krankheitsschwere nimmt auch die Zystenfraktion zu.

Die Abbildungen 20 und 21 veranschaulichen die Verteilung der Zystenfraktion in den unterschiedlichen CKD-Stadien, in denen sich ebenfalls signifikante Differenzen ergaben. Hierin wird ebenfalls ersichtlich, dass in höheren CKD-Stadien eine größere Zystenfraktion vorliegt. Die CKD-Stadien sind in G1–5 eingeteilt, wobei eine höhere G-Kategorie eine umso geringere GFR repräsentiert.⁴⁰

So wurde in der Kohorte in Jahr 1 ein starker Effektunterschied zwischen dem CKD-Stadium G1 und den CKD-Stadien G2, G3a und G3b berechnet. Die Kohorte in Jahr 2 zeigte hingegen eine starke Abweichung des CKD-Stadiums G1 von G3a, G3b und G4.

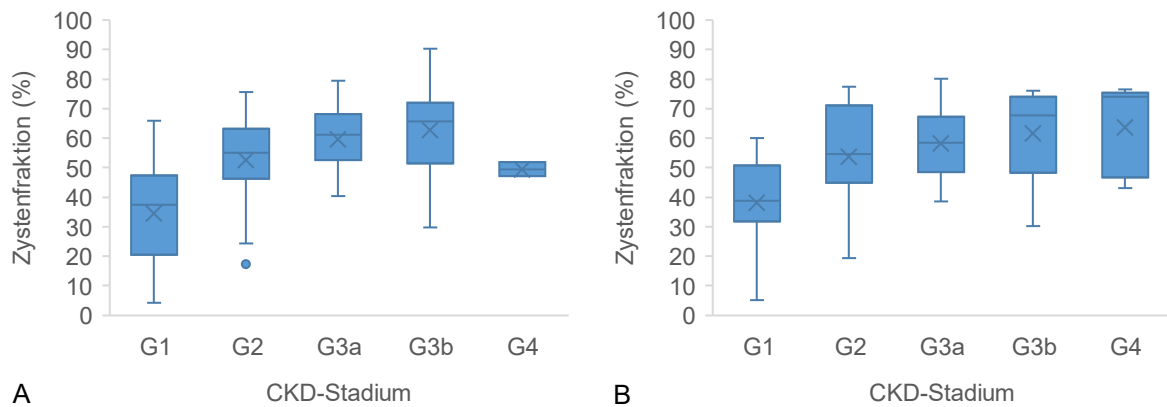


Abbildung 20: Verteilung der Zystenfraktion der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) in den unterschiedlichen CKD-Stadien

20A: Kohorte in Jahr 1

20B: Kohorte in Jahr 2

Die Zystenfraktionen der Kohorte in Jahr 1 und der Kohorte in Jahr 2 unterscheiden sich signifikant innerhalb der CKD-Stadien (Kruskal-Wallis-Test, Kohorte in Jahr 1 $p < 0,001$; Kohorte in Jahr 2 $p = 0,001$). Mit höherem CKD-Stadium steigt auch die Zystenfraktion. CKD = chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*).

In Jahr 1 der longitudinalen Kohorte wurde eine starke Differenz zwischen den CKD-Stadien G1 und G3a bzw. G3b hinsichtlich der Zystenfraktion festgestellt. In Jahr 2 hingegen unterschied sich das CKD-Stadium G1 stark von G3a, G3b und G4.

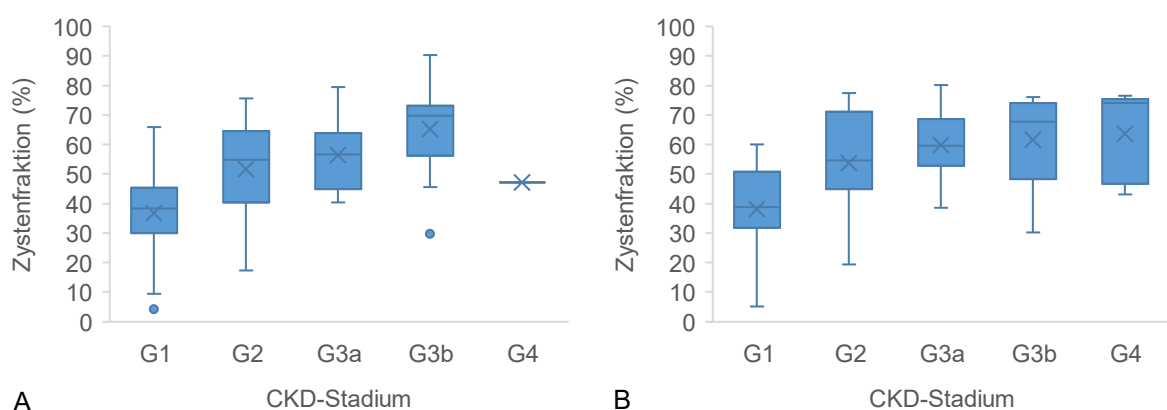


Abbildung 21: Verteilung der Zystenfraktion der longitudinalen Kohorte (n = 61) in den unterschiedlichen CKD-Stadien

21A: Longitudinale Kohorte in Jahr 1

21B: Longitudinale Kohorte in Jahr 2

Die Zystenfraktion der longitudinalen Kohorte in Jahr 1 und in Jahr 2 unterscheidet sich signifikant innerhalb der CKD-Stadien (Kruskal-Wallis-Test, longitudinale Kohorte in Jahr 1 $p < 0,001$; longitudinale

Kohorte in Jahr 2 $p = 0,002$). Mit höherem CKD-Stadium steigt auch die Zystenfraktion. CKD = chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*).

Parallel zur Zystenfraktion wurde das htTKV als wichtigster Vergleichsparameter aus der Routinediagnostik ausgewertet. Im Vergleich zur Zystenfraktionsverteilung in den verschiedenen CKD-Stadien wurde für das htTKV der Kohorte in Jahr 1 nur ein mittelstarker Effekt hinsichtlich des Unterschiedes von CKD-Stadium G1 zu CKD-Stadium G2 nachgewiesen. Dafür wich das CKD-Stadium G1 in Bezug auf das htTKV stark von G3a und G3b ab. Die Kohorte in Jahr 2 wies ebenfalls wie für die Verteilung der Zystenfraktion eine starke Abweichung vom CKD-Stadium G1 zu G3a, G3b und G4 auf.

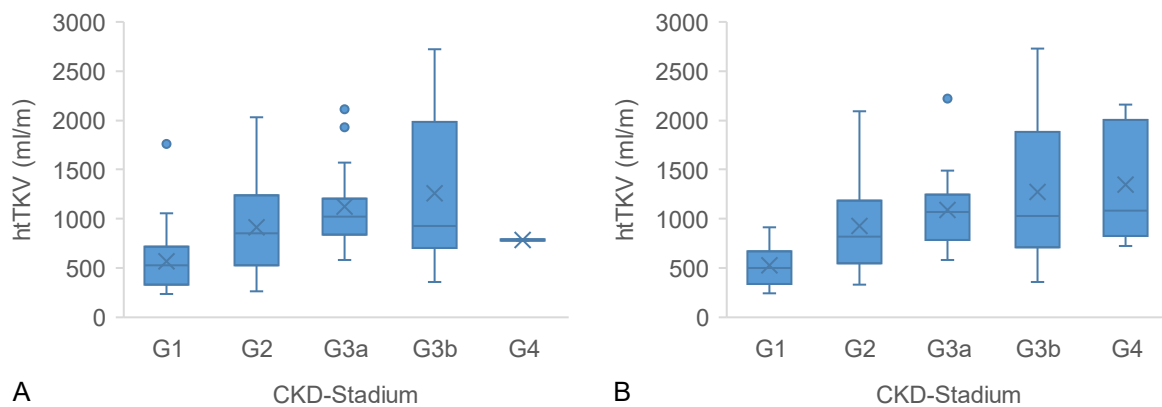


Abbildung 22: Verteilung des htTKV der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) in den unterschiedlichen CKD-Stadien

22A: Kohorte in Jahr 1

22B: Kohorte in Jahr 2

Das htTKV der Kohorte in Jahr 1 und der Kohorte in Jahr 2 unterscheidet sich signifikant in den unterschiedlichen CKD-Stadien (Kruskal-Wallis-Test, Kohorte in Jahr 1 und Kohorte in Jahr 2 $p < 0,001$). Mit höherem CKD-Stadium steigt auch das htTKV. htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*). CKD = chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*).

In Jahr 1 der longitudinalen Kohorte wies das CKD-Stadium G1 hinsichtlich des htTKV lediglich von G3a bzw. G3b ab, dafür jedoch auch mit einem starken Effektunterschied.

Etwa ein Jahr später wies das CKD-Stadium G1, genauso wie auch hinsichtlich der Zystenfraktion in derselben Untersuchung, starke Differenzen zu den CKD-Stadien G3a, G3b und G4 auf.

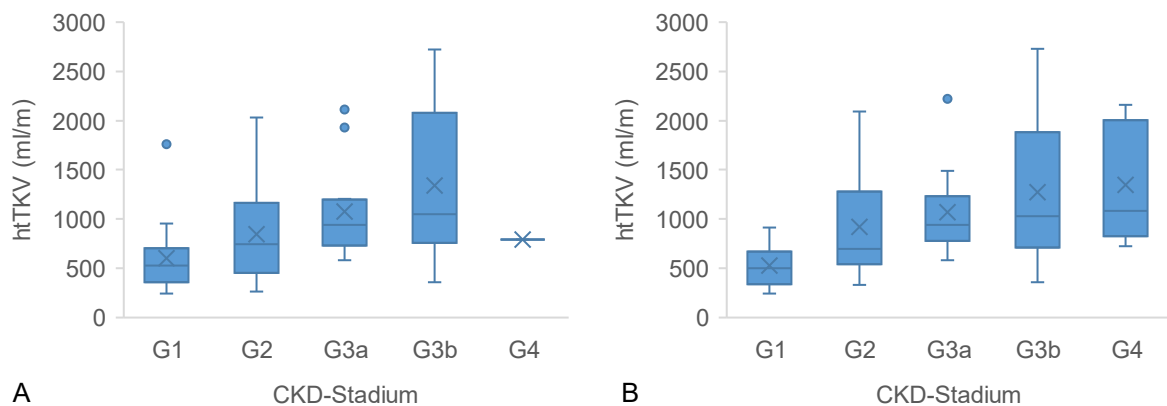


Abbildung 23: Verteilung des htTKV der longitudinalen Kohorte (n = 61) in den unterschiedlichen CKD-Stadien

23A: Longitudinale Kohorte in Jahr 1

23B: Longitudinale Kohorte in Jahr 2

Das htTKV der longitudinalen Kohorte unterscheidet sich signifikant innerhalb der CKD-Stadien (Kruskal-Wallis-Test, longitudinale Kohorte in Jahr 1 $p = 0,003$; longitudinale Kohorte in Jahr 2 $p < 0,001$). Mit höherem CKD-Stadium steigt auch das htTKV. htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*). CKD = chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*).

Es konnte somit gezeigt werden, dass sowohl die Zystenfraktion als auch das htTKV signifikante Unterschiede in ihren Medianen innerhalb der verschiedenen CKD-Stadien aufwiesen. Ein Vergleich des htTKV innerhalb der Mayo-Klassen 1A-E erfolgte nicht, da es zur Bildung dieser verwendet wird.

4.5 Beziehungen und Einflüsse der Zystenfraktion

Die Zystenfraktion und das htTKV werden beide aus dem TKV errechnet. In den Abbildungen 24–26 ist der Zusammenhang zwischen den zwei Merkmalen als Streudiagramm dargestellt. Graphisch lässt sich auf eine exponentielle Beziehung der beiden Werte schließen. Es wurde stets ein stark positiver Zusammenhang (Kohorte in Jahr 1 $\rho = 0,839$; Kohorte in Jahr 2 $\rho = 0,806$; longitudinale Kohorte in Jahr 1 $\rho = 0,881$; longitudinale Kohorte in Jahr 2 $\rho = 0,832$) und eine Signifikanz von $p < 0,001$ nachgewiesen (Korrelation nach Spearman).

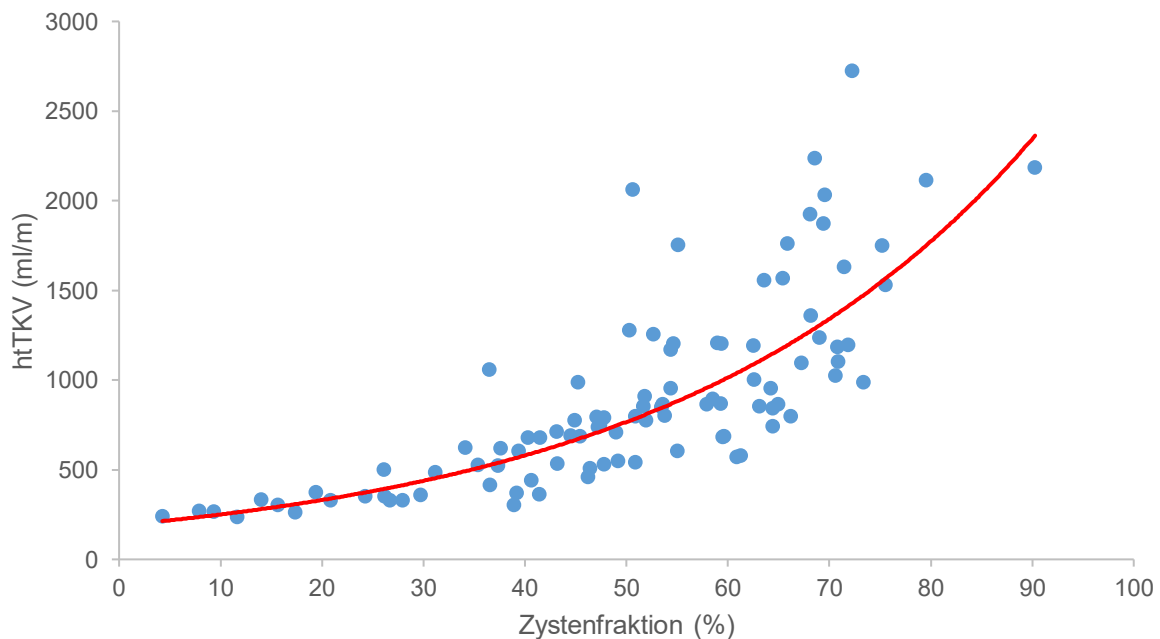


Abbildung 24: Die Zystenfraktion der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) korreliert signifikant mit dem htTKV (Korrelation nach Spearman $\rho = 0,839$, $p < 0,001$)

htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*).

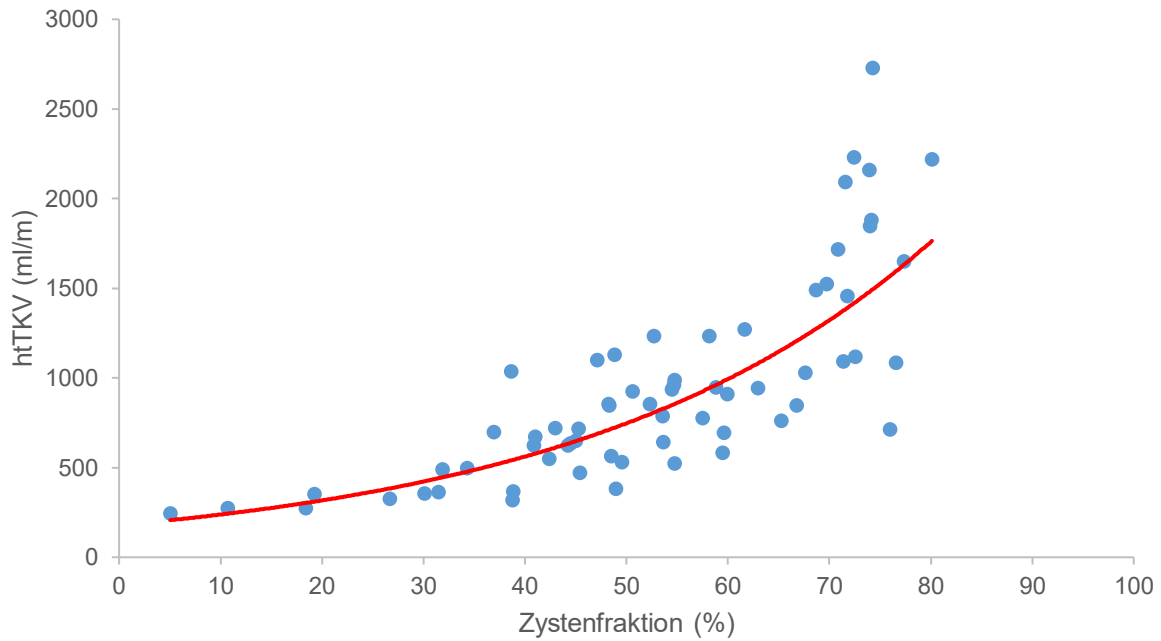


Abbildung 25: Die Zystenfraktion der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) korreliert signifikant mit dem htTKV (Korrelation nach Spearman $\rho = 0,806$, $p < 0,001$)

htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*).

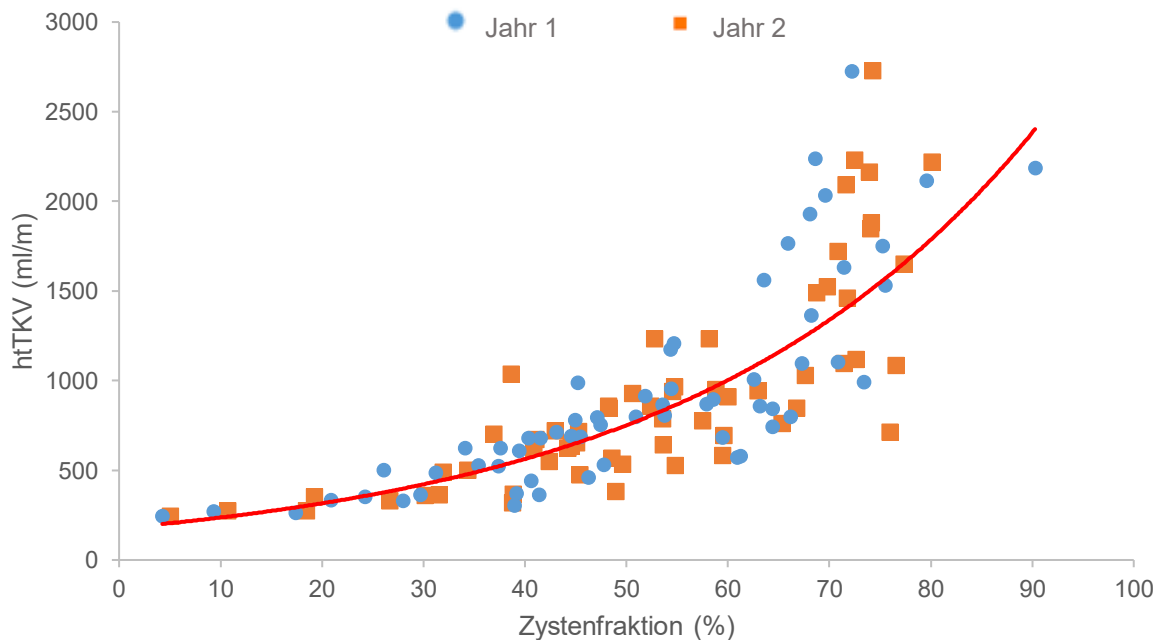


Abbildung 26: Die Zystenfraktion der longitudinalen Kohorte (n = 61) korreliert signifikant mit dem htTKV in Jahr 1 (Korrelation nach Spearman $\rho = 0,881$, $p < 0,001$) und in Jahr 2 (Korrelation nach Spearman $\rho = 0,832$, $p < 0,001$)

htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*).

Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen der Zystenfraktion und dem Alter bzw. dem Geschlecht untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Hierbei fanden sich keine signifikanten Werte (Eta-Koeffizient, $p > 0,05$) zwischen dem Geschlecht und der Zystenfraktion, sodass keine Beziehung zwischen den zwei Variablen nachgewiesen werden konnte.

Das Alter hingegen korrelierte in allen Analysen signifikant mit der Zystenfraktion (Korrelation nach Spearman, $p < 0,001$). In der Kohorte in Jahr 1 ($\rho = 0,534$) und in der Kohorte in Jahr 2 ($\rho = 0,499$) existierte eine ähnliche Zusammenhangsstärke wie in der longitudinalen Kohorte in beiden Jahren (Untersuchung in Jahr 1 $\rho = 0,531$; Untersuchung in Jahr 2 $\rho = 0,502$).

Das Alter stand auch mit dem htTKV in einer signifikanten Beziehung (Korrelation nach Spearman, alle $p < 0,001$, Kohorte in Jahr 1 $\rho = 0,392$; Kohorte in Jahr 2 $\rho = 0,414$; longitudinale Kohorte in Jahr 1 $\rho = 0,434$; longitudinale Kohorte in Jahr 2 $\rho = 0,445$).

Im Gegensatz zur Zystenfraktion korrelierte das htTKV hingegen stets mit dem Geschlecht (Eta-Koeffizient, Kohorte in Jahr 1 $\eta = 0,266$, $p = 0,008$; Kohorte in Jahr 2 $\eta = 0,270$, $p = 0,030$; longitudinale Kohorte in Jahr 1 $\eta = 0,284$, $p = 0,027$; longitudinale Kohorte in Jahr 2 $\eta = 0,275$, $p = 0,032$).

		Alter (Jahre)	Geschlecht (m/w)
Zystenfraktion (%)	Kohorte in Jahr 1 (n = 98)	$\rho = 0,534$	n.s.
	Kohorte in Jahr 2 (n = 65)	$\rho = 0,499$	n.s.
	Longitudinale Kohorte in Jahr 1 (n = 61)	$\rho = 0,531$	n.s.
	Longitudinale Kohorte in Jahr 2 (n = 61)	$\rho = 0,502$	n.s.
htTKV (ml/m)	Kohorte in Jahr 1 (n = 98)	$\rho = 0,392$	$\eta = 0,266$
	Kohorte in Jahr 2 (n = 65)	$\rho = 0,414$	$\eta = 0,270$
	Longitudinale Kohorte in Jahr 1 (n = 61)	$\rho = 0,434$	$\eta = 0,284$
	Longitudinale Kohorte in Jahr 2 (n = 61)	$\rho = 0,445$	$\eta = 0,275$

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen der Zystenfraktion bzw. dem htTKV und dem Alter (Korrelation nach Spearman) sowie dem Geschlecht (Eta-Koeffizient)

Abgesehen von dem Eta-Koeffizienten der Zystenfraktion und des Geschlechts waren alle Ergebnisse auf dem Niveau $p < 0,01$ signifikant. htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*). m = männlich. w = weiblich. n.s. = nicht signifikant.

In den Korrelationen zwischen der Zystenfraktion und dem htTKV zeigten sich Gruppen von Patient:innen, die entweder in einem sehr engen Bereich der Zystenfraktion lagen, sich dafür jedoch in dem Bereich des htTKV deutlich unterschieden, und umgekehrt.

Die Auswahl der Patient:innen erfolgte graphisch, wie in Abbildung 27 dargestellt wird, sodass zwei Subgruppen gebildet wurden.

Eine dieser Subgruppen bestand aus einem relativ konstanten htTKV mit im Mittel 310 ml/m und einer Zystenfraktion zwischen 4–30 %. Die andere wurde aus Patient:innen mit einem durchschnittlichen Wert der Zystenfraktion von 70 % und einem htTKV zwischen 988–2235 ml/m gebildet.

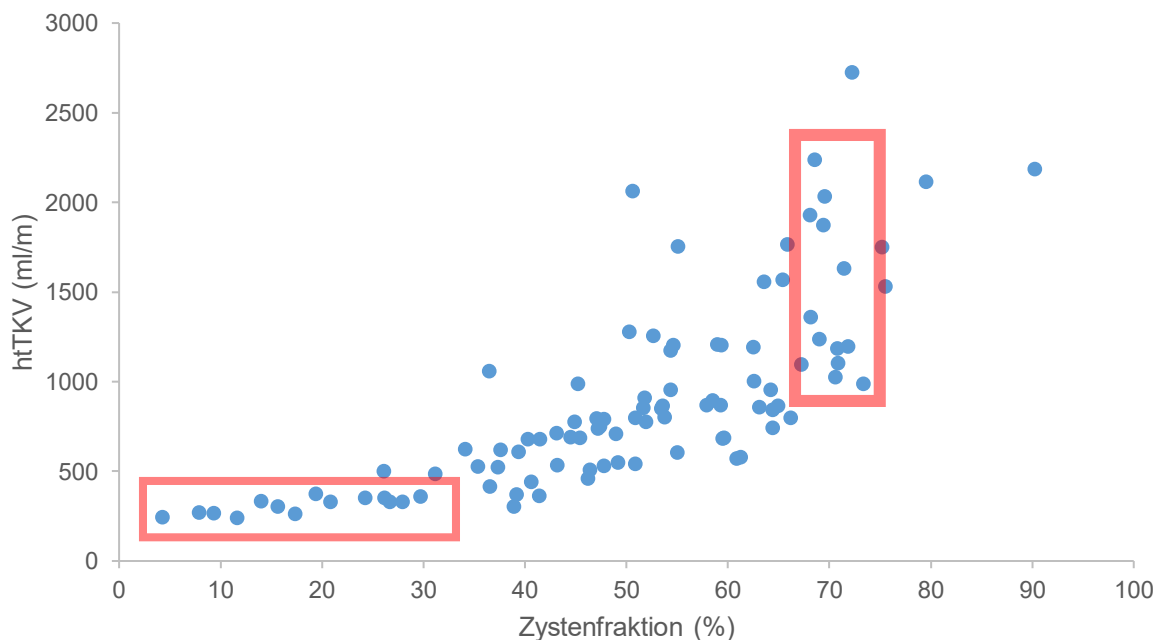


Abbildung 27: Subgruppenanalyse in der Kohorte in Jahr 1 (n = 98)

htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*).

Um ein besseres Verständnis der klinischen Charakteristika der sich in diesen Subgruppen befindenden Patient:innen und damit der Bedeutung der Befunde für die Einschätzung der Erkrankungsschwere zu erhalten, wurden diese einmal zusammengefasst. In Tabelle 10 sind die graphisch ausgewählten Patient:innen mit einem htTKV zwischen 238–373 ml/m (Mittelwert 310 ml/m), die einen sehr unterschiedlichen Bereich der Zystenfraktion zwischen 4–30 % (Mittelwert 18 %) aufwiesen, angeführt. Eine Interpretation dieser Subgruppe ist schwierig, da sich hierin viele junge Patient:innen mit einer erhaltenen Nierenfunktion befanden. Aus der Tabelle kann man jedoch ablesen, dass die geschlechtsspezifische Verteilung zu 50 % auf Frauen und zu 50 % auf Männer fiel, und dass sich beinahe alle in der

Mayo-Klasse 1B befanden. Die Ausnahme bildeten zwei der 14 Studienteilnehmer:innen, die zu der Mayo-Klasse 1C gehörten.

Eine 52-jährige Patientin wies eine sehr geringe Nierenfunktion auf, die bei lediglich 40 ml/min/1,73m² lag, und die dadurch dem CKD-Stadium G4 zugeordnet war. Ihr htTKV wurde mit 360 ml/m bemessen und die Zystenfraktion mit 30 %. Dadurch gehörte sie zwar noch in die Zystenfraktion-Gruppe A (≤ 35 %), im Vergleich zu den anderen Patient:innen dieser Subgruppe verfügte sie jedoch über die größte Zystenfraktion und die niedrigste Nierenfunktion. Der Studienteilnehmer dieser Subgruppe mit dem größten htTKV hingegen hatte nur eine Zystenfraktion von 19 % und eine eGFR von 105 ml/min/1,73m².

Pat.-ID	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	eGFR (ml/min/1,73m ²)	htTKV (ml/m)	Zystenfraktion (%)	Mayo-Klasse (1A–E)
01	w	52	40	360	30	1B
02	w	41	74	328	28	1B
03	w	23	84	261	17	1B
04	w	38	87	330	27	1B
05	m	40	87	350	24	1B
06	m	23	91	330	21	1C
07	m	46	94	350	26	1B
08	m	24	100	267	9	1B
09	w	27	105	242	4	1B
10	m	34	105	373	19	1B
11	w	18	115	238	12	1B
12	m	27	119	303	16	1B
13	w	26	122	269	8	1B
14	m	25	124	335	14	1C
Mittelwert		32	96	310	18	

Tabelle 10: Gruppe der Patient:innen mit einem ähnlichen htTKV und einem großen Streuungsbereich der Zystenfraktion

Pat.-ID = Patient:innen-Identifikationsnummer. m = männlich. w = weiblich. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI. htTKV = größen-adjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*).

Die zweite Subgruppe an Patient:innen lag in dem Bereich mit einer ähnlichen Zystenfraktion von 67–73 % (Mittelwert 70 %) und einem htTKV zwischen 988–2235 ml/m (Mittelwert 1453 ml/m). Das Durchschnittsalter der Patient:innen hierin betrug 49 Jahre und die Relation von männlich:weiblich war 7:6.

Die beiden Patient:innen dieser Subgruppe mit der geringsten eGFR von 34 ml/min/1,73m² hatten sehr verschiedene htTKVs. Zwischen den beiden Werten ergab sich eine Differenz von 1133 ml/m. Die Zystenfraktion hingegen lag jeweils bei 71 % bzw. 69 %. Zu beachten sei natürlich der große Altersunterschied zwischen den beiden Personen, der bei 25 Jahren lag, wodurch der jüngere Patient eine schlechtere Mayo-Klasse aufwies als die ältere Patientin.

Pat.-ID	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	eGFR (ml/min/1,73m ²)	htTKV (ml/m)	Zystenfraktion (%)	Mayo-Klasse (1A–E)
15	w	55	34	1102	71	1C
16	m	30	34	2235	69	1E
17	m	50	43	1630	71	1D
18	w	67	45	988	73	1B
19	m	52	52	1926	68	1D
20	w	51	54	1024	71	1C
21	w	63	55	1184	71	1C
22	w	51	60	1196	72	1C
23	m	42	63	2031	70	1E
24	m	46	65	1237	69	1D
25	m	41	66	1874	69	1E
26	m	44	78	1096	67	1D
27	w	39	79	1360	68	1D
Mittelwert		49	56	1453	70	

Tabelle 11: Gruppe der Patient:innen mit einer ähnlichen Zystenfraktion und einem großen Streuungsbereich des htTKV

Pat.-ID = Patient:innen-Identifikationsnummer. m = männlich. w = weiblich. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI. htTKV = größen-adjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*).

In den Abbildungen 28–33 ist die Beziehung der eGFR mit der Zystenfraktion bzw. dem htTKV dargestellt. Übereinstimmend mit den Daten zu den CKD-Klassen (s. Abbildung 20–23) lässt sich in den Streudiagrammen ein negativ-linearer Zusammenhang zwischen den Variablen erkennen. Die Korrelation nach Spearman ergab in der Kohorte des Jahres 1 ($\rho = -0,605$, $p < 0,001$) und in der longitudinalen Kohorte des Jahres 1 ($\rho = 0,573$, $p < 0,001$) eine stärkere Korrelation zwischen der Zystenfraktion und der eGFR, wohingegen die Kohorte in Jahr 2 ($\rho = -0,571$, $p < 0,001$) und die longitudinale Kohorte in Jahr 2 ($\rho = -0,586$, $p < 0,001$) eine stärkere Korrelation zwischen dem htTKV und der eGFR aufwiesen.

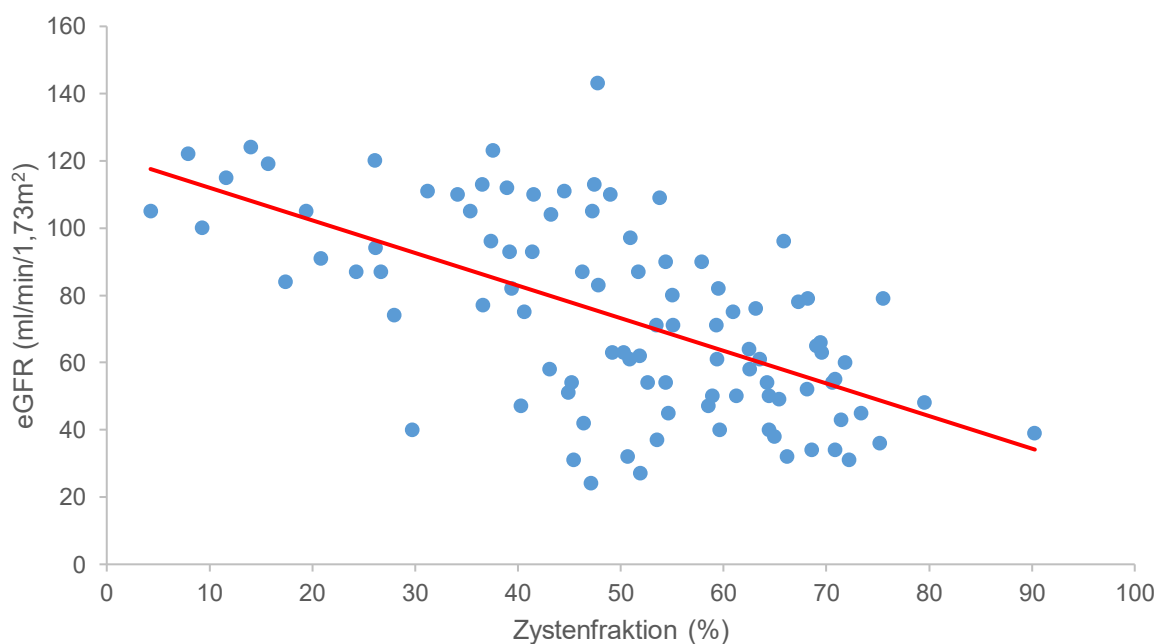


Abbildung 28: Die Zystenfraktion der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) korreliert signifikant mit der eGFR (Korrelation nach Spearman $\rho = -0,605$, $p < 0,001$)

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.

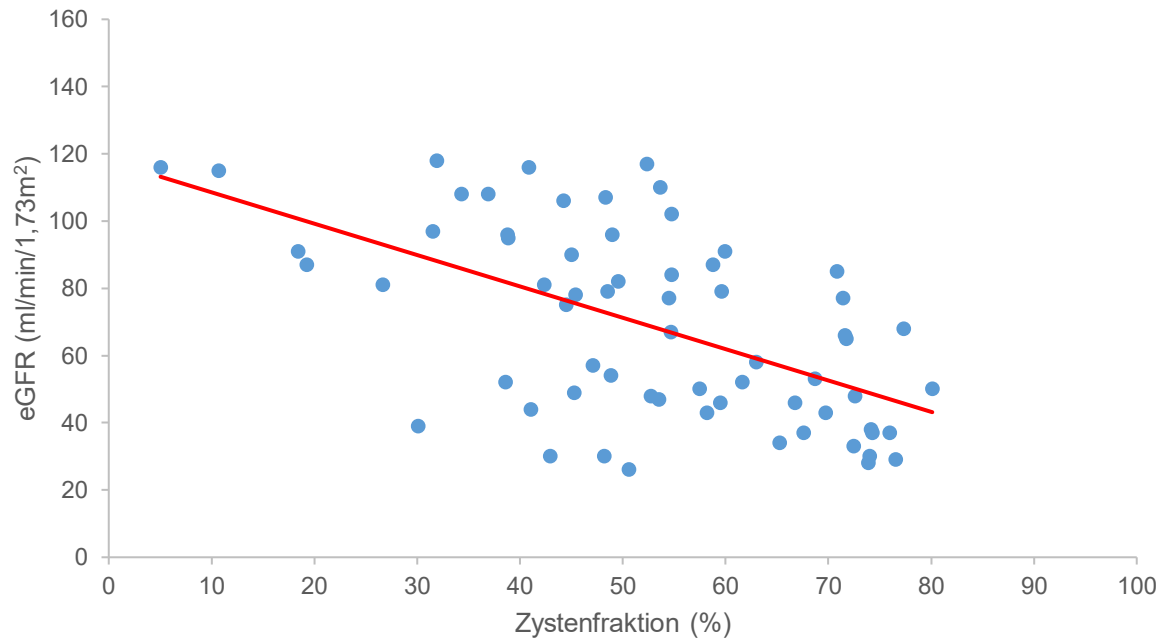


Abbildung 29: Die Zystenfraktion der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) korreliert signifikant mit der eGFR (Korrelation nach Spearman $\rho = -0,547$, $p < 0,001$)

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.

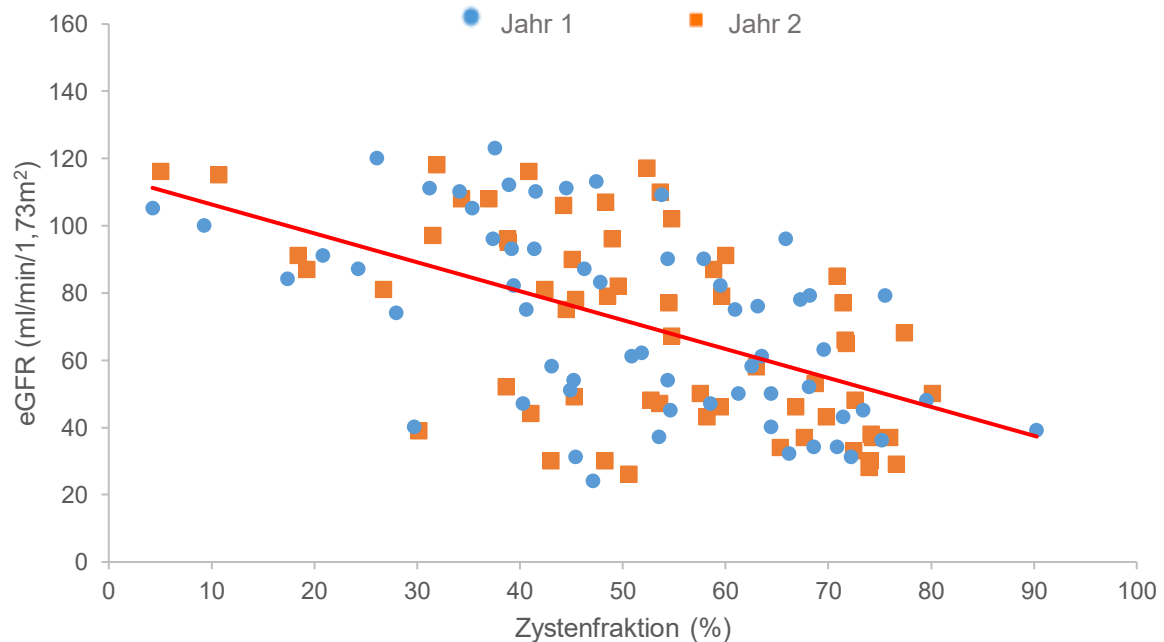


Abbildung 30: Die Zystenfraktion der longitudinalen Kohorte (n = 61) korreliert signifikant mit der eGFR in Jahr 1 (Korrelation nach Spearman $\rho = -0,573$, $p < 0,001$) und in Jahr 2 (Korrelation nach Spearman $\rho = -0,560$, $p < 0,001$)

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.

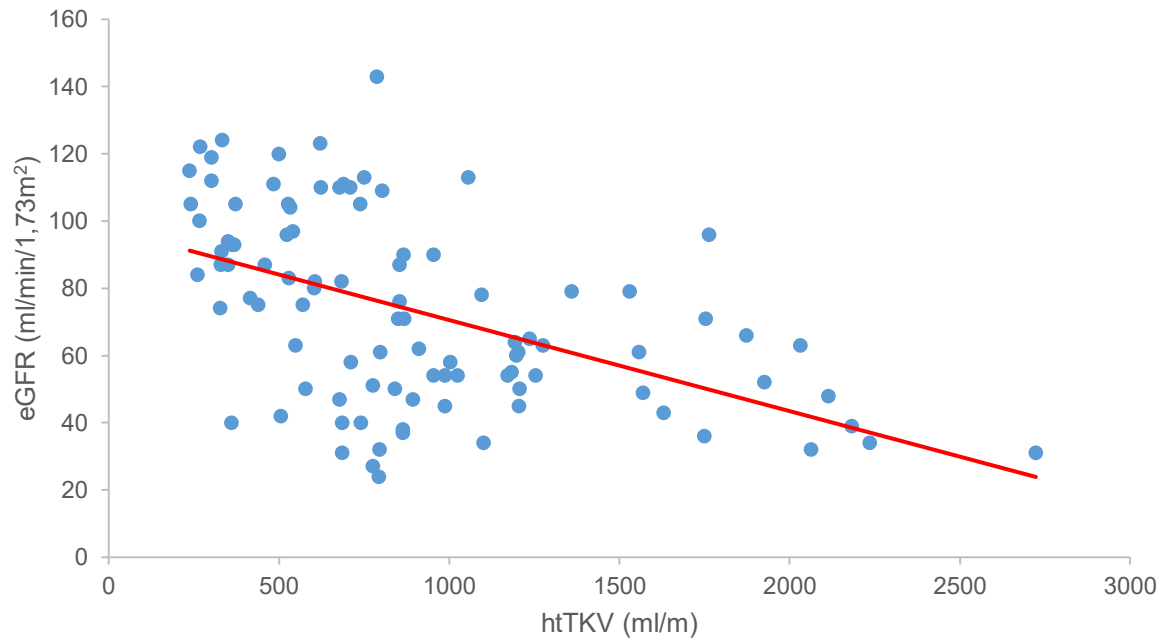


Abbildung 31: Das htTKV der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) korreliert signifikant mit der eGFR (Korrelation nach Spearman $\rho = -0,542$, $p < 0,001$)

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.

htTKV = größenadjustiertes Gesamtnieren volumen (*height-adjusted total kidney volume*).

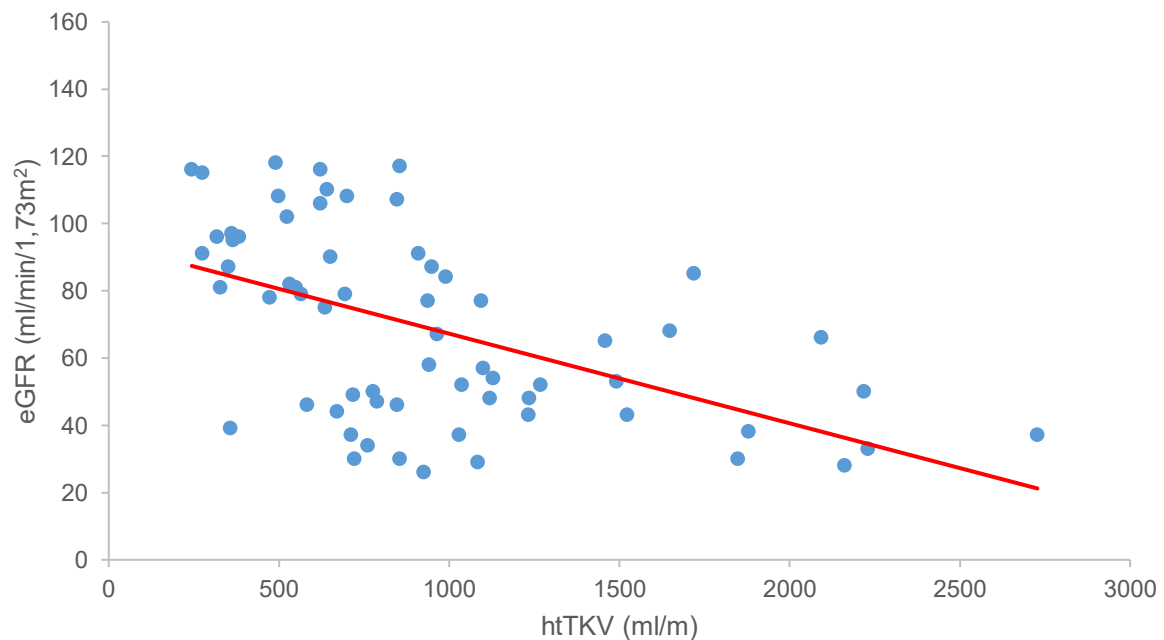


Abbildung 32: Das htTKV der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) korreliert signifikant mit der eGFR (Korrelation nach Spearman $\rho = -0,571$, $p < 0,001$)

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.

htTKV = größenadjustiertes Gesamtnieren volumen (*height-adjusted total kidney volume*).

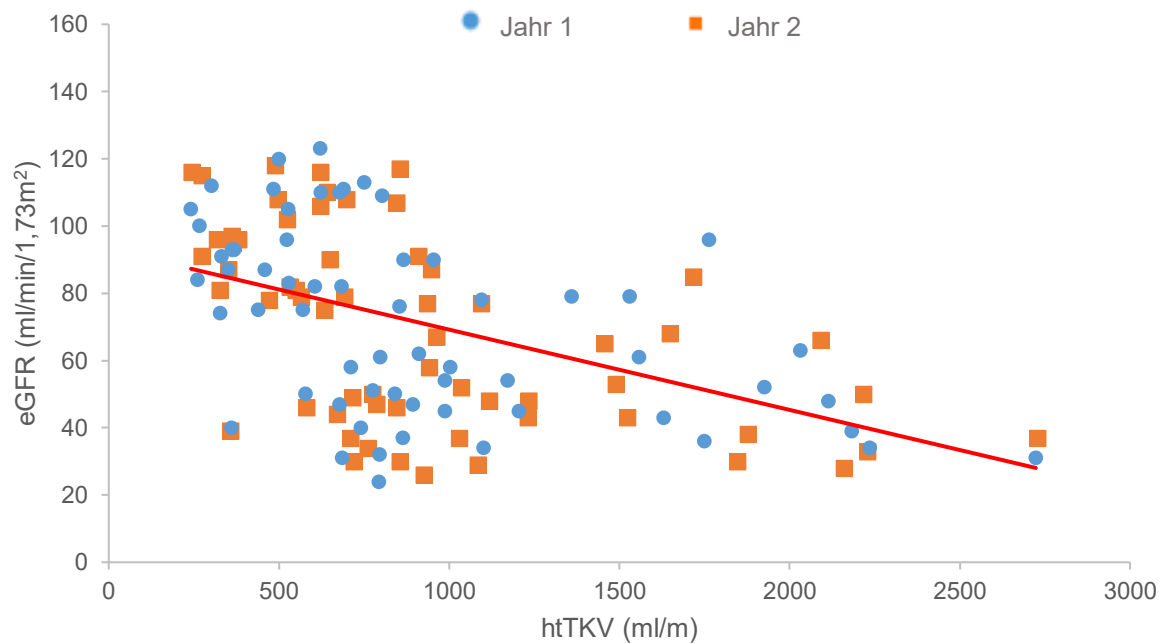


Abbildung 33: Das htTKV der longitudinalen Kohorte (n = 61) korreliert signifikant mit der eGFR in Jahr 1 (Korrelation nach Spearman $\rho = -0,524$, $p < 0,001$) und in Jahr 2 (Korrelation nach Spearman $\rho = -0,586$, $p < 0,001$)

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.

htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*).

Die Zystenfraktion war zwar normalverteilt, aber das htTKV und die eGFR wiesen nicht in allen Untersuchungen eine Normalverteilung gemäß dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf. Deswegen wurden in dieser Arbeit zur Vergleichsanalyse der Zystenfraktion und des htTKV primär nichtparametrische Testverfahren gewählt. Der Zusammenhang wurde hier somit durch die Rangkorrelation nach Spearman analysiert, die monotone Zusammenhänge zwischen Variablen untersucht.

Man benötigt als Voraussetzung für die parametrische Produkt-Moment-Korrelation nach Bravais/Pearson eine bivariate Normalverteilung, die in der Praxis jedoch schwierig zu kontrollieren ist. Dadurch wird in der Statistik oftmals die Normalität der einzelnen Merkmale überprüft, entweder anhand von Tests, wie bspw. nach Kolmogorov-Smirnov, oder graphisch. Doch selbst wenn einzelne Merkmale normalverteilt sind, garantiert dies nicht, dass sie auch eine bivariate Normalverteilung aufweisen.

Außerdem ist der Signifikanztest von Korrelationen sehr robust gegenüber Verletzungen der Verteilungsannahme.¹⁰³

In Anbetracht dieser Aspekte wurde zur weiteren Beurteilung des Zusammenhanges zwischen der Nierenfunktion und der Zystenfraktion bzw. dem htTKV zusätzlich zu der Rangkorrelation nach Spearman noch die Produkt-Moment-Korrelation nach Bravais/Pearson aufgestellt, um die lineare Beziehung zwischen den Variablen zu untersuchen. Die Ergebnisse der beiden Korrelationstypen sind in Tabelle 12 abgebildet.

In den Analysen konnte in der Korrelation nach Bravais/Pearson ein leicht stärkerer linearer Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und der Zystenfraktion festgestellt werden (Kohorte in Jahr 1 $r = -0,611$; Kohorte in Jahr 2 $r = -0,565$; longitudinale Kohorte in Jahr 1 $r = -0,556$, longitudinale Kohorte in Jahr 2 $r = -0,572$) als zwischen der eGFR und dem htTKV (Kohorte in Jahr 1 $r = -0,506$; Kohorte in Jahr 2 $r = -0,524$; longitudinale Kohorte in Jahr 1 $r = -0,489$; longitudinale Kohorte in Jahr 2 $r = -0,521$). Alle Korrelationen wiesen eine Signifikanz von $p < 0,001$ auf.

		Spearman	Pearson
Kohorte in Jahr 1 (n = 98)	Zystenfraktion und eGFR	$\rho = -0,605$	$r = -0,611$
	htTKV und eGFR	$\rho = -0,542$	$r = -0,506$
Kohorte in Jahr 2 (n = 65)	Zystenfraktion und eGFR	$\rho = -0,547$	$r = -0,565$
	htTKV und eGFR	$\rho = -0,571$	$r = -0,524$
Longitudinale Kohorte in Jahr 1 (n = 61)	Zystenfraktion und eGFR	$\rho = -0,573$	$r = -0,556$
	htTKV und eGFR	$\rho = -0,524$	$r = -0,489$
Longitudinale Kohorte in Jahr 2 (n = 61)	Zystenfraktion und eGFR	$\rho = -0,560$	$r = -0,572$
	htTKV und eGFR	$\rho = -0,586$	$r = -0,521$

Tabelle 12: Korrelation nach Spearman und Bravais/Pearson zwischen der eGFR (ml/min/1,73m²) und der Zystenfraktion (%) bzw. dem htTKV (ml/m)

Alle Korrelationen waren auf dem Niveau $p < 0,001$ signifikant. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI. htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*).

Das Delta-eGFR ist die Differenz der beiden eGFR-Werte von Jahr 1 und Jahr 2. Sie stellt einen negativen Wert dar, da innerhalb eines Jahres eine Abnahme der eGFR erfolgt, und wurde zur weiteren Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Nierenfunktion und der Zystenfraktion bzw. dem htTKV genutzt. In den Streudiagrammen der Abbildung 34–35 zeigt sich ein leicht linearer Zusammenhang zwischen den Variablen.

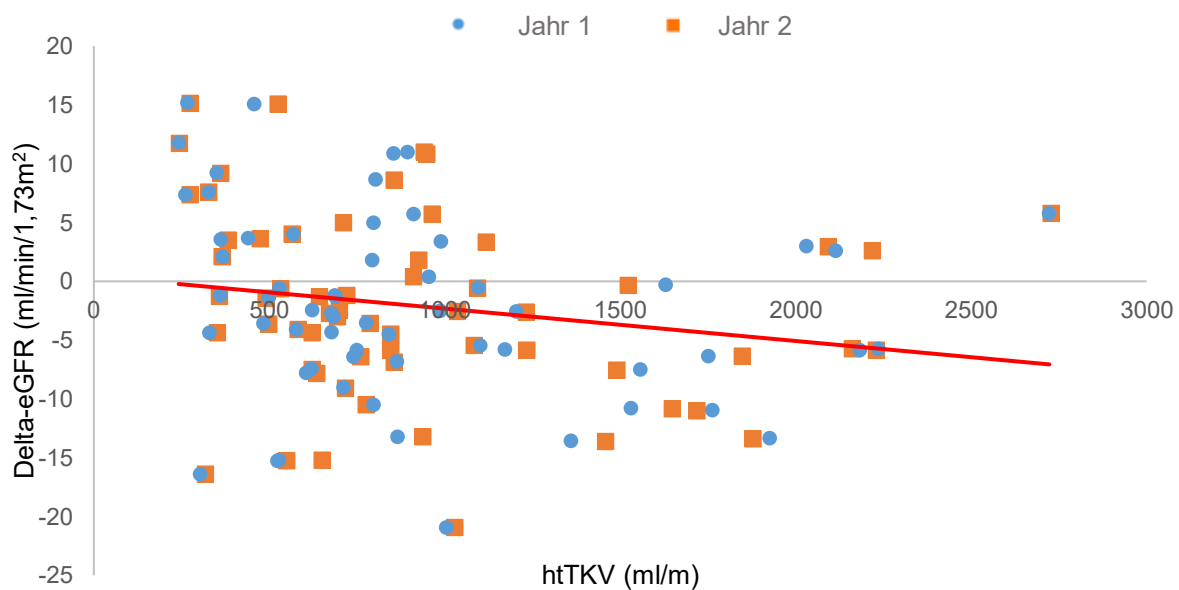


Abbildung 34: Beziehung zwischen dem Delta-eGFR und dem htTKV der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1 und in Jahr 2

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.
htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*).

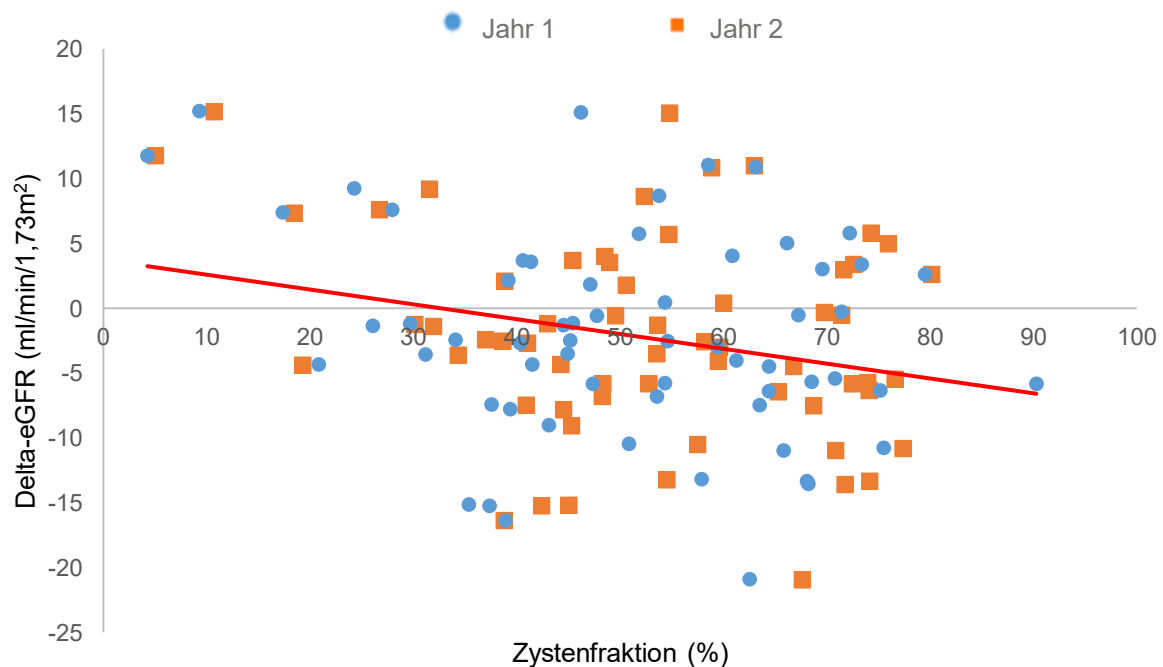


Abbildung 35: Beziehung zwischen dem Delta-eGFR und der Zystenfraktion der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1 und in Jahr 2

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.

Auch hier wurden aufgrund der leicht linearen Beziehung zwischen dem Delta-eGFR und der Zystenfraktion bzw. dem htTKV beide Korrelationen durchgeführt.

In Tabelle 13 wird ersichtlich, dass nur das htTKV in der Rangkorrelation nach Spearman signifikant wurde, die Zystenfraktion jedoch in der Produkt-Moment-Korrelation nach Bravais/Pearson im Gegensatz zu diesem einen signifikanten Korrelationskoeffizienten aufwies.

		Spearman	Pearson
Longitudinale Kohorte in Jahr 1	Zystenfraktion und Delta-eGFR	$\rho = -0,164$ ($p = 0,206$)	$r = -0,258^*$ ($p = 0,045$)
	htTKV und Delta-eGFR	$\rho = -0,262^*$ ($p = 0,041$)	$r = -0,197$ ($p = 0,127$)
Longitudinale Kohorte in Jahr 2	Zystenfraktion und Delta-eGFR	$\rho = -0,174$ ($p = 0,181$)	$r = -0,279^*$ ($p = 0,029$)
	htTKV und Delta-eGFR	$\rho = -0,259^*$ ($p = 0,044$)	$r = -0,195$ ($p = 0,132$)

Tabelle 13: Korrelation nach Spearman und Bravais/Pearson zwischen dem Delta-eGFR (ml/min/1,73m²) und der Zystenfraktion (%) bzw. dem htTKV (ml/m) der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1 und in Jahr 2

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.
htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*). * = $p < 0,05$.

Nachdem anhand der Korrelationsanalysen bereits ein Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und der Zystenfraktion bzw. dem htTKV nachgewiesen werden konnte, wurde durch univariate lineare Regressionsanalyse der separate Einfluss der beiden Werte auf die eGFR untersucht. Sie fungierte hierbei als abhängige Variable und die Zystenfraktion bzw. das htTKV als unabhängige Variable.

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 14 und 15 zusammengefasst. Alle Gesamtmodelle waren signifikant ($p < 0,001$). Es zeigten sich sowohl für das htTKV als auch für die Zystenfraktion signifikante Regressionskoeffizienten.

	Regressions- koeffizient B	Std.- Fehler	Beta- Koeffizient	T	p	df	korrr. R^2
Kohorte in Jahr 1							
n = 98							
Konstante	97,590***	4,908		19,883	< 0,001		
htTKV (ml/m)	-0,027***	0,005	-0,506	-5,752	< 0,001		
Gesamtmodell					< 0,001	1	0,249***
Konstante	121,618***	6,799		17,887	< 0,001		
Zystenfraktion (%)	-0,969***	0,128	-0,611	-7,554	< 0,001		
Gesamtmodell					< 0,001	1	0,366***
Kohorte in Jahr 2							
n = 65							
Konstante	93,789***	5,955		15,751	< 0,001		
htTKV (ml/m)	-0,027***	0,005	-0,524	-4,878	< 0,001		
Gesamtmodell					< 0,001	1	0,263***
Konstante	117,798***	9,485		12,420	< 0,001		
Zystenfraktion (%)	-0,932***	0,171	-0,565	-5,440	< 0,001		
Gesamtmodell					< 0,001	1	0,309***

Tabelle 14: Univariate lineare Regression der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) mit der eGFR (ml/min/1,73m²) als abhängige Variable

Alle Gesamtmodelle wiesen einen p-Wert < 0,001 auf und waren somit signifikant. htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*). *** = $p < 0,001$. Std.-Fehler = Standardfehler. T = t-Statistik. df = Freiheitsgrade (*degrees of freedom*). korrr. R^2 = korrigierter Determinationskoeffizient². eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.

Der Regressionskoeffizient B soll nun anhand des Beispiels der longitudinalen Kohorte in Jahr 1 erklärt werden. Er ist so zu interpretieren, dass bei Anstieg des htTKV um 1 ml/m, die eGFR um 0,024 ml/min/1,73m² abfällt. Im Vergleich hierzu steht die Zystenfraktion, die bei einem Anstieg um 1 % eine Abnahme von 0,860 ml/min/1,73m² bewirkt. Die Beta-Koeffizienten sind die standardisierten Koeffizienten und erlauben einen direkten Vergleich von unabhängigen Variablen unterschiedlicher Einheiten. Die Zystenfraktion hatte in allen univariaten linearen Regressionsanalysen einen höheren Beta-Koeffizienten als das htTKV.

	Regressions- koeffizient B	Std.- Fehler	Beta- Koeffizient	T	p	df	korrr. R ²
Longitudinale Kohorte							
in Jahr 1							
n = 61							
Konstante	92,999***	5,941		15,654	< 0,001		
htTKV (ml/m)	−0,024***	0,006	−0,489	−4,307	< 0,001		
Gesamtmodell					< 0,001	1	0,226***
Konstante	114,904***	9,012		12,750	< 0,001		
Zystenfraktion (%)	−0,860***	0,167	−0,556	−5,136	< 0,001		
Gesamtmodell					< 0,001	1	0,297***
Longitudinale Kohorte							
in Jahr 2							
n = 61							
Konstante	93,703***	6,126		15,296	< 0,001		
htTKV (ml/m)	−0,026***	0,006	−0,521	−4,686	< 0,001		
Gesamtmodell					< 0,001	1	0,259***
Konstante	118,592***	9,713		12,210	< 0,001		
Zystenfraktion (%)	−0,939***	0,175	−0,572	−5,362	< 0,001		
Gesamtmodell					< 0,001	1	0,316***

Tabelle 15: Univariate lineare Regression der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1 und in Jahr 2 mit der eGFR (ml/min/1,73m²) als abhängige Variable

Alle Gesamtmodelle wiesen einen p-Wert < 0,001 auf und waren somit signifikant. htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*). *** = p < 0,001. Std.-Fehler = Standardfehler. T = t-Statistik. df = Freiheitsgrade (*degrees of freedom*). korrr. R² = korrigierter Determinationskoeffizient². eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.

Anschließend erfolgte die Erstellung einer multiplen linearen Regressionsanalyse, um den Einfluss der beiden Variablen in der gemeinsamen Zusammenschau auf die eGFR zu betrachten. Die eGFR wurde erneut als abhängige Variable genutzt und die Zystenfraktion und das htTKV als unabhängige Variablen.

In Tabelle 16 ist das Ergebnis der Kohorte in Jahr 1 und der Kohorte in Jahr 2 zusammengefasst. Beide Gesamtmodelle wiesen die Zystenfraktion als signifikanten Prädiktor der eGFR (Kohorte in Jahr 1 $B = -0,838$, $p < 0,001$; Kohorte in Jahr 2 $B = -0,654$, $p = 0,015$) nach. Für das htTKV hingegen ergaben sich ein niedriger nichtstandardisierter Regressionskoeffizient B sowie ein niedriger standardisierter Beta-Koeffizient und es besaß in keinem der zwei Gesamtmodelle eine Signifikanz.

	Regressions- koeffizient B	Std.- Fehler	Beta- Koeffizient	T	p	df	korr. R^2
Kohorte in Jahr 1							
n = 98							
Konstante	120,372***	6,946		17,329	< 0,001		
htTKV (ml/m)	-0,006	0,007	-0,110	-0,898	0,371		
Zystenfraktion (%)	-0,838***	0,194	-0,528	-4,314	< 0,001		
Gesamtmodell					< 0,001	2	0,365***
Kohorte in Jahr 2							
n = 65							
Konstante	113,767***	9,848		11,552	< 0,001		
htTKV (ml/m)	-0,011	0,008	-0,222	-1,394	0,168		
Zystenfraktion (%)	-0,654*	0,262	-0,396	-2,493	0,015		
Gesamtmodell					< 0,001	2	0,319***

Tabelle 16: Multiple lineare Regression der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) mit der eGFR (ml/min/1,73m²) als abhängige Variable

Die beiden Gesamtmodelle wiesen einen p-Wert < 0,001 auf und waren somit signifikant. htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*). * = $p < 0,05$. *** = $p < 0,001$. Std.-Fehler = Standardfehler. T = t-Statistik. df = Freiheitsgrade (*degrees of freedom*). korr. R^2 = korrigierter Determinationskoeffizient². eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.

Die Ergebnisse der longitudinalen Kohorte in Jahr 1 und in Jahr 2 sind in Tabelle 17 dargestellt. Es zeigte sich auch hier ein bedeutsamer Einfluss der Zystenfraktion auf die Nierenfunktion (longitudinale Kohorte in Jahr 1 $B = -0,693$, $p = 0,013$; longitudinale Kohorte in Jahr 2 $B = -0,688$, $p = 0,014$), wohingegen das htTKV erneut keinen signifikanten Regressionskoeffizienten B und standardisierten Beta-Koeffizienten erzielte.

Zusammengefasst hatten somit auch alle vier multiplen linearen Regressionsmodelle der eGFR als abhängige Variable und der Zystenfraktion sowie des htTKV als unabhängige Variablen eine hohe Anpassungsgüte (Kohorte in Jahr 1 korr. $R^2 = 0,365$; Kohorte in Jahr 2 korr. $R^2 = 0,319$; longitudinale Kohorte in Jahr 1 korr. $R^2 = 0,293$; longitudinale Kohorte in Jahr 2 korr. $R^2 = 0,322$) und waren signifikant ($p < 0,001$).

	Regressions- koeffizient B	Std.- Fehler	Beta- Koeffizient	T	p	df	korr. R^2
Longitudinale							
Kohorte in Jahr 1							
n = 98							
Konstante	112,544***	9,529		11,811	< 0,001		
htTKV (ml/m)	-0,007	0,009	-0,138	-0,785	0,436		
Zystenfraktion (%)	-0,693*	0,271	-0,448	-2,555	0,013		
Gesamtmodell					< 0,001	2	0,293***
Longitudinale							
Kohorte in Jahr 2							
n = 65							
Konstante	114,813***	10,165		11,294	< 0,001		
htTKV (ml/m)	-0,010	0,008	-0,200	-1,211	0,231		
Zystenfraktion (%)	-0,688*	0,271	-0,420	-2,542	0,014		
Gesamtmodell					< 0,001	2	0,322***

Tabelle 17: Multiple lineare Regression der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1 und in Jahr 2 mit der eGFR (ml/min/1,73m²) als abhängige Variable

Die beiden Gesamtmodelle wiesen einen p-Wert < 0,001 auf und waren somit signifikant. htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*). * = $p < 0,05$. *** = $p < 0,001$. Std.-Fehler = Standardfehler. T = t-Statistik. df = Freiheitsgrade (*degrees of freedom*). korr. R^2 = korrigierter Determinationskoeffizient². eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.

Die eGFR hängt maßgeblich vom Alter ab. Deswegen wurde zur weiteren Analyse ein Modell aufgestellt, in dem zuerst eine simple Regression der eGFR als abhängige Variable und des Alters als unabhängige Variable begutachtet wurde. Im nächsten Schritt wurde es auf eine multiple Regression ausgeweitet, in der das Geschlecht als weitere unabhängige Variable einfluss. Schlussendlich wurde noch die Zystenfraktion als dritte unabhängige Variable eingebaut. Alle drei Gesamtmodelle waren signifikant ($p < 0,001$), wobei sie keinen Einfluss des Geschlechts auf die Nierenfunktion nachweisen konnten. Das Alter und die Zystenfraktion hingegen konnten jedoch signifikante Rückschlüsse auf die Nierenfunktion liefern ($p < 0,001$).

	Regressions- koeffizient B	Std.- Fehler	Beta- Koeffizient	T	p	df	korr. R^2
Kohorte in Jahr 1							
n = 98							
Konstante	144,944***	7,461		19,427	< 0,001		
Alter (Jahre)	-1,672***	0,167	-0,714	-9,984	< 0,001		
Gesamtmodell					< 0,001	1	0,504***
Konstante	153,580***	10,198		15,060	< 0,001		
Alter (Jahre)	-1,705***	0,169	-0,728	-10,081	< 0,001		
Geschlecht (m/w)	-5,113	4,129	-0,089	-1,238	0,219		
Gesamtmodell					< 0,001	2	0,507***
Konstante	157,191***	9,678		16,242	< 0,001		
Alter (Jahre)	-1,303***	0,196	-0,556	-6,658	< 0,001		
Geschlecht (m/w)	-3,423	3,926	-0,060	-0,872	0,385		
Zystenfraktion (%)	-0,466***	0,131	-0,293	-3,557	< 0,001		
Gesamtmodell					< 0,001	3	0,561***

Tabelle 18: Multiple lineare Regression der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) mit der eGFR (ml/min/1,73m²) als abhängige Variable

Die drei Gesamtmodelle wiesen einen p-Wert < 0,001 auf und waren somit signifikant. m = männlich. w = weiblich. *** = $p < 0,001$. Std.-Fehler = Standardfehler. T = t-Statistik. df = Freiheitsgrade (*degrees of freedom*). korr. R^2 = korrigierter Determinationskoeffizient². eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.

4.6 Quartile der Zystenfraktion und des htTKV

In der Kohorte in Jahr 1 erfolgte eine Subgruppenanalyse von Patient:innen, die jünger als 40 Jahre alt waren, mit dem Ziel zu untersuchen, ob sich die Zystenfraktion schwer betroffener Patient:innen (eingeschränkte Nierenfunktion in jungem Alter) von solchen mit langsamer Progression (erhaltene Nierenfunktion in jungem Alter) unterscheidet. Insgesamt befanden sich in der Subgruppe 34 Personen. Sie wurden in zwei Kategorien eingeteilt, je nachdem, ob sie eine normale eGFR ($\geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$) besaßen oder darunter lagen ($< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

Es wurde die Annahme vertreten, dass Patient:innen mit einer intakten Nierenfunktion vermehrt dem 1. oder 2. Quartil zugeordnet würden. Umgekehrt befände sich eine höhere Anzahl an Personen mit niedrigerer eGFR in dem 3. oder 4. Quartil.

In Tabelle 19 zeigt sich, dass die Zystenfraktion in der Gruppe von Personen mit einer eGFR von $\geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ zwei Patient:innen mehr in das 1. Quartil einteilte als das htTKV. Demgegenüber befanden sich im 3. und 4. Quartil der Zystenfraktion lediglich drei Personen, wohingegen in denen des htTKV insgesamt vier vertreten waren.

Von den Patient:innen mit einer eGFR $< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ waren fünf Teilnehmer:innen in den oberen beiden Quartilen des htTKV angesiedelt und sechs in denen der Zystenfraktion. In dem 1. Quartil des htTKV war ein Patient oder eine Patientin mehr als in dem der Zystenfraktion vertreten.

	eGFR $< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$				eGFR $\geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$			
	1. Quartil	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil	1. Quartil	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil
htTKV (ml/m)	3	1	2	3	14	7	3	1
Zystenfraktion (%)	2	1	4	2	16	6	2	1

Tabelle 19: Quartile der Zystenfraktion und des htTKV von Patient:innen < 40 Jahre der Kohorte in Jahr 1 (n = 98)

htTKV = größenadjustiertes Gesamtnierenvolumen (*height-adjusted total kidney volume*). eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*) nach CKD-EPI.

5. Diskussion

Prognoseparameter der ADPKD können u.a. radiologisch erhoben werden, wobei sich hierfür das TKV als Goldstandard zur Patient:innenselektion bzgl. therapeutischer Maßnahmen sowie als primärer Endpunkt von Studien etabliert hat.^{81,88} Eine Größenzunahme der Nieren ist mit einem Abfallen der Nierenfunktion assoziiert, wobei größere TKVs mit einer schnelleren Abnahme der GFR einhergehen.⁸⁸ Anpassungen des Parameters an die Körpergröße zeigten, dass bereits die einmalige Untersuchung des htTKV das Risiko des Krankheitsprogresses vorhersagen kann.⁹¹ Da jedoch u.a. die Möglichkeit von Nierenatrophie, etwa durch renale Ischämie, besteht, ist das Nierenvolumen alleine nicht immer aussagekräftig.⁹³ Zudem würde eine bloße Begrenzung auf das reine Nierenvolumen auch potenzielle krankheitsassoziierte Veränderungen wie entzündliche Infiltrate oder Fibrose ignorieren, die ebenfalls Auswirkungen auf die Nierenfunktion haben könnten.¹⁰⁴ Einzelne sehr große Zysten vermögen außerdem das Volumen stark zu beeinflussen, ohne aber bei sonst erhaltenem Parenchym Einfluss auf die Funktion auszuüben. Prominente exophytische Zysten können somit zu einer Überschätzung des TKV beitragen.¹⁰⁵

Da das TKV ausgesprochen stark vom Alter abhängt, entwickelten Irazabal et al. die Mayo-Klassifikation, welche die Patient:innen anhand ihres TKV, angepasst an die jeweilige Körpergröße, und ihrer Lebensjahre in die Klassen 1A–E bzw. 2A–B unterteilt.⁹³ Doch auch die Mayo-Klassifikation kann die Progressionstendenz von Patient:innen unter- bzw. überschätzen. Manche Erkrankte der Klassen 1A oder 1B weisen trotz ihrer Einstufung in die Niedrigrisiko-Kategorie einen höheren eGFR-Verlust pro Jahr auf als erwartet, wohingegen bei einigen Patient:innen der Klassen 1C–E ein geringerer Verlust beobachtet wird.

Dies liegt u.a. daran, dass das TKV nicht die Zystenbeteiligung am Gesamtvolumen widerspiegelt, sondern nur die Nierengröße im Allgemeinen erfasst, wodurch keine Rückschlüsse auf die Zystenverteilung bzw. -anzahl und folglich auch nicht auf das intakte Parenchym möglich sind. Die eGFR ist jedoch vom gesunden Nierengewebe abhängig. Demzufolge könnten Patient:innen anhand einer htTKV-basierten Einteilung der Mayo-Klassen feinkategorisiert werden und dies wäre für den oben genannten Sachverhalt eines Progressionsirrtums verantwortlich.

Die Zystenfraktion, die den prozentualen Anteil von zystisch verändertem Nierengewebe im Vergleich zu gesundem Parenchym darstellt, wäre demnach ein geeigneterer Parameter zur Beurteilung der Progressionstendenz der ADPKD. Die Hypothese unserer Studie vertrat somit die Annahme, dass die Zystenfraktion einen aussagekräftigeren Wert für die Erkrankungsschwere darstellt als das htTKV, ein stärkerer Prädiktor des eGFR-Verlustes ist und dadurch als ein verbesserter Biomarker für die Prognose des Erkrankungsverlaufes

fungieren kann. Dieser soll die frühzeitige Identifikation von Patient:innen erleichtern, die ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf der ADPKD aufweisen, sodass die Gelegenheit besteht, dem Progress der Erkrankung rechtzeitig entgegenzuwirken.

5.1 Diskussion der Methode

Für die volumetrische Bestimmung der Nierengröße existieren unterschiedliche Analysemethoden, die auf Abmessungen von diversen bildgebenden Verfahren basieren. In der Konsensus-Stellungnahme der „European Renal Association Working Group on Inherited Kidney Disorders“, des „European Rare Kidney Disease Reference Network“ und der „Polycystic Kidney Disease International“ wird die Verwendung von MRT zur Identifikation von Patient:innen mit schnellem Krankheitsprogress empfohlen.⁹⁴ Sie wird aufgrund der fehlenden Strahlenexposition und Notwendigkeit von jodhaltiger Kontrastmittelapplikation gegenüber der CT bevorzugt.^{93,106} Aufgrund dessen wurden die meisten Studien über Volumetrien bislang anhand von MRT-Untersuchungen angefertigt.

US kann ebenfalls zur Nierenvolumina-Bestimmung verwendet werden, ist jedoch sehr untersucherabhängig und wird im Vergleich zu den anderen Techniken als weniger geeignet angesehen.^{107,108}

Unter Segmentierung versteht man die Bestimmung des Nierenvolumens durch Extraktion der Nierenkontur aus Schnittbildern, was anhand von manuellen, semi-automatischen und automatischen Methoden stattfinden kann.¹⁰⁹ Die TKV-Abmessungen in „IntelliSpace Discovery 2.0“ wurden alle durch semi-automatische volumetrische Segmentierung von MRT-Bildgebungen mit nachfolgender manueller Bearbeitung eines jeden einzelnen Schnittbildes und anschließender TCV-Bestimmung via „Threshold“-Segmentierung durchgeführt.

Die manuelle Segmentierung bildet den bisherigen Goldstandard der TKV-Messungen und erfolgt durch von Hand angefertigte Nachzeichnungen der Nierenkonturen auf einem jeden Schnittbild.^{110,111} Im Vergleich zu anderen Methoden liefert das manuelle Tracing der Nierengrenzen die Ergebnisse mit der höchsten Präzision und Genauigkeit.¹¹² Allerdings ist diese Form der Volumina-Bestimmung ausgesprochen zeitintensiv und geht mit einem hohen Arbeitsaufwand einher.^{110,113}

Semi-automatische Segmentierungen können einige dieser einschränkenden Aspekte der manuellen Methoden überwinden, aber sie benötigen zur TKV-Bestimmung trotzdem den Input eines Benutzers.¹¹⁴ Dafür gibt es verschiedene Ansätze, von denen einer in der hier durchgeführten Studie vorgestellt wurde und in dem die Übertragung einer zuvor erstellten ROI automatisch auf die vorherigen sowie nachfolgenden Schnittbilder erfolgte.

In Studien erzielen semi-automatische Methoden eine sehr gute Genauigkeit und Präzision hinsichtlich ihrer TKV-Bestimmung.^{113,115} Es konnten eine hohe Übereinstimmung und Reproduzierbarkeit im Vergleich zu dem manuellen Äquivalent bei weitaus geringerem Zeitaufwand nachgewiesen werden.¹¹⁵ Ein Kritikpunkt, den Simms bei seiner semi-automatischen Methode anführte, war, dass trotz der hohen Messgenauigkeit das TKV einer Übersegmentierung, bspw. durch Einschluss sehr prominenter Blutgefäße, oder einer Untersegmentierung, die gegebenenfalls bei Vorliegen von exophytischen Zysten hervorgerufen wird, unterliegen kann.¹¹⁵ Dieser Kritikpunkt lässt sich im Grunde auf verschiedene semi-automatische Segmentierungsmethoden anwenden.

Obwohl in unserer Studie eine semi-automatische Methode zum Einsatz kam und die festgelegte ROI teilweise auf die Folgeschnittbilder übertragen wurde, mussten aufgrund des damaligen Entwicklungsstandes der Software und der daraus resultierenden Übertragung der Nierenregion bzw. Veränderung dieser durch Bearbeitung anderer Slices dennoch in einem jeden Schnittbild mehrere kleine ROIs erhoben und die Nierengrenzen manuell bearbeitet werden. Außerdem wurde eine manuelle Exklusion des Nierenhilus durchgeführt. Die TKV-Bestimmung erfolgte somit durch eine Kombination von semi-automatischer und manueller Segmentierung der Nieren. Dadurch ist es allerdings möglich die Ansicht zu vertreten, dass die TKVs sehr präzise erhoben wurden.

Doch auch wenn durch die individuelle manuelle Bearbeitung eines jeden Schnittbildes die Annahme einer ausgesprochen akkuraten TKV-Abmessung besteht, erfolgte die Erhebung der Nieren- und Zystenvolumina lediglich durch eine Person. Aufgrund der dadurch fehlenden externen Validierung der Volumetrie-Ergebnisse existiert somit keine Möglichkeit eine Aussage über die Interobserver-Reproduzierbarkeit der angewandten Methode zu treffen. Eine formell-objektive Beurteilung der Mess-Genauigkeit ist somit nicht gegeben.

Des Weiteren stieg durch das Erfordernis der Mehrfacherhebung der ROIs und der zusätzlichen manuellen Bearbeitung eines jeden Schnittbildes die durchschnittliche Abmessungsdauer einer MRT-Untersuchung stark an. Im Vergleich zu anderen Studien mit semi-automatischen Methoden, deren Zeitangaben bei < 6 Minuten lagen^{102,115}, betrug die Abmessungsdauer in „IntelliSpace Discovery 2.0“ mindestens 2-2,5 Stunden pro MRT-Untersuchung. Das Software-Update konnte die mittlere Bearbeitungszeit zwar auf 1,5 Stunden pro Schnittbildreihe reduzieren, diese war dennoch weitaus höher bemessen als bei anderen semi-automatischen Methoden. Den Großteil der Zeit beanspruchte hierbei die Volumetrie der TKVs, die Zystensegmentierung hingegen lag im Durchschnitt bei etwa 20 Minuten. Im zusätzlichen Vergleich zur manuellen Methode, deren Abmessung einer MRT-Untersuchung im Mittel mit etwa 44 bzw. 55 Minuten beschrieben wurde^{110,115}, übertraf die hier verwendete volumetrische Segmentierungsmethode diese im zeitlichen Aufwand ebenfalls.

Neben den manuellen und den semi-automatischen Segmentierungsmethoden existieren auch komplett automatische zur Quantifizierung des TKV. Diese bedürfen lediglich einer finalen Qualitätskontrolle.¹¹⁶ Die Abmessung nimmt bei den automatischen Verfahren nur einige Sekunden bis wenige Minuten in Anspruch und die Ergebnisse sind beinahe vergleichbar mit denen der manuellen TKV-Bestimmung.^{116,117}

Kline et al. entwickelten bspw. eine automatische Methode, in der in der initialen MRT-Untersuchung das TKV manuell erhoben werden muss. Anschließend ist es in jeder weiteren Folgeuntersuchung anhand der Orientierung an den zuvor bestimmten Nierengrenzen der Erstuntersuchung möglich, das TKV automatisch zu erzeugen. Da die Nierengrenzen und -morphologie jedoch stark variieren können oder der Gewebekontrast in einem sehr variablen Signal innerhalb der Nieren erscheinen kann, z. B. durch flüssigkeitsgefüllte oder verkalkte Zysten, bestünde hierdurch die Gefahr einer fehlerhaften Volumenbestimmung. Es müsste außerdem eine hohe Bildqualität vorherrschen und es dürften nur wenige Artefakte in der Schnittbildreihe enthalten sein. All diese Faktoren könnten sonst die Präzision der automatischen TKV-Abmessung mindern, sodass eine abschließende Begutachtung der Ergebnisse durch einen ausgebildeten Bildanalytiker erforderlich ist.¹¹⁶

Bei einer von Kim et al. entwickelten automatischen Segmentierungsmethode, die auf einer räumlichen Prior-Wahrscheinlichkeitskarte der Nierenlokalisation im Abdomen beruht, wurde als weiterer Nachteil beschrieben, dass Nachbarorgane der Nieren, bspw. die Leber, v.a. wenn sie von Zysten durchsetzt ist, oder die Milz, deren Parenchym dieselben Signalintensitäten wie die Niere aufweist, automatisch in das TKV inkludiert werden könnten und seltene aberrante Nierenmorphologien zuerst manuell oder semiautomatisch abgemessen werden müssten.¹¹⁸ Aus diesen Gründen sind automatisierte Verfahren bislang nicht in der Praxis etabliert.

Abgesehen von der auf Segmentierung basierenden Volumetrie existiert die Ellipsoid-Gleichung, die das TKV durch manuelle Messung der maximalen Länge, maximalen Breite und maximalen Tiefe der Nieren abschätzt und mittels MRT, CT oder US verwendet wird.¹¹⁴ Mit US liegt die Genauigkeit dieser Methode bei lediglich 21 % im Vergleich zu 87 % via MRT oder CT.¹⁰⁸ Sollte die Ellipsoid-Gleichung zur Bestimmung des TKV und Bildung der Mayo-Klassen genutzt werden, wird von US abgeraten und stattdessen die Nutzung von CT oder MRT empfohlen, wobei die MRT der CT gegenüber zu bevorzugen ist.^{93,94} In einer Studie von Higashihara et al. wurde jedoch nachgewiesen, dass die Ergebnisse verschiedener Varianten der Ellipsoid-Gleichung via MRT-Untersuchungen in der Gegenüberstellung mit denen eines volumetrischen Verfahrens eher dazu neigen können, das TKV geringer einzustufen.¹¹⁹ Eine Unterschätzung des Nierenvolumens durch Anwendung der Ellipsoid-Methode wurde auch von Sharma et al. erkannt.¹¹² Eine belgische Studie wiederum zeigte eine schwache Reproduzierbarkeit des durch die Ellipsoid-Gleichung geschätzten TKV und eine limitierte

Übereinstimmung mit den manuell gemessenen Werten.¹²⁰ Irazabal et al. hingegen befanden anhand ihrer Volumina-Kalkulation durch die Ellipsoid-Gleichung von MRT-Untersuchungen weder eine Über- noch Unterschätzung des TKV, wiesen jedoch auf die potenziell höhere Fehlerquote auf individueller Patientenebene im Vergleich zu den volumetrisch erhobenen Daten hin.⁹³ Generell wird die Ellipsoid-Gleichung aufgrund ihrer mangelnden Sensitivität gegenüber der jährlichen Nierenvolumsänderungen als ungeeignet für die Beurteilung der Krankheitsprogression erachtet.¹²¹

Die Zystensegmentierung kann ebenfalls durch verschiedene Methoden stattfinden. Auch hier wird als Nachteil der manuellen Zystensegmentierung der sehr hohe Arbeits- und Zeitaufwand genannt.¹²² Kline et al. beschrieben in ihrer Studie, dass die Anwendung des Goldstandards der Zystensegmentierung bei Nieren mit einer hohen Zystenanzahl teilweise bis zu acht Stunden beanspruchte.¹²³

Semi-automatische Verfahren zur Zystensegmentierung haben sich dadurch bisher gut etablieren können. Ein in vielen Studien verwendeter Ansatz zur Zystensegmentierung ist der des „region-based thresholding“.^{88,106,124,125} Hierbei erfolgt durch Bestimmung einer „Threshold“-Signalintensität, die visuell die Zysten vom Nierenparenchym hervorhebt, die Erstellung einer Signalintensitätskarte, wodurch die Zystensegmentierung ermöglicht wird.¹²⁴ Ein Kritikpunkt dieser Methode ist, dass sie durch intrinsische räumliche Intensitätsschwankungen der MRT-Bilder limitiert wird, was die Genauigkeit der Segmentierung mindert.¹⁰⁶ In unserer Studie wurde ebenfalls ein „Threshold“-Segmentierungsansatz der Zysten verwendet. Um dem oben genannten Problem bestmöglich begegnen zu können, wurden nur MRT-Bildgebungen mit ausreichender Bildqualität und geringer Artefaktlast untersucht. Darüber hinaus erfolgten mehrere „Threshold“-Bestimmungen pro MRT-Untersuchung, um den optimalen Grenzwert zu finden, der das akkurateste Ergebnis bzgl. der Erfassung der Zysten und der Trennung dieser vom Nierenparenchym liefern konnte.

Neuerdings wurden auch automatische Verfahren zur Zystensegmentierung vorgestellt. Gregory et al. entwickelten für Nieren in MRT-Untersuchungen den ersten semantischen 3D-Zystensegmentierungsalgorithmus, indem ein künstliches neuronales Netzwerk darauf trainiert wurde, Zystenränder und -inneres zu erkennen.¹²⁶ Diese Verfahren sind jedoch noch sehr neu und bedürfen anschließender Studien mit größeren Kohorten, um sich weitergehend als Zystensegmentierungsmethode in der Forschung zu etablieren.

Zusammengefasst wurde in der vorliegenden Studie der aktuelle klinische Goldstandard der Segmentierung verwendet und auf diesem die Bestimmung der Zystenfraktion aufgebaut. Der hohe zeitliche Aufwand wird jedoch in der Übertragung in die klinische Praxis einen höheren Automatisierungsgrad erfordern.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Die zeitliche Differenz unserer MRT-Untersuchungen erfolgte in einem Zeitraum von etwa zwölf Monaten, wobei der kürzeste Abstand zwischen der MRT-Bildgebung in Jahr 1 und der MRT-Bildgebung in Jahr 2 bei zehn Monaten und der längste bei 19 Monaten lag. Kistler et al. konnten durch ihre Studie, in der junge ADPKD-Patient:innen mit erhaltener Nierenfunktion mittels manueller Segmentierung von MRT-Schnittbildern untersucht wurden, eine signifikante Zunahme des TKV nach sechs Monaten feststellen.¹⁰⁶ Der zeitliche Rahmen unserer Datenerhebung war somit dementsprechend ausgerichtet, um wesentliche Veränderungen detektieren zu können.

Die Zystenfraktion nahm in unserer longitudinalen Kohorte innerhalb von etwa einem Jahr signifikant um 2 % zu. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die beide über einen längeren Zeitraum hinweg via CT durchgeführt wurden. Sise et al. verzeichneten hierbei einen Anstieg der Zystenfraktion von 1,96 % innerhalb eines Jahres und King et al. einen von 2 %.^{104,127} Beide Kohorten verfügten über sehr kleine Studienpopulationen und die Veränderungen der Zystenfraktion wurde anhand von weniger als zehn Patient:innen bestimmt. In unserer Studie hingegen bestand die longitudinale Kohorte aus 61 Personen und war dadurch um ein Vielfaches größer. Unser Resultat kann mit denen der angeführten Studien als kongruent angesehen werden.

2011 veröffentlichten Cadnapaphornchai et al. ihre Untersuchung über normotensive und hypertensive Kinder mit ADPKD: In der 5-Jahresstudie wurde eine signifikante Zunahme der körperoberflächenadjustierten Zystenfraktion von etwa 4,7 %/Jahr in der Gruppe mit Hypertonie und 1,7 %/Jahr in der Gruppe ohne Hypertonie festgestellt.¹²⁵ Der jährliche prozentuale Anstieg der Zystenfraktion von Kindern, die normale Blutdruckwerte hatten, ist ähnlich dem unsrigen. Eine potenzielle Erklärung für die Zunahme um beinahe 5 % der hypertonen Kinder könnte sein, dass ein Großteil von ihnen höchstwahrscheinlich den Mayo-Klassen 1D und 1E angehörte, die die Hochrisiko-Gruppen für einen schweren Erkrankungsverlauf darstellen. Es existieren hierüber jedoch keine Informationen, da die Mayo-Klassifikation erst einige Jahre später entwickelt wurde. Unsere longitudinale Kohorte bestand zu 38 % aus Studienteilnehmer:innen, die sich in der Mayo-Klasse 1C befanden und somit ein mittleres Risiko für einen jährlichen eGFR-Verlust aufwiesen. Die restlichen 62 %

verteilten sich zu 36 % auf die Klassen 1D–E und zu 26 % auf die Klasse 1B. Möglicherweise wären unsere Ergebnisse des jährlichen Anstiegs der Zystenfraktion ident mit den 5 % von Cadnapaphornchai, hätten wir diesbezüglich eine Subgruppenanalyse der Mayo-Klassen 1D und 1E durchgeführt. Zur genaueren Beurteilung dieser Annahme müssten spezifische Untersuchungen der einzelnen Mayo-Klassen unserer longitudinalen Kohorte erfolgen.

Da Cadnapaphornchai et al. in ihrer Publikation berichteten, dass die Zystenfraktion der normotensiven Kinder jedes Jahr im Mittel um fast 2 % ansteige, würde dies auf ein lineares Wachstumsverhalten der Zystenfraktion schließen. Der Beobachtungszeitraum ihrer Kohorte erstreckte sich auf fünf Jahre, in dem jährlich MRT-Untersuchungen durchgeführt wurden.¹²⁵

King et al., die ebenfalls einen durchschnittlichen jährlichen Anstieg der Zystenfraktion von 2 % beschrieben, führten hingegen ihre Analyse anhand von drei initialen Untersuchungen im Abstand von je einer Woche und einer acht Jahre später erfolgten Follow-up-Untersuchung durch.¹²⁷ In Sises Studie wiederum fanden zwei aufeinander folgende CT-Untersuchungen im Abstand von mindestens drei Jahren statt.¹⁰⁴

Wir können anhand unserer Studie keine genauere Aussage über das Wachstumsverhalten der Zystenfraktion treffen, da die von uns betrachtete longitudinale Kohorte lediglich zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten, die etwa ein Jahr auseinanderlagen, analysiert wurde. Dadurch war es uns nicht möglich den Wachstumsprozess der Zystenfraktion zu beobachten. Die Überprüfung des Wachstumsverhaltens unserer Zystenfraktion würde somit mehrere Datenerhebungen dieser über einen längeren Zeitraum als zwölf Monate benötigen.

Hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen der Zystenfraktion und dem htTKV wurde stets eine stark positive Korrelation ($\rho = 0,806$ bis $0,881$) gemäß Cohens Richtlinien¹²⁸ festgestellt. Siedek et al. beschrieben in ihrer Studie eine mittelstarke Beziehung ($r = 0,48$, $p < 0,001$) zwischen den beiden Werten.¹⁰² Unser Ergebnis stimmt mit denen von Riyahi et al. überein, die ebenfalls einen starken Zusammenhang zwischen der Zystenfraktion und dem htTKV ($r = 0,78$, $p < 0,05$) aufzeigen konnten.¹²⁹ Sowohl die Zystenfraktion als auch das htTKV werden anhand des TKV errechnet und die Zystenzahl ist neben dem Zystenvolumen der Hauptfaktor in der Vergrößerung der Nieren, woraus sich die starke Korrelation ableiten ließe. In den Abbildungen 24–26 wird außerdem ersichtlich, dass sich zwischen der Zystenfraktion und dem htTKV ein exponentieller Zusammenhang vermuten lässt. Somit verfügen größere Nieren über einen höheren Anteil an zystisch verändertem Gewebe und das gesunde Parenchym wird mit fortschreitender Größenzunahme zunehmend reduziert.

In der CRISP-Kohorte wurde in einem Follow-up-Untersuchungszeitraum von drei Jahren ein exponentieller Anstieg sowohl des TKV als auch des TCV festgestellt.⁸⁸ Bae et al. beobachteten in ihrer Studie, dass das größenadjustierte TCV sowie die größenadjustierte Gesamtzystenanzahl exponentiell steigen und sich ihre Werte in einem Zeitraum von

14,23 Jahren mehr als verdoppelten.¹²⁴ Mathematische Analysen der CRISP, die die zeitabhängige Veränderung des TKV durch Zysteninitiationsrate, Gesamtzystenanzahl und Wachstumsrate untersuchten, lassen darauf schließen, dass sich das TKV durch multiple expandierende Zysten in einem exponentiellen Muster vergrößert.¹³⁰

Des Weiteren beschrieb Grantham, dass die Expansion einzelner Zysten einen gleichzeitigen TKV-Anstieg hervorruft und die Wachstumsraten von den einzelnen Zysten in einem exponentiellen Anstieg des Gesamtnierenwachstums gipfeln. Um dieses exponentielle Wachstum der Niere zu bewirken, müssten die individuellen Zysten in einer konstanten Rate wachsen, die sich auch komplett von der der benachbarten Zysten unterscheiden kann. Somit steigt das TKV mit einer Rate, die von der Zystenanzahl und den kombinierten Wachstumsraten einzelner Zysten bestimmt wird.¹³¹

Die ADPKD ist eine chronisch progrediente Erkrankung, weswegen die Abnahme der Nierenfunktion und der Anstieg des TKV eng mit dem Alter assoziiert sind. Harris et al. zeigten in ihrer Studie, dass sowohl bei einer PKD1- als auch bei einer PKD2-Mutation die Anzahl der Zysten mit dem Lebensalter der Patient:innen korrelierte.¹³² In unserer Studie stellten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zystenfraktion ($\rho = 0,499$ bis $0,534$) bzw. dem htTKV ($\rho = 0,392$ bis $0,445$) und dem Alter fest, wobei ersteres eine leicht stärkere Beziehung mit diesem aufwies. Ein höheres Lebensalter geht also mit einer Zunahme der Zystenfraktion einher. Je älter ein ADPKD-Betroffener ist, desto größer wird seine Zystenfraktion sein und umso weniger gesundes Nierenparenchym wird er besitzen.

Eine ADPKD durch PKD1-Mutation weist bekanntermaßen mehr Nierenzysten auf als die einer PKD2-Mutation. In Harris' Studie unterschieden sich die beiden Mutationsarten nicht hinsichtlich ihrer Zystenwachstumsraten, die Ergebnisse legten jedoch nahe, dass die höhere Zystenanzahl der PKD1-Mutation vermutlich einer früheren Zystenentwicklung zugrunde liegt.¹³² Eine Beurteilung des Einflusses der PKD-Mutation auf den Zeitpunkt der Zysteninitiation und somit der Differenzierung der Zystenfraktionsgröße im Alter je nach betroffenem Gen wäre sicherlich von weiterem Forschungsinteresse und könnte Bestandteil zukünftiger Studien über die Zystenfraktion bei ADPKD sein.

Ein anderer bekannter Prognosefaktor der ADPKD ist das Geschlecht, wobei Männer für einen schweren Krankheitsverlauf prädisponiert sind.³⁸ Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Nieren- bzw. der Zystenexpansionsrate von ADPKD-Patient:innen wurde vor einigen Jahren von Harris beschrieben, der bei Männern zwar eine höhere Zystenexpansionsrate nachweisen konnte, jedoch in besagter Studie keine signifikante Beziehung zwischen der Zystenanzahl und dem Zystenvolumen seiner initialen Untersuchung und dem Geschlecht der Studienteilnehmer:innen fand.¹³² In der mehrere Jahre später

erfolgten Follow-up-Untersuchung wurde ebenfalls keine signifikante Beziehung zwischen dem Geschlecht und den beiden Variablen festgestellt, Frauen zeigten jedoch auch hier geringere Raten in der Veränderung des größenadjustierten TCV und der größenadjustierten Gesamtzystenanzahl als Männer, was erneut darauf hindeutet, dass ADPKD bei Männern schwerer verläuft als bei Frauen.¹²⁴

Hier sei der Vollständigkeit halber auch die Studie von Yin et al. zu erwähnen, die spezifisch die Vena cava inferior-Kompression bei ADPKD untersuchten. Durch multivariate Analysen zeigten sie, dass größere renale Zystenfraktionen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Kompression der Vena cava inferior durch Nierenzysten assoziiert werden, wobei Männer diesbezüglich eine höhere Prävalenz aufwiesen als Frauen, obwohl für beide Geschlechter eine ähnliche Zystenfraktion bemessen wurde.¹³³

In unserer Studie konnten wir keinen Zusammenhang zwischen der Zystenfraktion und dem Geschlecht der Studienteilnehmer:innen nachweisen. Im Kontrast dazu herrschte aber eine signifikante Beziehung zwischen dem htTKV und dem Geschlecht vor ($\eta = 0,266$ bis $0,284$). Erklären ließe sich das durchaus mit dem hohen Anteil von Patient:innen mit erhaltener Nierenfunktion in unserer Kohorte und der begrenzten Anzahl an Studienteilnehmer:innen sowie der fehlenden Analyse der Zystenfraktionswachstumsrate über die Zeit hinweg.

Die Beziehung zwischen der Nierenfunktion und der Zystenfraktion ($\rho = -0,547$ bis $-0,605$) bzw. dem htTKV ($\rho = -0,524$ bis $-0,586$) fiel für beide Variablen stark aus, wobei für die Zystenfraktion in der Kohorte in Jahr 1 und in der longitudinalen Kohorte in Jahr 1 eine leicht höhere Korrelationstärke mit der eGFR erbracht wurde als für das htTKV.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der eGFR und der Zystenfraktion wurde auch in anderen Studien nachgewiesen.^{129,134} Chapman konnte in ihrer Untersuchung einen höheren Korrelationskoeffizienten zwischen der eGFR und der Zystenfraktion nachweisen als zwischen der Nierenfunktion und dem TKV ($r = -0,44$ vs. $r = -0,39$).¹³⁴ In Riyahis Ergebnissen erbrachte die Zystenfraktion einen ebenfalls einen leicht höheren Korrelationskoeffizienten mit der eGFR als das htTKV ($r = -0,64$ vs. $r = -0,53$); es sei dennoch zu bemerken, dass bei Riyahi nicht die Korrelation zwischen den Variablen, die zum selben Zeitpunkt erhoben wurden, sondern zwischen der Zystenfraktion bzw. dem htTKV der Erstuntersuchung und einem später erhobenen Wert der Nierenfunktion untersucht wurde.¹²⁹

Die Korrelationen unserer Studie erfolgten primär anhand eines nichtparametrischen Verfahrens, da das htTKV und die eGFR gemäß dem Kolmogorov-Smirnov-Test nicht normalverteilt waren. Die dadurch angewandte Spearman-Korrelation basiert auf der Bildung einer Rangordnung. Sie erfordert mindestens ordinalskalierte Variablen und durch sie werden statistische Merkmalszusammenhänge für nach Rängen geordneter Variablen erstellt.

Die Korrelationsanalyse nach Spearman stellt somit monotone Zusammenhänge dar, wohingegen nach Pearson lineare Zusammenhänge untersucht werden. Die Verwendung der Rangordnungskorrelation ist auch für höhere Skalenniveaus möglich und in der wissenschaftlichen Praxis wird sie häufig bei fehlender Normalverteilung der einzelnen Merkmale verwendet.

Aufgrund des graphischen Zusammenhanges der beiden Variablen mit der Nierenfunktion wurde zusätzlich zur Spearman-Rangkorrelation noch die Produkt-Moment-Korrelation nach Bravais/Pearson aufgestellt, welche die Stärke des linearen Zusammenhanges zweier metrischer Variablen überprüft. In dieser Analyse korrelierte die Zystenfraktion in allen Untersuchungen leicht stärker mit der Nierenfunktion als das htTKV. Die Interpretation des Korrelationskoeffizienten r ist bei nicht-normalverteilten Variablen erlaubt, doch die Verwendung der Signifikanz umstritten. Es existieren Quellen, welche die Ansicht vertreten, dass keine bivariate Normalverteilung als Voraussetzung für die Korrelation nach Pearson erforderlich ist, da der Signifikanztest für Korrelationen ausgesprochen robust gegenüber Verletzungen der Normalverteilungsannahme sei.^{103,135}

Daran orientiert, könnte die Signifikanz des Korrelationskoeffizienten nach Pearson von der Zystenfraktion und von dem htTKV in allen Untersuchungen interpretiert werden ($p < 0,001$), und es würde in Bezug auf den linearen Zusammenhang der Variablen dadurch der Zystenfraktion eine leicht stärkere Beziehung mit der eGFR beigemessen.

Der Zusammenhang zwischen der delta-eGFR und der Zystenfraktion bzw. des htTKV wurde ebenfalls sowohl nach Spearman als auch nach Bravais/Pearson untersucht, da sich graphisch eine dezent lineare Beziehung zeigte. Je nach Korrelationsart ergab sich ein unterschiedliches Ergebnis. In der Rangkorrelation nach Spearman war lediglich das htTKV signifikant, in der Produkt-Moment-Korrelation nach Bravais/Pearson hingegen ausschließlich die Zystenfraktion. Die Analyse erfolgte nur anhand der longitudinalen Kohorte, die aus 61 Patient:innen bestand, und deren delta-eGFR durch zwei verschiedene eGFR-Werte erhoben wurde. Allerdings unterliegt das Serumkreatinin, und somit auch die eGFR, täglichen Schwankungen, wodurch sich teils auch positive Werte für die delta-eGFR ergaben. In der kürzlich veröffentlichten Konsensus-Stellungnahme der „European Renal Association Working Group on Inherited Kidney Disorders“, des „European Rare Kidney Disease Reference Network“ und der „Polycystic Kidney Disease International“ werden für eine sicherere Beurteilung des eGFR-Verlusts mindestens fünf Laboruntersuchungen des Serumkreatinins in einem Zeitraum von ≥ 4 Jahren empfohlen.⁹⁴

In Anbetracht der letztlich nicht sicher einzuordnenden Ergebnisse der Korrelationen war insbesondere eine lineare Regressionsanalyse wichtig. In unserer Studie wiesen wir anhand der univariaten linearen Regressionsanalyse sowohl für die Zystenfraktion als auch für das htTKV einen signifikanten Einfluss auf das Kriterium Nierenfunktion nach.

Die Regressionskoeffizienten der Zystenfraktion ($B = -0,860$ bis $-0,969$; $\beta = -0,556$ bis $-0,611$) waren hierbei stärker ausgeprägt als die des htTKV ($B = -0,024$ bis $-0,027$; $\beta = -0,489$ bis $-0,524$), wobei dieses in ml/m bemessen ist und die Zystenfraktion in einer Prozentzahl. Dies sind zwei sehr unterschiedliche Einheiten, und daher ist es nicht allzu verwunderlich, wieso der nichtstandardisierte Regressionskoeffizient B des htTKV geringer war. Deswegen müssen die Beta-Koeffizienten zur genaueren Interpretation herangezogen werden, die bei der Zystenfraktion höher waren als beim htTKV und ihr dadurch eine leicht stärkere Beziehung zuschreiben konnten. In all den soeben genannten Modellen der univariaten Regression beeinflussten separat betrachtet sowohl die Zystenfraktion als auch das htTKV signifikant die Nierenfunktion.

Als die beiden Variablen im weiteren Verlauf zusammen in einer multiplen linearen Regressionsanalyse untersucht wurden, erwies sich die Zystenfraktion stets als eine signifikante unabhängige Einflussgröße der Nierenfunktion ($B = -0,654$ bis $-0,838$; $\beta = -0,396$ bis $-0,528$; $p < 0,001$), wohingegen sich für das htTKV keine signifikanten Werte ergaben. Da die Zystenfraktion allerdings sehr stark mit dem htTKV zusammenhing, musste das Problem von Multikollinearität in Betracht gezogen werden.

Zur Überprüfung wurde eine Kollinearitätsdiagnose durchgeführt, in der zwar anhand der Varianzinflationsfaktoren und Toleranzwerte keine Kollinearität ersichtlich wurde, doch war der in diesem Rahmen zusätzlich erhobene Korrelationskoeffizient nach Pearson der Zystenfraktion und des htTKV stark ausgeprägt, sodass die Gefahr der intensiven Beziehung zwischen den beiden Variablen und einer potenziell daraus entstehenden Auswirkung auf das Ergebnis nicht unbeachtet bleiben darf.

Riyahi et al. erzielten in ihrer Studie durch Regressionsanalysen dasselbe Resultat, in dem der Zystenfraktion eine Prädiktorfunktion zugeordnet werden konnte.¹²⁹ Im Gegensatz hierzu identifizierten wir das htTKV lediglich in den univariaten, jedoch nicht in den multiplen Regressionsanalysen als unabhängigen Prädiktor. Ein Vergleich der Regressionskoeffizienten B und Beta-Koeffizienten besagter Studie, um zu determinieren, welche der beiden Variablen eine stärkere Wirkung auf die eGFR besaß, war leider nicht einsehbar, dafür wurde jedoch in Riyahis Publikation das partielle R^2 jeder Variable berichtet, das den Prozentsatz der Varianz angibt, die in der zukünftigen eGFR ausschließlich durch diese Variable erklärt wird: Für die Zystenfraktion ergab sich ein Wert von 0,09 ($p < 0,001$ und interaction $p < 0,001$) und für das htTKV 0,04 ($p = 0,003$ und interaction $p = 0,039$). Außerdem zeigte sich die Zystenfraktion in

Riyahis Untersuchung anhand des Akaike-Information-Criterion leicht geringer als das htTKV.¹²⁹

Ein Unterschied zu Riyahis Veröffentlichung ist, dass diese darauf basierte, die Zystenfraktion- und htTKV-Werte der Erstuntersuchung mit der Nierenfunktion eines späteren aktuellen Zeitpunktes in Beziehung zu setzen. Durchschnittlich wies die Studienpopulation einen Follow-up-Untersuchungszeitraum von etwa fünf Jahren auf.¹²⁹

Demgegenüber fand bei uns nur eine Folgeuntersuchung nach etwa zwölf Monaten statt. Um endgültig zu beweisen, dass durch eine einmalige Untersuchung der Zystenfraktion eine Vorhersage über die zukünftige GFR der Patient:innen möglich wäre, ist ein längerer Beobachtungszeitraum der Studienpopulation mit mehreren Datenerhebungen als in unserer Studie notwendig. Nichtsdestotrotz liefern die Ergebnisse insbesondere der multiplen linearen Regression klare Hinweise auf einen Zusatznutzen der Zystenfraktion über das htTKV hinaus, welcher in Zukunft in die klinische Praxis überführt werden sollte.

Die Analysen der Subgruppen mit starker Varianz des TKV bei ähnlicher Zystenfraktion und umgekehrt, Tabelle 10–11 und 19, wiesen ebenfalls auf eine zumindest leicht höhere Trennschärfe der Zystenfraktion gegenüber dem htTKV hinsichtlich der Schwere der Erkrankung hin.

In der Subgruppe an Studienteilnehmer:innen mit einem ähnlichen htTKV und einem großen Bereich der Zystenfraktion hatte die Person mit der niedrigsten eGFR und der höchsten Zystenfraktion der ausgewählten Patient:innen ein eher geringes htTKV. Im Gegensatz zu ihr erbrachte der Patient dieser Subgruppe mit dem größten Wert an htTKV eine normale Nierenfunktion. Innerhalb der Subgruppe an Patient:innen mit einer ähnlichen Zystenfraktion und einem großen Bereich des htTKV fanden sich zwei Personen, die mit der niedrigst gemessenen eGFR eine hohe Zystenfraktion aufwiesen. Gegenübergestellt unterschieden sie sich stark in ihren htTKVs. Die Zystenfraktion wurde jedoch bei beiden Patient:innen als hoch eingestuft, sodass man hieraus schlussfolgern könnte, dass diese hinsichtlich der Nierenfunktion eine über das htTKV hinausgehende Informationsquelle ist.

In Hinsicht auf die Quartile von Patient:innen < 40 Jahren der Kohorte in Jahr 1 ordnete die Zystenfraktion zwei Personen mit intakter Nierenfunktion mehr dem 1. Quartil zu als das htTKV und dem 3. und 4. Quartil eine Person weniger. Von den Studienteilnehmer:innen dieser Subgruppe, die eine reduzierter eGFR aufwiesen, ergab sich zugunsten der Zystenfraktion eine Differenz von einer Person sowohl in den oberen als auch den unteren Quartilen.

Die Untersuchungen der Subgruppen zeigen somit, dass bei Patient:innen, deren htTKV und eGFR eine gegensätzliche Erkrankungsschwere vermuten lassen, die Zystenfraktion einen Mehrwert liefern könnte, der es ermöglicht, Betroffene mit einem hohen Risiko für einen Nierenfunktionsverlust klarer zu selektieren. Die eben angeführten Analysen basierten

allerdings auf einer reinen Deskription von Gemeinsamkeiten und Auffälligkeiten kleiner Subgruppen von jeweils 14, 13 bzw. 34 Patient:innen und einer darauf fußenden Interpretation. Das ist bei der Gewichtung dieser zu beachten.

5.3 Limitationen der Studie

Die verwendete Software „IntelliSpace Discovery 2.0“ befand sich zum Zeitpunkt der Abmessungen im Entwicklungsprozess. Aufgrund technischer Probleme stieg die Bearbeitungsdauer einer MRT-Bildgebung auf mindestens 2–2,5 Stunden an, sodass sich die Arbeit mit „IntelliSpace Discovery 2.0“ trotz semi-automatischer Messmethode als sehr zeitaufwendig erwies und sie zusätzlich einen hohen Arbeitsaufwand durch manuelle Segmentierung erforderte. Nach dem Software-Update konnte die mittlere Bearbeitungsdauer zur TKV-Bestimmung einer MRT-Untersuchung zwar auf 1,5 Stunden reduziert werden, sie lag damit jedoch nach wie vor weit über den bisher berichteten durchschnittlichen Zeitangaben verschiedener anderer semi-automatischer Analysesoftware, was im klinischen Alltag eine große Limitation darstellen würde.

Außerdem war eine manuelle Korrektur der ZVs durch die Nutzung der „Threshold“-Methode nicht möglich, sodass sich die Segmentierung der ZVs von den NVs bei ausgeprägter Artefaktüberlagerung sowie beim Vorliegen von hypointensen Zysten als eingeschränkt herausstellte. Daraus resultierte die Gefahr einer Über- bzw. Unterschätzung. Insgesamt wurden in die Auswertung nur Patient:innen mit ausreichender Bildqualität eingeschlossen, um diesem Problem entsprechend zu begegnen. In Tabelle 8 der Zystenfraktion-Kennwerte wird bspw. ersichtlich, dass das Maximum der longitudinalen Kohorte in Jahr 1 höher war als in Jahr 2. Das könnte darauf basieren, dass im Folgejahr durch die verwendete ZV-Segmentierungsart dieses nicht genau bestimmt werden konnte, entweder durch die genannten Artefaktüberlagerungen oder durch die Entwicklung von einer normalen zu einer hämorrhagischen Zyste. Eine weitere plausible Erklärung wäre allerdings auch, dass innerhalb der Zeitspanne von der Untersuchung in Jahr 1 zu Jahr 2 eine Zystenruptur stattgefunden hat. Fortschreitende Aktualisierungsprozesse der Software „IntelliSpace Discovery“ würden die durchschnittliche Bearbeitungsdauer weitergehend optimieren und die ZV-Segmentierung verfeinern.

Eine andere Einschränkung der TKV- und TCV-Erhebung war, dass bei sehr stark ausgeprägter Erkrankung neben der intensiven Ausbildung von Nierenzysten auch multiple Leberzysten auftreten, was die Differenzierung der Organe erschwert. Hierfür besteht die

Notwendigkeit eines geschulten Trainings und Zugriff auf Ansprechpartner mit radiologischer Erfahrung in der MRT-Schnittbildinterpretation, welche im Rahmen dieser Arbeit gegeben war. Limitationen hinsichtlich der Studienpopulation lagen darin, dass ein großer Anteil der Patient:innen dem CKD-Stadium G1 zugeordnet werden konnte. Bei jungen Menschen im CKD-Stadium G1 ist die Nierenfunktion weniger geeignet, um die Schwere der Erkrankung, den Progress und die Prognose zu beurteilen.¹³⁶ Patient:innen dieses Stadiums verfügen nämlich über eine gute Nierenfunktion, da bei ihnen noch keine funktionellen Veränderungen eingetreten sind, wodurch die Ergebnisse der Studie verwässert werden können. Daher wird das Potenzial der Zystenfraktion hinsichtlich Abschätzung der Erkrankungsschwere in unserer Studie vermutlich deutlich unterschätzt.

Zudem besteht mit zunehmendem Alter die Gefahr, dass der Nierenfunktionsverlust nicht primär durch die ADPKD bedingt, sondern vielmehr Folge anderer Komorbiditäten ist. Außerdem ist eine Abnahme der Nierenfunktion auch im Rahmen physiologischer Alterung zu erwarten. Für die Einschätzung der Schwere der Erkrankung bei ADPKD ist eine Betrachtung der Nierenfunktion als auch des NV in Bezug auf das Alter sehr wichtig.

Als Anschauungsbeispiel hierfür stelle man sich vier ADPKD-Patient:innen vor, beginnend mit einem jungen Mann, der eine stark reduzierte Nierenfunktion hätte und abgesehen von der ADPKD keine Krankheiten aufwiese. Diesem gegenübergestellt wäre ein 70-jähriger Patient, der zusätzlich zur ADPKD unter diversen anderen Erkrankungen leiden würde und aufgrund dessen unterschiedliche Medikamente einnähme, die auch eine Auswirkung auf die Nierenfunktion hätten. Beide Patienten erbrächten nun dieselbe eGFR. Obwohl die Erkrankung des jungen Patienten schwerer verlief als die des älteren, wären die beiden Männer dennoch demselben CKD-Stadium zugeteilt.

Im Kontrast hierzu stünde nun eine Frau von 22 Jahren mit einer leichten chronischen Nierenerkrankung. Da die raschere Abnahme der Nierenfunktion bei ADPKD gewöhnlich erst ab der fünften Lebensdekade einsetzt, wüsste man insofern noch nicht, wie sich ihr Krankheitsverlauf zukünftig verhielte. Die bereits reduzierte eGFR gäbe jedoch Grund zur Annahme, dass diese in den nächsten Jahren weitergehend stark sinken könnte, da sie bereits anhand ihrer eGFR unter der alterstypischen Norm läge. Schlussendlich wäre da noch eine Dame von 74 Jahren, die die gleichen eGFR-Werte besäße. Da sie sich nun aber bereits im höheren Alter befände, wäre ein drastisches Abfallen der Nierenfunktion sehr unwahrscheinlich und sie könnte im Grunde getrost in ein niedrigeres CKD-Stadium eingestuft werden als die junge Frau, da sie für ihre Altersgruppe verhältnismäßig gute Nierenwerte hätte. Die Unterteilung in Folge der ADPKD, Konsequenz von Komorbiditäten oder „natürliches Altern“ erweist sich somit gelegentlich als schwierig.^{40,137} Die hier durchgeführte Studie orientierte sich an der aktuell empfohlenen CKD-Stadieneinteilung.⁴⁰ Eine Analyse der CKD-

Stadien mit altersadaptierten GFR-Grenzwerten wäre sicherlich generell von Interesse. Andersherum sind Biomarker wie die Zystenfraktion von großer Wichtigkeit, um insbesondere bei älteren Patient:innen Folgen der ADPKD von Komorbiditäten zu trennen. Bei hoher Zystenfraktion hat im Regelfall die ADPKD einen maßgeblichen Beitrag geleistet, bei niedriger Zystenfraktion mögen andere Entitäten im Vordergrund stehen.

Eine weitere Limitation dieser Studie war, dass die Daten an lediglich zwei unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben und analysiert wurden. Auch wenn die Zystenfraktion als unabhängiger Prädiktor der Nierenfunktion in den uni- und multiplen linearen Regressionsanalysen identifiziert werden konnte, sind dennoch weitere Untersuchungen notwendig, um eine explizite Aussage über ihre Prädiktorfunktion auf die zukünftige eGFR treffen zu können.

Hierfür müssten der Untersuchungszeitraum expandiert, um einen größeren prospektiven Datensatz zu sammeln, und weitere Analysen durchgeführt werden, die nicht nur die Beziehung zwischen ihr und der aktuellen eGFR untersuchen, sodass ihr Prognosepotenzial akkurater eingeschätzt werden kann. Insofern wird die ohnehin erfolgende weitere prospektive Beobachtung der Kohorte im Rahmen des AD(H)PKD-Studienregisters von großem Interesse sein.

5.4 Schlussfolgerung

Zusammengefasst zeigt die durchgeführte Studie, dass die Zystenfraktion einen Wert darstellt, der sich als Biomarker für die Erkrankungsschwere bei ADPKD eignet. Sie scheint eine stärkere Aussagekraft bezüglich der Nierenfunktion zu bieten als das htTKV und übt eine signifikante unabhängige Prädiktorfunktion auf diese aus. Aufgrund der Populationsgröße von 98 Patient:innen in Jahr 1 bzw. 65 Patient:innen in Jahr 2 und der longitudinalen Kohorte, die 61 Teilnehmer:innen mit zwei Untersuchungen im Abstand von etwa zwölf Monaten umfasste, werden weitere Studien mit größeren Kohorten und über einen längeren Zeitraum hinweg empfohlen, um mehr Ergebnisse zu sammeln und eine noch genauere Aussage über die Zystenfraktion als Biomarker zur Risikoprädiktion bei ADPKD zu ermöglichen. Diese werden Grundlage einer Übertragung der Ergebnisse in die klinische Praxis sein, wo neue Biomarker zur Prognosestellung und Therapiesteuerung dringend benötigt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis* 2016; **67**(5): 792-810.
2. Lanktree MB, Haghighi A, Guiard E, et al. Prevalence Estimates of Polycystic Kidney and Liver Disease by Population Sequencing. *J Am Soc Nephrol* 2018; **29**(10): 2593-600.
3. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**(1): 148-57.
4. Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival--an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014; **29** Suppl 4: iv15-25.
5. Torra R, Badenas C, Darnell A, et al. Linkage, clinical features, and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease types 1 and 2. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**(10): 2142-51.
6. Neumann HP, Jilg C, Bacher J, et al. Epidemiology of autosomal-dominant polycystic kidney disease: an in-depth clinical study for south-western Germany. *Nephrol Dial Transplant* 2013; **28**(6): 1472-87.
7. 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.
8. McGovern AP, Jones S, van Vlymen J, Saggar AK, Sandford R, de Lusignan S. Identification of people with autosomal dominant polycystic kidney disease using routine data: a cross sectional study. *BMC Nephrol* 2014; **15**: 182.
9. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008; **359**(14): 1477-85.
10. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell* 1994; **78**(4): 725.
11. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996; **272**(5266): 1339-42.
12. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB, et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**(7): 2143-60.

13. Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC. Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. *J Am Soc Nephrol* 2018; **29**(1): 13-23.
14. Heyer CM, Sundsbak JL, Abebe KZ, et al. Predicted Mutation Strength of Nontruncating PKD1 Mutations Aids Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; **27**(9): 2872-84.
15. Torres VE, Harris PC. Mechanisms of Disease: autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; **2**(1): 40-55; quiz
16. Hughes J, Ward CJ, Peral B, et al. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 1995; **10**(2): 151-60.
17. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. The International Polycystic Kidney Disease Consortium. *Cell* 1995; **81**(2): 289-98.
18. Gonzalez-Perrett S, Kim K, Ibarra C, et al. Polycystin-2, the protein mutated in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), is a Ca²⁺-permeable nonselective cation channel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; **98**(3): 1182-7.
19. Vassilev PM, Guo L, Chen XZ, et al. Polycystin-2 is a novel cation channel implicated in defective intracellular Ca(2+) homeostasis in polycystic kidney disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; **282**(1): 341-50.
20. Yoder BK, Hou X, Guay-Woodford LM. The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris, and cystin, are co-localized in renal cilia. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**(10): 2508-16.
21. Ha K, Nobuhara M, Wang Q, et al. The heteromeric PC-1/PC-2 polycystin complex is activated by the PC-1 N-terminus. *Elife* 2020; **9**.
22. Schwartz EA, Leonard ML, Bizios R, Bowser SS. Analysis and modeling of the primary cilium bending response to fluid shear. *Am J Physiol* 1997; **272**(1 Pt 2): F132-8.
23. Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 2003; **33**(2): 129-37.
24. Praetorius HA, Spring KR. Bending the MDCK cell primary cilium increases intracellular calcium. *J Membr Biol* 2001; **184**(1): 71-9.
25. Yamaguchi T, Nagao S, Kasahara M, Takahashi H, Grantham JJ. Renal accumulation and excretion of cyclic adenosine monophosphate in a murine model of slowly progressive polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1997; **30**(5): 703-9.

26. Yamaguchi T, Nagao S, Wallace DP, et al. Cyclic AMP activates B-Raf and ERK in cyst epithelial cells from autosomal-dominant polycystic kidneys. *Kidney Int* 2003; **63**(6): 1983-94.
27. Hateboer N, v Dijk MA, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1-PKD2 Study Group. *Lancet* 1999; **353**(9147): 103-7.
28. Cornec-Le Gall E, Audrezet MP, Chen JM, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; **24**(6): 1006-13.
29. Hwang YH, Conklin J, Chan W, et al. Refining Genotype-Phenotype Correlation in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; **27**(6): 1861-8.
30. 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.
31. 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.
32. Lemoine H, Raud L, Foulquier F, et al. Monoallelic pathogenic ALG5 variants cause atypical polycystic kidney disease and interstitial fibrosis. *Am J Hum Genet* 2022; **109**(8): 1484-99.
33. Besse W, Chang AR, Luo JZ, et al. ALG9 Mutation Carriers Develop Kidney and Liver Cysts. *J Am Soc Nephrol* 2019; **30**(11): 2091-102.
34. Senum SR, Li YSM, Benson KA, et al. Monoallelic IFT140 pathogenic variants are an important cause of the autosomal dominant polycystic kidney-spectrum phenotype. *Am J Hum Genet* 2022; **109**(1): 136-56.
35. Reed B, McFann K, Kimberling WJ, et al. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am J Kidney Dis* 2008; **52**(6): 1042-50.
36. Iliuta IA, Kalatharan V, Wang K, et al. Polycystic Kidney Disease without an Apparent Family History. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**(9): 2768-76.
37. Franz KA, Reubi FC. Rate of functional deterioration in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1983; **23**(3): 526-9.
38. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992; **41**(5): 1311-9.

39. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990; **323**(16): 1085-90.
40. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; **158**(11): 825-30.
41. Mendelssohn DC, Mujais SK, Soroka SD, et al. A prospective evaluation of renal replacement therapy modality eligibility. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24**(2): 555-61.
42. Ecker T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**(1): 194-200.
43. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990; **323**(16): 1091-6.
44. Gabow PA, Duley I, Johnson AM. Clinical profiles of gross hematuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1992; **20**(2): 140-3.
45. Delaney VB, Adler S, Bruns FJ, Licinia M, Segel DP, Fraley DS. Autosomal dominant polycystic kidney disease: presentation, complications, and prognosis. *Am J Kidney Dis* 1985; **5**(2): 104-11.
46. Torres VE, Erickson SB, Smith LH, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. The association of nephrolithiasis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1988; **11**(4): 318-25.
47. Bajwa ZH, Sial KA, Malik AB, Steinman TI. Pain patterns in patients with polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2004; **66**(4): 1561-9.
48. Mosetti MA, Leonardou P, Motohara T, Kanematsu M, Armao D, Semelka RC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: MR imaging evaluation using current techniques. *J Magn Reson Imaging* 2003; **18**(2): 210-5.
49. Sallee M, Rafat C, Zahar JR, et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**(7): 1183-9.
50. Hogan MC, Abebe K, Torres VE, et al. Liver involvement in early autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; **13**(1): 155-64 e6.
51. 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.

52. Kim JA, Blumenfeld JD, Chhabra S, et al. Pancreatic Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Prevalence and Association with PKD2 Gene Mutations. *Radiology* 2016; **280**(3): 762-70.

53. McNicholas BA, Kotaro Y, Martin W, et al. Pancreatic Cysts and Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Pancreas* 2019; **48**(5): 698-705.

54. Belet U, Danaci M, Sarikaya S, et al. Prevalence of epididymal, seminal vesicle, prostate, and testicular cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Urology* 2002; **60**(1): 138-41.

55. Zhang W, Stephens CJ, Blumenfeld JD, et al. Relationship of Seminal Megavesicles, Prostate Median Cysts, and Genotype in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Magn Reson Imaging* 2019; **49**(3): 894-903.

56. Niemczyk M, Gradzik M, Niemczyk S, Bujko M, Golebiowski M, Paczek L. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; **34**(8): 1556-9.

57. Shigemori K, Higashihara E, Itoh M, et al. PKD1-Associated Arachnoid Cysts in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; **30**(9): 105943.

58. Schievink WI, Huston J, 3rd, Torres VE, Marsh WR. Intracranial cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Neurosurg* 1995; **83**(6): 1004-7.

59. Duarte-Chavez R, Stoltzfus J, Yellapu V, et al. Colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: is there really an association? A nationwide analysis. *Int J Colorectal Dis* 2021; **36**(1): 83-91.

60. Morris-Stiff G, Coles G, Moore R, Jurewicz A, Lord R. Abdominal wall hernia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Br J Surg* 1997; **84**(5): 615-7.

61. Xu HW, Yu SQ, Mei CL, Li MH. Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke* 2011; **42**(1): 204-6.

62. Sung PH, Yang YH, Chiang HJ, et al. Risk of aortic aneurysm and dissection in patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease: a nationwide population-based cohort study. *Oncotarget* 2017; **8**(34): 57594-604.

63. Hadimeri H, Lamm C, Nyberg G. Coronary aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; **9**(5): 837-41.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Fick GM, Johnson AM, Hammond WS, Gabow PA. Causes of death in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; **5**(12): 2048-56.
68. Rahman E, Niaz FA, Al-Suwaid A, et al. Analysis of causes of mortality in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; **20**(5): 806-10.
69. Ravine D, Gibson RN, Walker RG, Sheffield LJ, Kincaid-Smith P, Danks DM. Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease 1. *Lancet* 1994; **343**(8901): 824-7.
70. Pei Y, Obaji J, Dupuis A, et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**(1): 205-12.
71. Pei Y, Hwang YH, Conklin J, et al. Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2015; **26**(3): 746-53.
72. Ali H, Al-Mulla F, Hussain N, et al. PKD1 Duplicated regions limit clinical Utility of Whole Exome Sequencing for Genetic Diagnosis of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Sci Rep* 2019; **9**(1): 4141.
73. Tan AY, Michael A, Liu G, et al. Molecular diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease using next-generation sequencing. *J Mol Diagn* 2014; **16**(2): 216-28.
74. Zhao X, Paterson AD, Zahirieh A, He N, Wang K, Pei Y. Molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease: utility and limitations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3**(1): 146-52.

75. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2015; **88**(1): 17-27.
76. Chebib FT, Torres VE. Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; **13**(11): 1765-76.
77. 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.
78. Torres VE, Wilson DM, Burnett JC, Jr., Johnson CM, Offord KP. Effect of inhibition of converting enzyme on renal hemodynamics and sodium management in polycystic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 1991; **66**(10): 1010-7.
79. Torres VE, Abebe KZ, Schrier RW, et al. Dietary salt restriction is beneficial to the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2017; **91**(2): 493-500.
80. Muller RU, Benzing T. Management of autosomal-dominant polycystic kidney disease-state-of-the-art. *Clin Kidney J* 2018; **11**(Suppl 1): i2-i13.
81. 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.
82. 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.
83. Devuyst O, Chapman AB, Shoaf SE, Czerwiec FS, Blais JD. Tolerability of Aquaretic-Related Symptoms Following Tolvaptan for Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Results From TEMPO 3:4. *Kidney Int Rep* 2017; **2**(6): 1132-40.
84. Bais T, Gansevoort RT, Meijer E. Drugs in Clinical Development to Treat Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Drugs* 2022; **82**(10): 1095-115.
85. Schrier RW, Brosnahan G, Cadnapaphornchai MA, et al. Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 2014; **25**(11): 2399-418.
86. 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.
87. Cornec-Le Gall E, Blais JD, Irazabal MV, et al. Can we further enrich autosomal dominant polycystic kidney disease clinical trials for rapidly progressive patients? Application of the PROPKD score in the TEMPO trial. *Nephrol Dial Transplant* 2018; **33**(4): 645-52.

88. Grantham JJ, Torres VE, Chapman AB, et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; **354**(20): 2122-30.
89. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, et al. Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; **11**(5): 803-11.
90. Caroli A, Perico N, Perna A, et al. Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013; **382**(9903): 1485-95.
91. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; **7**(3): 479-86.
92. Yu ASL, Shen C, Landsittel DP, et al. Baseline total kidney volume and the rate of kidney growth are associated with chronic kidney disease progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Kidney Int* 2018; **93**(3): 691-9.
93. 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.
94. Muller RU, Messchendorp AL, Birn H, et al. An update on the use of tolvaptan for ADPKD: Consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders (WGIKD), the European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNet) and Polycystic Kidney Disease International (PKD-International). *Nephrol Dial Transplant* 2021.
95. Yu ASL, Shen C, Landsittel DP, et al. Long-term trajectory of kidney function in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2019; **95**(5): 1253-61.
96. Girardat-Rotar L, Braun J, Puhon MA, Abraham AG, Serra AL. Temporal and geographical external validation study and extension of the Mayo Clinic prediction model to predict eGFR in the younger population of Swiss ADPKD patients. *BMC Nephrol* 2017; **18**(1): 241.
97. Grantham JJ, Mulamalla S, Swenson-Fields KI. Why kidneys fail in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; **7**(10): 556-66.
98. Reif GA, Yamaguchi T, Nivens E, Fujiki H, Pinto CS, Wallace DP. Tolvaptan inhibits ERK-dependent cell proliferation, Ci(-) secretion, and in vitro cyst growth of human ADPKD cells stimulated by vasopressin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; **301**(5): F1005-13.

99. Philips. IntelliSpace Discovery | Philips Healthcare. o.D.
<https://www.usa.philips.com/healthcare/product/HC881015/intellispace-discovery> (accessed 26. November 2021).
100. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; **150**(9): 604-12.
101. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Mayo Classification. o.D.
<https://www.mayo.edu/research/documents/pkd-center-adpkd-classification/doc-20094754> (accessed 11. Juli 2021).
102. 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.
103. Bortz J, Schuster C. Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler: Springer; 2011.
104. Sise C, Kusaka M, Wetzel LH, et al. Volumetric determination of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease by computed tomography. *Kidney Int* 2000; **58**(6): 2492-501.
105. Bae KT, Shi T, Tao C, et al. Expanded Imaging Classification of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2020; **31**(7): 1640-51.
106. Kistler AD, Poster D, Krauer F, et al. Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months. *Kidney Int* 2009; **75**(2): 235-41.
107. O'Neill WC, Robbin ML, Bae KT, et al. Sonographic assessment of the severity and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease: the Consortium of Renal Imaging Studies in Polycystic Kidney Disease (CRISP). *Am J Kidney Dis* 2005; **46**(6): 1058-64.
108. Gaur P, Gedroyc W, Hill P. ADPKD-what the radiologist should know. *Br J Radiol* 2019; **92**(1098): 20190078.
109. Zollner FG, Svarstad E, Munthe-Kaas AZ, Schad LR, Lundervold A, Rorvik J. Assessment of kidney volumes from MRI: acquisition and segmentation techniques. *AJR Am J Roentgenol* 2012; **199**(5): 1060-9.
110. Spithoven EM, van Gastel MD, Messchendorp AL, et al. Estimation of total kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2015; **66**(5): 792-801.

111. Shi B, Akbari P, Pourafkari M, et al. Prognostic Performance of Kidney Volume Measurement for Polycystic Kidney Disease: A Comparative Study of Ellipsoid vs. Manual Segmentation. *Sci Rep* 2019; **9**(1): 10996.
112. Sharma K, Caroli A, Quach LV, et al. Kidney volume measurement methods for clinical studies on autosomal dominant polycystic kidney disease. *PLoS One* 2017; **12**(5): e0178488.
113. Kline TL, Edwards ME, Korfiatis P, Akkus Z, Torres VE, Erickson BJ. Semiautomated Segmentation of Polycystic Kidneys in T2-Weighted MR Images. *AJR Am J Roentgenol* 2016; **207**(3): 605-13.
114. Magistroni R, Corsi C, Marti T, Torra R. A Review of the Imaging Techniques for Measuring Kidney and Cyst Volume in Establishing Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Progression. *Am J Nephrol* 2018; **48**(1): 67-78.
115. Simms RJ, Doshi T, Metherall P, et al. A rapid high-performance semi-automated tool to measure total kidney volume from MRI in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Eur Radiol* 2019; **29**(8): 4188-97.
116. Kline TL, Korfiatis P, Edwards ME, et al. Automatic total kidney volume measurement on follow-up magnetic resonance images to facilitate monitoring of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant* 2016; **31**(2): 241-8.
117. van Gastel MDA, Edwards ME, Torres VE, Erickson BJ, Gansevoort RT, Kline TL. Automatic Measurement of Kidney and Liver Volumes from MR Images of Patients Affected by Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2019; **30**(8): 1514-22.
118. Kim Y, Ge Y, Tao C, et al. Automated Segmentation of Kidneys from MR Images in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; **11**(4): 576-84.
119. Higashihara E, Nutahara K, Okegawa T, et al. Kidney volume estimations with ellipsoid equations by magnetic resonance imaging in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 2015; **129**(4): 253-62.
120. Demoulin N, Nicola V, Michoux N, et al. Limited Performance of Estimated Total Kidney Volume for Follow-up of ADPKD. *Kidney Int Rep* 2021; **6**(11): 2821-9.
121. Edwards ME, Blais JD, Czerwiec FS, Erickson BJ, Torres VE, Kline TL. Standardizing total kidney volume measurements for clinical trials of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Kidney J* 2019; **12**(1): 71-7.

122. Bae K, Park B, Sun H, et al. Segmentation of individual renal cysts from MR images in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; **8**(7): 1089-97.
123. Kline TL, Edwards ME, Fetzer J, et al. Automatic semantic segmentation of kidney cysts in MR images of patients affected by autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Abdom Radiol (NY)* 2021; **46**(3): 1053-61.
124. Bae KT, Zhou W, Shen C, et al. Growth Pattern of Kidney Cyst Number and Volume in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; **14**(6): 823-33.
125. Cadnapaphornchai MA, Masoumi A, Strain JD, McFann K, Schrier RW. Magnetic resonance imaging of kidney and cyst volume in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**(2): 369-76.
126. Gregory AV, Anaam DA, Vercnocke AJ, et al. Semantic Instance Segmentation of Kidney Cysts in MR Images: A Fully Automated 3D Approach Developed Through Active Learning. *J Digit Imaging* 2021; **34**(4): 773-87.
127. King BF, Reed JE, Bergstralh EJ, Sheedy PF, 2nd, Torres VE. Quantification and longitudinal trends of kidney, renal cyst, and renal parenchyma volumes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**(8): 1505-11.
128. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2 ed: Erlbaum; 1988.
129. Riyahi S, Dev H, Blumenfeld JD, et al. Hemorrhagic Cysts and Other MR Biomarkers for Predicting Renal Dysfunction Progression in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Magn Reson Imaging* 2021; **53**(2): 564-76.
130. Grantham JJ, Cook LT, Torres VE, et al. Determinants of renal volume in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2008; **73**(1): 108-16.
131. Grantham JJ, Torres VE. The importance of total kidney volume in evaluating progression of polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2016; **12**(11): 667-77.
132. Harris PC, Bae KT, Rossetti S, et al. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**(11): 3013-9.
133. Yin X, Blumenfeld JD, Riyahi S, et al. Prevalence of Inferior Vena Cava Compression in ADPKD. *Kidney Int Rep* 2021; **6**(1): 168-78.
134. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic

Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003; **64**(3): 1035-45.

135. Kubinger KR, D.; Moder, K. Zur Legende der Voraussetzung des t-Tests für unabhängige Stichproben. 21. Januar 2009 ed: Psychologische Rundschau; 2009. p. 26-7.

136. 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.

137. Delanaye P, Jager KJ, Bokenkamp A, et al. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J Am Soc Nephrol* 2019; **30**(10): 1785-805.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Risiko des Progresses in ein Nierenversagen anhand der Kombination von GFR- und Albuminurie-Kategorie
- Abbildung 2: Darstellung des Patient:innenflusses, der weiteren Ausschlusskriterien und der Einteilung der Kohorten
- Abbildung 3: MRT-Schnittbilder in T2-gewichteter SPIR-Technik
3A: mild ausgeprägtes Zystenwachstum in einem Patienten mit ADPKD
3B: stark ausgeprägtes Zystenwachstum in einem Patienten mit ADPKD
- Abbildung 4: Einzeichnen der ROI auf einem Schnittbild mit dem Werkzeug „Create“
- Abbildung 5: Anpassen der Nierengrenzen des jeweiligen Schnittbildes mit den Werkzeugen „Drag to Point“ und „Drag Boundary“
- Abbildung 6: Feinbearbeitung der Nierengrenzen
6A: Werkzeug „Subtract“
6B: Werkzeug „Add“
- Abbildung 7: „Threshold“-Segmentierung des ZV
7A: Fertig bearbeitetes NV
7B: Segmentierung des ZV
- Abbildung 8: Die eGFR der longitudinalen Kohorte (n = 61) nimmt zwischen Jahr 1 und Jahr 2 signifikant ab (Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben, $z = -2,043$, $p = 0,041$)
- Abbildung 9: Altersstruktur der Kohorte in Jahr 1 (n = 98)
9A: Histogramm des Alters
9B: Altersverteilung nach Geschlecht
- Abbildung 10: Altersstruktur der Kohorte in Jahr 2 (n = 65)
10A: Histogramm des Alters
10B: Altersverteilung nach Geschlecht
- Abbildung 11: Altersstruktur der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1
11A: Histogramm des Alters
11B: Altersverteilung nach Geschlecht
- Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der CKD-Stadien G1–4 der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und der Kohorte in Jahr 2 (n = 65)
- Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der CKD-Stadien G1–4 der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1 und in Jahr 2
- Abbildung 14: Prozentuale Verteilung der Mayo-Klassen
14A: Mayo-Klassen der Kohorte in Jahr 1 (n = 98)

- 14B: Mayo-Klassen der Kohorte in Jahr 2 (n = 65)
 14C: Mayo-Klassen der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1
- Abbildung 15: Die Zystenfraktion der longitudinalen Kohorte (n = 61) nimmt zwischen Jahr 1 und Jahr 2 signifikant zu (t-Test bei gepaarten Stichproben, $T = -3,027$, $p = 0,004$)
- Abbildung 16: Einteilung der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) anhand der Zystenfraktion in die Gruppe A (niedrig), B (mittel) und C (hoch)
- Abbildung 17: Einteilung der longitudinalen Kohorte (n = 61) anhand der Zystenfraktion in die Gruppe A (niedrig), B (mittel) und C (hoch) in Jahr 1 und in Jahr 2
- Abbildung 18: Verteilung der Zystenfraktion der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) in den unterschiedlichen Mayo-Klassen
 18A: Kohorte in Jahr 1
 18B: Kohorte in Jahr 2
- Abbildung 19: Verteilung der Zystenfraktion der longitudinalen Kohorte (n = 61) in den unterschiedlichen Mayo-Klassen
 19A: Longitudinale Kohorte in Jahr 1
 19B: Longitudinale Kohorte in Jahr 2
- Abbildung 20: Verteilung der Zystenfraktion der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) in den unterschiedlichen CKD-Stadien
 20A: Kohorte in Jahr 1
 20B: Kohorte in Jahr 2
- Abbildung 21: Verteilung der Zystenfraktion der longitudinalen Kohorte (n = 65) in den unterschiedlichen CKD-Stadien
 21A: Longitudinale Kohorte in Jahr 1
 21B: Longitudinale Kohorte in Jahr 2
- Abbildung 22: Verteilung des htTKV der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) in den unterschiedlichen CKD-Stadien
 22A: Kohorte in Jahr 1
 22B: Kohorte in Jahr 2
- Abbildung 23: Verteilung des htTKV der longitudinalen Kohorte (n = 61) in den unterschiedlichen CKD-Stadien
 23A: Longitudinale Kohorte in Jahr 1
 23B: Longitudinale Kohorte in Jahr 2
- Abbildung 24: Die Zystenfraktion der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) korreliert signifikant mit dem htTKV (Korrelation nach Spearman $\rho = 0,839$; $p < 0,001$)
- Abbildung 25: Die Zystenfraktion der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) korreliert signifikant mit dem htTKV (Korrelation nach Spearman $\rho = 0,806$; $p < 0,001$)

- Abbildung 26: Die Zystenfraktion der longitudinalen Kohorte (n = 61) korreliert signifikant mit dem htTKV in Jahr 1 (Korrelation nach Spearman $\rho = 0,881$; $p < 0,001$) und in Jahr 2 (Korrelation nach Spearman $\rho = 0,832$; $p < 0,001$)
- Abbildung 27: Subgruppenanalyse in der Kohorte in Jahr 1 (n = 98)
- Abbildung 28: Die Zystenfraktion der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) korreliert signifikant mit der eGFR (Korrelation nach Spearman $\rho = -0,605$, $p < 0,001$)
- Abbildung 29: Die Zystenfraktion der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) korreliert signifikant mit der eGFR (Korrelation nach Spearman $\rho = -0,547$, $p < 0,001$)
- Abbildung 30: Die Zystenfraktion der longitudinalen Kohorte (n = 61) korreliert signifikant mit der eGFR in Jahr 1 (Korrelation nach Spearman $\rho = -0,573$, $p < 0,001$) und in Jahr 2 (Korrelation nach Spearman $\rho = -0,560$, $p < 0,001$)
- Abbildung 31: Das htTKV der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) korreliert signifikant mit der eGFR (Korrelation nach Spearman $\rho = -0,542$, $p < 0,001$)
- Abbildung 32: Das htTKV der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) korreliert signifikant mit der eGFR (Korrelation nach Spearman $\rho = -0,571$, $p < 0,001$)
- Abbildung 33: Das htTKV der longitudinalen Kohorte (n = 61) korreliert signifikant mit der eGFR in Jahr 1 (Korrelation nach Spearman $\rho = -0,524$, $p < 0,001$) und in Jahr 2 (Korrelation nach Spearman $\rho = -0,586$, $p < 0,001$)
- Abbildung 34: Beziehung zwischen dem Delta-eGFR und dem htTKV der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1 und in Jahr 2
- Abbildung 35: Beziehung zwischen dem Delta-eGFR und der Zystenfraktion der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1 und in Jahr 2

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	CKD-Stadien basierend auf den GFR-Kategorien
Tabelle 2:	CKD-Stadien basierend auf den Albuminurie-Kategorien
Tabelle 3:	PROPKD-Score zur Risikoprädiktion der Entwicklung eines Nierenversagens
Tabelle 4:	Mayo-Klassifikation 1A–E und prognostizierter jährlicher eGFR-Verlust
Tabelle 5:	Subgruppenanalyse von Patient:innen aus dem AD(H)PKD-Studienregister
Tabelle 6:	Klinische Charakteristika der Kohorte in Jahr 1 (n = 98), der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) und der longitudinalen Kohorte (n = 61)
Tabelle 7:	Kennwerte der Zystenfraktion der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und der Kohorte in Jahr 2 (n = 65)
Tabelle 8:	Kennwerte der Zystenfraktion der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1 und in Jahr 2
Tabelle 9:	Zusammenhang zwischen der Zystenfraktion bzw. dem htTKV und dem Alter (Korrelation nach Spearman) sowie dem Geschlecht (Eta-Koeffizient)
Tabelle 10:	Gruppe der Patient:innen mit einem ähnlichen htTKV und einem großen Streuungsbereich der Zystenfraktion
Tabelle 11:	Gruppe der Patient:innen mit einer ähnlichen Zystenfraktion und einem großen Streuungsbereich des htTKV
Tabelle 12:	Korrelation nach Spearman und Bravais/Pearson zwischen der eGFR (ml/min/1,73m ²) und der Zystenfraktion (%) bzw. dem htTKV (ml/m)
Tabelle 13:	Korrelation nach Spearman und Bravais/Pearson zwischen dem Delta-eGFR (ml/min/1,73m ²) und der Zystenfraktion (%) bzw. dem htTKV (ml/m) der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1 und in Jahr 2
Tabelle 14:	Univariate lineare Regression der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) mit der eGFR (ml/min/1,73m ²) als abhängige Variable
Tabelle 15:	Univariate lineare Regression der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1 und in Jahr 2 mit der eGFR (ml/min/1,73m ²) als abhängige Variable
Tabelle 16:	Multiple lineare Regression der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) und der Kohorte in Jahr 2 (n = 65) mit der eGFR (ml/min/1,73m ²) als abhängige Variable
Tabelle 17:	Multiple lineare Regression der longitudinalen Kohorte (n = 61) in Jahr 1 und in Jahr 2 mit der eGFR (ml/min/1,73m ²) als abhängige Variable
Tabelle 18:	Multiple lineare Regression der Kohorte in Jahr 1 (n = 98) mit der eGFR (ml/min/1,73m ²) als abhängige Variable
Tabelle 19:	Quartile der Zystenfraktion und des htTKV von Patient:innen < 40 Jahre der Kohorte in Jahr 1 (n = 98)

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Karner, L. A., Arjune, S., Todorova, P., Maintz, D., Grundmann, F., Persigehl, T., & Müller, R. U. (2022). Cyst Fraction as a Biomarker in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Journal of clinical medicine*, 12(1), 326. <https://doi.org/10.3390/jcm12010326>

Woznicki, P., Siedek, F., van Gastel, M. D. A., Dos Santos, D. P., Arjune, S., Karner, L. A., Meyer, F., Caldeira, L. L., Persigehl, T., Gansevoort, R. T., Grundmann, F., Baessler, B., & Müller, R. U. (2022). Automated Kidney and Liver Segmentation in MR Images in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Multicenter Study. *Kidney360*, 3(12), 2048–2058. <https://doi.org/10.34067/KID.0003192022>