

Diplomarbeit

**Hepatopathie bei pädiatrischen Patient*innen mit
ARPKD (autosomal rezessiver polyzystischer
Nierenerkrankung)**

eingereicht von

Anna Möstl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Siegfried Gallistl

Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Benno Kohlmaier

Graz, 05. Juni 2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 05. Juni 2025

Anna Möstl eh.

Danksagungen

Zunächst möchte ich meinem Betreuer, Herrn Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ Dr.scient.med. Benno Kohlmaier, für seine Unterstützung und die Betreuung während der gesamten Arbeit danken.

Ein riesiger Dank geht auch an meine Familie, die mich während meines gesamten Studiums immer unterstützt und motiviert haben.

Nicht zuletzt danke ich meinen Freund*innen, die mich durch diese Zeit begleitet haben und mit denen ich viele unvergessliche Momente teilen konnte.

Zusammenfassung in Deutsch

Einleitung

Die autosomal-rezessive-polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) ist eine seltene genetisch bedingte Erkrankung, die meist durch Mutationen auf dem PKHD1-Gen verursacht wird. Klinisch manifestiert sich die ARPKD typischerweise mit Beteiligung der Nieren und der Leber. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung variiert stark und reicht von der pränatalen Phase bis ins Erwachsenenalter. Mit zunehmendem Alter der Patient*innen treten häufig hepatische Manifestationen in den Vordergrund.

Ziel dieser Arbeit ist es, die im Rahmen der ARPKD auftretenden hepatischen Pathologien zu beschreiben und Faktoren zu analysieren, die den Verlauf der Leberbeteiligung beeinflussen.

Methoden

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer narrativen Literaturrecherche. Wissenschaftlichen Publikationen wurden über die medizinischen Datenbank PubMed sowie ergänzend über Google Scholar identifiziert und ausgewertet.

Ergebnisse

Häufige hepatische Manifestationen bei ARPKD sind die kongenitale Leberfibrose (CHF) sowie das Caroli-Syndrom. Diese Veränderungen können im Krankheitsverlauf zu Komplikationen wie Splenomegalie, Hypersplenismus, Thrombozytopenie und gastroösophageale Blutungen führen. Bereits bei Geburt können mikroskopische Hinweise auf eine CHF vorhanden sein, jedoch sind diese in bildgebenden Verfahren zu diesem Zeitpunkt meist noch nicht darstellbar. Daher werden die hepatischen Manifestationen meist erst im späteren Krankheitsverlauf klinisch relevant.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der renalen und hepatischen Krankheitsprogression konnte bislang nicht belegt werden, was auf weitgehend unabhängige Verläufe der Organmanifestation hinweist.

Für die bildgebende Diagnostik stehen Sonographie, Computertomographie (CT) sowie Magnetresonanztomographie (MRT) inklusive MR-Cholangiographie

(MRCP) zur Verfügung. Die US- und MR-Elastographie könnten zukünftig an Bedeutung gewinnen, da bei Patient*innen mit Leberbeteiligung (Splénomegalie) eine erhöhte Lebersteifigkeit nachgewiesen werden konnte.

Genetische Analysen zeigen, dass insbesondere trunkierende Mutationen im PKHD1-Gen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines portalen Hypertonus (PH) assoziiert sind. Auch die Lokalisation der Mutation innerhalb des Gens scheint relevant: Besonders Veränderungen auf den Aminosäuren 2831-2840 und 3051-3209 stehen in Zusammenhang mit einem vorwiegend hepatischen Phänotyp.

Schlussfolgerung

Leberveränderungen bei ARPKD betreffen sowohl weibliche als auch männliche Patient*innen. Die Häufigkeit und Schwere der Komplikationen nehmen im Verlauf der Erkrankung zu. Daher ist es essenziell, die Leberbeteiligung bei ARPKD stets mit in die Beurteilung einzubeziehen, um pathologische Veränderungen frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls therapeutisch zu intervenieren.

Abstract in English

Introduction

Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is a rare genetic disease that is usually caused by mutations in the PKHD1 gene. Clinically, ARPKD typically manifests with kidney and liver involvement. The time of diagnosis varies greatly and ranges from the prenatal phase to adulthood. As patients get older, hepatic manifestations often come to the fore.

The aim of this study is to describe the hepatic pathologies that occur in ARPKD and to analyze factors that influence the course of liver involvement.

Methods

The present work is based on a narrative literature search. Scientific publications were identified and analyzed via the PubMed medical database and additionally via the Google Scholar search engine.

Results

Common hepatic manifestations in ARPKD are congenital hepatic fibrosis (CHF) and Caroli syndrome. These changes can lead to complications such as splenomegaly, hypersplenism, thrombocytopenia and gastroesophageal bleeding during the course of the disease. Microscopic evidence of CHF may already be present at birth, but these are usually not yet visible in imaging procedures at this time. Therefore, the hepatic manifestations usually only become clinically relevant later in the course of the disease.

A significant correlation between renal and hepatic disease progression has not yet been proven, which indicates largely independent courses of organ manifestation.

Sonography, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) including MR cholangiography (MRCP) are available for diagnostic imaging. US and MR elastography could become more important in the future, as patients with liver involvement (splenomegaly) have been shown to have increased liver stiffness.

Genetic analyses show that truncating mutations in the PKHD1 gene in particular are associated with an increased risk of developing portal hypertension (PH). The localization of the mutation within the gene also appears to be relevant: Changes on amino acids 2831-2840 and 3051-3209 in particular are associated with a predominantly hepatic phenotype.

Conclusion

Liver changes in ARPKD affect both female and male patients. The frequency and severity of complications increase as the disease progresses. It is therefore essential to always include liver involvement in the assessment of ARPKD in order to recognize pathological changes at an early stage and intervene therapeutically if necessary.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	1
TABELLENVERZEICHNIS	3
1. EINLEITUNG	4
1.1. GRUNDLEGENDE INFORMATION ZUR ARPKD	4
1.1.1. Epidemiologie	4
1.1.2. Ätiologie	5
1.1.3. Pathophysiologie	6
1.1.4. Klinische Präsentation	8
1.1.5. Diagnostik	11
1.1.6. Therapie	15
1.1.7. Prognose	16
1.1.8. Differentialdiagnosen	17
2. MATERIAL UND METHODEN	19
3. ERGEBNISSE	20
3.1. HEPATOPATHIEN BEI DER ARPKD	20
3.1.1. Epidemiologie	20
3.1.2. Pathophysiologie	21
3.1.3. Leberhistologie	22
3.1.4. Klinische Präsentation und Diagnostik	23
3.1.5. Therapie	27
3.2. PATIENTENCHARAKTERISTIKA ASSOZIIERT MIT KRANKHEITSPROGRESSION.....	29
3.2.1. Basischarakteristika (Geschlecht, Alter)	29
3.2.2. Laborparameter	32
3.2.3. Bildgebung und Leber- und Nierenkorrelation	33
3.2.4. Genetik und Geno- und Phänotyp Korrelation.....	37
4. DISKUSSION	40
LITERATURVERZEICHNIS.....	43

Abkürzungen und deren Erklärung

ACE-Hemmer.....	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ARB.....	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
ADPKD.....	autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung
ALT.....	Alanin-Aminotransferase
AP.....	alkalische Phosphatase
APRI.....	AST/Thrombozyten-Ratio Index
ARFI.....	akustische Radiation Force Impulse
ARPKD.....	autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung
AST.....	Aspartat-Aminotransferase
BGA.....	Blutgasanalyse
cAMP.....	zyklisches Adenosinmonophosphat
CHF.....	kongenitale Leberfibrose
CKD.....	chronische Nierenerkrankung
CLKTx.....	combined liver kidney transplantation
CT.....	Computertomographie
DZIP1L-Gen.....	DAZ Interacting Proteil 1-Like
ECMO.....	extrakorporale Membranoxygenierung
EGF.....	epidermaler Wachstumsfaktor
EGFR.....	epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
ERSD.....	end-stage renal disease
Gamma-GT/GGT.....	Gamma-Glutamyltransferase
GFR.....	glomeruläre Filtrationsrate
GPT.....	Glutamat-Pyruvat Transaminase
HNF1 β	Hepatocyte Nuclear Factor 1 beta
I-FABP.....	intestinale Fettsäure-bindendes Protein
KRT.....	Nierenersatztherapie
LTx.....	Lebertransplantation
MRT/MRI.....	Magnetresonanztomographie
MRCP.....	Magnetresonanz-Cholangiographie
MRE.....	Magnetresonanzelastographie
mRNA.....	messenger Ribonukleinsäure

NGS.....	Next-Generation Sequencing
NPHP.....	Nephronophthisis
PH.....	portaler Hypertonus
PKD.....	polyzystische Nierenerkrankung
PKHD1-Gen.....	Polycystic Kidney and Hepatic Disease-Gen
PT.....	Prothrombinzeit
STAT3.....	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TCF2.....	Transcription Factor 2
TIPS.....	transjuguläre intrahepatische portosystemischer Shunt
TSC2-Gen.....	Tuberous Sclerosis Complex 2
T1-W.....	T1-Weighted Imaging
T2-W.....	T2-Weighted Imaging
UDCA.....	Ursodeoxycholsäure
US.....	Ultraschall
WES.....	Whole-Exome Sequencing
YAP.....	Yes-associated protein
TAZ.....	Transcriptional co-activator with PDZ-binding motif

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeit der klinischen Präsentationen nach dem Alter

(1).....11

1. Einleitung

Ziel dieser Arbeit ist eine umfassende Literaturanalyse, um die Leberbeteiligung bei pädiatrischen Patient*innen mit ARPKD auf Grundlage des aktuellen Wissensstandes zu beschreiben. Im Rahmen dieser Arbeit soll untersucht werden, welche Faktoren einen Einfluss auf die Ausprägung und Progression der Erkrankung und insbesondere die Leberbeteiligung haben. Die zentrale Forschungsfrage lautet daher: Welche Patientencharakteristika sind geeignet, um den Schweregrad der Leberbeteiligung bei ARPKD zu bestimmen bzw. vorherzusagen? Es wird erwartet, dass eine Vielzahl von Faktoren die klinische Manifestation der Erkrankung beeinflussen. Die angestrebte Zielsetzung ist für alle Geschlechter von Bedeutung, da sowohl männliche als auch weibliche Patient*innen von der Erkrankung betroffen sein können. Die Diplomarbeit gliedert sich in Einleitung mit Grundinformationen zu dem Thema, Material und Methoden, Ergebnisse und Diskussion.

1.1. Grundlegende Information zur ARPKD

Die autosomal rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD) ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die vor allem die Nieren und die Leber betrifft (1). In einigen Fällen können auch andere Organsysteme betroffen sein, wie beispielsweise die Lunge (1, 2).

Sie gehört zu der Gruppe der polyzystischen Nierenerkrankungen (PKD) und stellt dort die rezessive Form dar (3).

1.1.1. Epidemiologie

Die ARPKD ist eine seltene genetische Erkrankung, die sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen in gleicher Häufigkeit auftritt. Die geschätzte Inzidenz der Erkrankung liegt in Europa bei etwa 1:20.000 Lebendgeburten. In Nord-, Zentral-

und Südamerika wird eine Inzidenz von 1:26.500 Lebendgeburten beobachtet, wobei die Heterozygotenfrequenz in nicht isolierten Populationen bei etwa 1:70 liegt (4, 5). In isolierten Populationen oder Gebieten mit hohen Raten an Konsanguinität, wie beispielsweise Finnland, ist die Inzidenz höher und beträgt etwa 1:8.000 Geburten (4).

Die Prognose der ARPKD ist maßgeblich von der pulmonalen Entwicklung der betroffenen Neugeborenen abhängig, da pulmonale Komplikationen eine wichtige Rolle bei der neonatalen Mortalität spielen (1, 4). Insbesondere eine pulmonale Hypoplasie führt zu einer signifikanten Erhöhung der Mortalität, die etwa 30 bis 40 % beträgt. Überlebt das Kind jedoch die perinatale Phase, liegen die 1-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensraten bei über 80 % (4).

1.1.2.Ätiologie

Die ARPKD wird hauptsächlich mit Mutationen in zwei Genen in Verbindung gebracht (6): dem Polycystic Kidney and Hepatic Disease-Gen (PKHD1) und seltener dem DZIP1L-Gen (5).

Wie der Name der ARPKD bereits impliziert, handelt es sich um eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. Wenn beide Eltern heterozygot für eine pathogene Variante im PKHD1-Gen sind, hat jedes Kind eine Wahrscheinlichkeit von 25 % hat, betroffen zu sein, 50 % die Krankheit als Heterozygotenträger zu tragen und 25 % weder betroffen noch Träger zu sein (1). Falls bereits ein betroffenes Kind in der Familie vorhanden ist, liegt das Risiko, ein weiteres betroffenes Kind zu bekommen, bei 25 %. Heterozygote Träger einer pathogenen PKHD1-Variante zeigen in der Regel keine klinischen Symptome der ARPKD, haben jedoch möglicherweise ein erhöhtes Risiko, eine polyzystische Nierenerkrankung oder polyzystische Lebererkrankung zu entwickeln (4).

Das PKHD1-Gen befindet sich auf Chromosom 6p12 (4-6) und codiert für das Protein Fibrocystin/Polyductin, ein Protein, welches 4074 Aminosäuren umfasst. Es ist hauptsächlich auf den primären Zilien der renalen und biliären Epithelzellen

lokalisiert (2, 4). Die genaue Funktion des transmembranösen Proteins ist jedoch noch nicht vollständig verstanden (5-7).

Bei Patient*innen mit moderaten Krankheitsverläufen und ohne Nachweis einer PKHD1-Mutation könnte das DZIP1L-Gen eine zusätzliche Rolle bei der Entstehung der ARPKD spielen (4, 5).

Trotz des bekannten Zusammenhangs zwischen PKHD1-Mutation und ARPKD ist der Phänotyp der Erkrankung äußerst variabel und kann auch innerhalb einer Familie unterschiedlich ausgeprägt sein. Dies deutet darauf hin, dass neben den bekannten Mutationen im PKHD1-Gen noch andere genetische Faktoren sowie epigenetische Mechanismen, hormonelle Effekte und Umwelteinflüsse an der Entstehung und dem Verlauf der Erkrankung beteiligt sein könnten (8).

1.1.3.Pathophysiologie

Die ARPKD wird überwiegend durch Mutationen im PKHD1-Gen verursacht, seltener auch im DZIP1L-Gen. Das PKHD1-Gen befindet sich auf dem Chromosom 6 (6p12.3-p12.2) und gehört zu den größten Genen des menschlichen Genoms (3). Die mRNA des PKHD1-Gens kann verschiedenste Transkripte produzieren, wobei das längste das Protein Fibrocystin/Polyductin mit 4074 Aminosäuren codiert. Fibrocystin, ein Protein mit strukturellen Ähnlichkeiten zu Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren, ist insbesondere in den primären Zilien von Epithelzellen lokalisiert, wo es eine zentrale Rolle in der Signalübertragung spielt (2, 4).

Mutationen im PKHD1-Gen führen zu strukturellen Veränderungen (8) Fibrocystins, was dessen Funktionalität beeinträchtigt und zu einer Dysregulation des ziliären Signals führt. Normalerweise reguliert dieses Signal die Proliferation und Differenzierung der renalen und biliären Epithelzellen. Eine gestörter ziliärer Signalweg trägt somit zur Zystenbildung und weiteren pathologische Prozessen bei (2). Bis heute sind rund 750 Mutationen im PKHD1-Gen bekannt, wobei etwa

die Hälfte Missensmutationen betreffen. Eine Missensmutation im Exon 3 ist in etwa 20 % der Fälle nachweisbar. Darüber hinaus wurden auch trunkierende und Spleiß-Mutationen identifiziert. Diese Mutationen treten häufig familiär auf, jedoch sind auch de-novo-Mutationen bekannt, die etwa zwei bis fünf Prozent der Fälle ausmachen (3).

Patient*innen mit zwei trunkierenden Mutationen zeigen in der Regel einen schwereren Krankheitsverlauf, der mit einer erhöhten neonatalen Mortalität assoziiert ist. Im Gegensatz dazu verläuft die Erkrankung bei Patient*innen mit einer oder zwei Missensmutationen meist milder (2, 3). Dies weist darauf hin, dass Missensmutationen die Funktion von Fibrocystin nur teilweise beeinträchtigt (4).

In seltenen Fällen werden pathologische Varianten im DZIP1L-Gen auf Chromosom 3 (3q22.1-q23) als Ursache der ARPKD identifiziert. Das DZIP1L-Gen codiert das DAZ-interacting-protein 1-like (DZIP1L), ein 767 Aminosäuren langes Protein (3, 4, 9). Dieses ist an den Zentriolen und dem distalen Ende der Basalkörper lokalisiert (3, 4). Mutationen im DZIP1L-Gen führen bisher vor allem zu milden Verlaufsformen der ARPKD (3).

Die Zystenbildung bei ARPKD beginnt überwiegend im distalen Tubulus und im Sammelrohr der Niere, wobei der genaue Mechanismus der Zystenbildung noch nicht vollständig verstanden ist (4). Es handelt sich um einen komplexen Prozess, der mit einer abnormalen tubulären Zellproliferation, Flüssigkeitssekretion und einer Dysbalance zwischen Zellproliferation und Apoptose einhergeht (10). Fibrocystin wird nach der Geburt hauptsächlich in den Nieren, der Leber und dem Pankreas exprimiert, insbesondere an der apikalen Membran der renalen und biliären Epithelzellen sowie an den primären Zilien, den Basalkörpern und dem Spindelapparat. Im Gegensatz dazu wird DZIP1L verstärkt in den Zentriolen und am distalen Ende der Basalmembran exprimiert (4).

Mehrere Signalwege könnten an der Zystenbildung bei der ARPKD beteiligt sein (3). Der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) konnte bereits als Stimulator der Zystenbildung identifiziert werden (11), wobei in ARPKD-Mausmodellen eine

Hochregulation der EGF-Expression festgestellt wurde (12). Darüber hinaus wurde eine Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) auf der Oberfläche des zystischen Epithels nachgewiesen, was auf eine pathophysiologische Bedeutung der epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-Achse bei der Zystenentstehung hinweist (3).

Ein weiterer Mechanismus könnte die Adenosin-3',5'-cyclisches Monophosphat-(cAMP)-abhängige Signalweiterleitung sein. In epithelialen Zystenzellen ist die cAMP-Produktion gestört, was zu einer erhöhten Konzentration von cAMP in der Zystenflüssigkeit führt (3, 13-16).

Eine Studie aus dem Jahr 2024 untersuchte weibliche PKHD1-Knockout-Mäuse im Alter von 3 bis 6 Monaten. In diesen Mäusen entstand die Zystenbildung vorwiegend aus dem S3-Segment der proximalen Tubuli, begleitet von einem fibrotischen Umbau und der Rekrutierung von Makrophagen. Das zystische Epithel wies eine erhöhte Proliferation, hohe Spiegel von nuklearem YAP/TAZ sowie eine verstärkte Apoptose auf. In den Kernen der zystenbildenden Epithelzellen war eine starke Erhöhung des Y705-phospholierte STAT3 zu beobachten. Diese veränderten Signalmuster in den gestressten zystischen Epithelzellen könnten für die menschliche ARPKD von klinischer Relevanz sein (17).

1.1.4.Klinische Präsentation

Die ARPKD zeigt eine starke phänotypische Variabilität und kann in verschiedenen Lebensphasen diagnostiziert werden, darunter perinatal, neonatal, infantil, juvenil oder sogar im jungen Erwachsenenalter. Die schwersten Verläufe der ARPKD manifestieren sich jedoch in der Regel bereits im Mutterleib oder unmittelbar nach der Geburt (3).

Perinatale und infantile Präsentation (bis zum 1. Lebensjahr)

Während der Schwangerschaft kann es bei ARPKD-betroffenen Föten aufgrund verminderter Urinausscheidung häufig zu Oligo- oder Anhydramnion kommen, was das Risiko einer pulmonalen Hypoplasie erhöht (2, 3, 8). Die vergrößerten Nieren, die als bilaterale Flankenmassen imponieren, führen durch eine eingeschränkte Zwerchfellbeweglichkeit zu Hypoventilation und Atemnot (1). Dies ist mit einer schlechteren Prognose für die betroffenen Neugeborenen verknüpft. Etwa 30 bis 50 % der betroffenen Neugeborenen versterben aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz infolge der pulmonalen Hypoplasie (3, 18). Circa 23 % der betroffenen Kinder benötigen aufgrund der pulmonalen Einschränkungen respiratorische Unterstützung. Wenn keine mechanische Atemunterstützung erforderlich ist, zeigt sich die Lungenfunktion langfristig in der Regel gut (19).

Überleben die Kinder die neonatale Periode, liegt die 1-Jahres-Überlebensrate bei 85 % und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 82 % (3). Bis zu 80 % der Patient*innen entwickeln bereits in den ersten Lebensmonaten einen schweren, häufig medikamentenresistenten arteriellen Hypertonus auf, der sich jedoch oftmals in den ersten Lebenswochen stabilisiert (2, 3, 5, 20). Patient*innen mit ARPKD können zudem eine linksventrikuläre Hypertrophie mit systolisch mechanischer Dysfunktion entwickeln (3, 21).

Mehr als 50 % der betroffenen Patient*innen benötigen innerhalb der ersten zwei Lebensdekaden eine Nierentransplantation (22, 23). Viele Kinder zeigen bereits bei der Geburt histologische Hinweise auf eine kongenitale Leberfibrose (CHF), die häufig mit der Nierenbeteiligung assoziiert ist (2, 24). Das durchschnittliche Gestationsalter bei Kindern mit ARPKD beträgt 37,5 Wochen, wobei Kinder, die im ersten Lebensjahr eine Dialyse benötigen, im Durchschnitt bei 36,1 Schwangerschaftswochen zur Welt kommen (19). Aufgrund der vergrößerten Nieren, Leber und Milz kann es bei den betroffenen Neugeborenen zu Fütterungsschwierigkeiten aufgrund der abdominalen Kompression kommen (1).

Kinder und junge Erwachsene (ab dem 1. Lebensjahr)

Das klinische Spektrum der ARPKD ist in verschiedenen Altersgruppen breit gefächert. Es reicht von vergrößerten Nieren mit zahlreichen Makrozysten, hyperechogenen Nieren, einer verminderten kortikomedulläre Differenzierung bis hin zur Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) (1, 3). Eine Studie zeigte, dass Kinder mit einem sehr großem Nierenvolumen in den ersten 18 Lebensmonaten ein höheres Risiko für das schnelle Auftreten eines Nierenversagen haben (25).

Im Rahmen der CKD kann es zu einem portalen Hypertonus (PH) kommen, der sich klinisch durch eine Splenomegalie, Hypersplenismus mit Thrombozytopenie, gastroösophageale Varizen oder Cholangitis manifestiert (2, 8, 26). Ösophageale Varizenblutungen stellen eine gefährliche Komplikation dar und sind mit einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden (1).

Das Caroli-Syndrom, eine nicht-obstruktive Dilatation der intrahepatischen Gallengänge, wurde bei mehr als 60 % der Patient*innen mit ARPKD diagnostiziert (26). Dies ist mit einem erhöhten Risiko für rezidivierende oder persistierende bakterielle Cholangitiden und Sepsis assoziiert, insbesondere nach einer isolierten Nierentransplantation. Weitere seltene, aber schwerwiegende Komplikationen umfassen das Auftreten von Cholangiokarzinomen, die vor allem im Erwachsenenalter auftreten (24, 27), sowie zerebrale und extrazerebrale Aneurysmen und neurokognitive Einschränkungen (1).

		Perinatal	Kleinkinder (bis 1 Jahr)	Kinder und junge Erwachsene (ab 1 Jahr)
Lunge	Pulmonale Hypoplasie	+ / ++	(+)	NA
Niere	Vergrößerte Nieren	+++	+++	++
	CKD	+++	+++	+++
	Nierenversagen	++	+ / ++	+ / ++

Leber	Hepatomegalie	+ / ++	+ / ++	++
	Portaler Hypertonus	(+)	+	++
	Splenomegalie	(+)	+	++
	Cholangitis	(+)	+	+

(+): sehr selten präsent, +: selten präsent, ++: oft präsent, +++: immer präsent,
NA: nicht anwendbar

Tabelle 1: Häufigkeit der klinischen Präsentationen nach dem Alter. Adaptiert nach Burgmaier K, 2021 (1)

1.1.5. Diagnostik

Die ARPKD zeigt eine starke phänotypische Variabilität, abhängig vom Alter des Symptombeginns. Zur Darstellung der krankhaften Veränderungen werden verschiedene bildgebende Verfahren eingesetzt, wobei der Ultraschall (US) als Standardmethode gilt. Alternativ können auch Magnetresonanztomographie (MRI) und Computertomographie (CT) zur weiterführenden Diagnostik verwendet werden. Im MRI (T2-gewichtete Sequenz) erscheinen die vergrößerten Nieren aufgrund der Wasseransammlung in den dilatierten Tubuli hyperintens (2). Darüber hinaus ist die molekulargenetische Diagnostik mittlerweile eine wertvolle Ergänzung zur klinischen Diagnosestellung (1, 5).

Eine Nierenbiopsie sollte bei Verdacht auf ARPKD jedoch vermieden werden (1). Im Falle des Verdachts auf ARPKD wird empfohlen, den Fötus in der Schwangerschaft regelmäßig mittels US zu überwachen. Hierbei sollten insbesondere die Nierengröße und das Amnionvolumen alle zwei bis drei Wochen kontrolliert werden (28).

In sehr schweren Fällen der ARPKD können bereits pränatale Veränderungen, Veränderungen bei der Geburt oder im Kleinkindalter beobachtet werden (4). Pränatale Veränderungen treten häufig in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft auf (1). Typisch sind bilateral vergrößerte hyperechogene Nieren mit einer

verminderten kortikomedullären Differenzierung, Mikrozysten (5-7 mm) und in seltenen Fällen wenige Makrozysten (über 10 mm) (1, 3, 4).

Mit modernen Ultraschallgeräten lassen sich auch schwere Nierenbeteiligungen wie Oligohydramnion oder Anhydramnion sowie eine pulmonale Hypoplasie detektieren. Bei schwerem Oligohydramnion sollte zusätzlich ein fetales MRI durchgeführt werden, um die renale Anatomie genauer zu beurteilen und mögliche strukturelle Veränderungen besser sichtbar zu machen. In diesem frühen Stadium sind Leberveränderungen meist noch nicht prominent, können jedoch im MRI sichtbar werden. Hier können eine Hepatomegalie, ein inhomogenes Leberparenchym und dilatierte Gallengänge nachgewiesen werden (28).

Für die genetische Beratung sollte ein drei-Generationen-Stammbaum erstellt werden, wobei besonders Augenmerk auf familiäre Nierenerkrankungen, die im Erwachsenenalter begannen, sowie auf neonatale Todesfälle aufgrund von pulmonaler Insuffizienz oder Nierenversagen gelegt werden sollte (28).

Die genetische Testung ermöglicht die Identifizierung von Mutationen im PKHD1-Gen, stellt jedoch aufgrund der Genomgröße und der allelischen Heterogenität der mit der Erkrankung assoziierten Mutationen eine Herausforderung dar (3). Die molekulargenetische Diagnostik kann entweder ein gene-targeted testing (multigenes Panel), ein comprehensive genomic testing (Exom- oder Genomsequenzierung) oder eine Kombination der beiden umfassen. Beim gene-targeted testing muss ein gezielter Ansatz gewählt werden, bei dem die wahrscheinlich betroffenen Gene berücksichtigt werden (1). Ein reines single-gene testing wird nicht empfohlen (1, 3).

Eine DZIP1L-Mutation kann mittels Next-Generation Sequencing (NGS) identifiziert werden. Da bislang nur eine begrenzte Zahl von ARPKD-Fällen mit DZIP1L-Mutationen dokumentiert ist, sollte dieses Gen auch in multigenen Panels und bei der Datenanalyse von Whole-Exome Sequencing (WES) für zystische Nierenerkrankungen berücksichtigt werden (9).

Neugeborenen (bis 4 Wochen)

Bei den Neugeborenen (bis zum Alter von 4 Wochen) können ein ausgedehntes Abdomen, massiv vergrößerte Nieren und Leber erste Hinweise auf eine ARPKD liefern. Im US zeigt sich typischerweise vergrößerte, hyperechogene Nieren mit einer verminderten kortikomedullären Differenzierung, Mikrozysten und in einigen Fällen auch Makrozysten. Die Nierenfunktion kann von einer leichten Beeinträchtigung bis hin zu einem dialysepflichtigen Nierenversagen reichen. Nach der Geburt sollte der respiratorische Status engmaschig überwacht werden, einschließlich einer Pulsoximetrie, eine Blutgasanalyse (BGA) und regelmäßiger Blutdruckkontrollen. Die Nierenfunktion sollte durch Messung von Serum-Harnstoff, Kreatinin, Cystatin C sowie Serumelektrolyte überwacht werden. Eine Urinanalyse ist ebenfalls sinnvoll, um die Urinkonzentration zu bestimmen und mögliche Proteinurie oder eine Harnwegsinfektion zu erkennen. Im US können möglicherweise auch Hepatomegalie, ein inhomogenes Leberparenchym, dilatierte Gallengänge oder zystische Veränderungen in der Leber sichtbar gemacht werden. Zur genaueren Untersuchung der Gallengänge kann eine Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) durchgeführt werden. Zusätzlich sollten Lebertransaminasen, die Serum-Gallensäure, das Serum-Albumin und 25-Hydroxyvitamin D im Blut bestimmt werden, um eine mögliche Leberbeteiligung zu überwachen (1).

Ein Thoraxröntgen kann zur Diagnostik einer pulmonalen Hypoplasie beitragen. (Liebau 2021) Bei Anzeichen eines arteriellen Hypertonus sollte eine Echokardiographie erfolgen, um kardiovaskuläre Komplikationen zu evaluieren. Zur Beurteilung von intraventrikuläre Blutungen und möglichen Strukturveränderungen des Gehirns kann eine Schädelsonographie durchgeführt werden. Es ist wichtig, die Nahrungsaufnahme, Gewichtszunahme und die lineare Größenzunahme des Neugeborenen kontinuierlich zu überwachen, um frühzeitig Gedeihstörungen zu erkennen (1).

Kleinkinder (4 Wochen bis 1. Lebensjahr)

Bei Kleinkindern im Alter von 4 Wochen bis 1 Jahr zeigen sich im US typischerweise bilateral vergrößerte, hyperechogene Nieren, die in der Regel ihre

gewohnte Form beibehalten (1). Es besteht eine verminderte kortikomedulläre Differenzierung, bedingt durch die Dilatation der Sammelrohre (1, 2). Im hochauflösendem Ultraschall lassen sich zahlreiche sehr kleine Zysten, die meist eine Größe von 1 bis 2 mm aufweisen und sowohl im Medulla als auch im Kortex lokalisiert sind. Die Nierenfunktion kann in diesem Alter von leicht beeinträchtigt bis hin zu einem fortgeschrittenem Nierenversagen variieren (1).

Zusätzlich zu den Veränderungen der Nieren zeigt sich in dieser Altersgruppe häufig eine Hepatomegalie im abdominalen US, begleitet von einem inhomogenen Leberparenchym, dilatierte Gallengänge und mögliche Zeichen einer Leberfibrose. Diese Veränderungen können zu einem PH führen, der sich klinisch durch eine vergrößerte Leber und/oder Milz, dilatierte Portalvene, biphasischer oder retrograder Fluss in der Portalvene, retrograder Fluss in der Milzvene, portosystemische Kollateralgefäße und Aszites manifestiert (1).

Ein spezifische Leberveränderung bei ARPKD-Patient*innen in diesem Alter ist das Caroli-Syndrom, das durch eine multizystische Dilatation der intrahepatischen Gallengänge gekennzeichnet ist (2). Im Labor können Thrombozytopenie und eine erhöhte Prothrombinzeit nachgewiesen werden, die Hinweise auf eine Leberfunktionsstörung geben. Zur genaueren Beurteilung der Gallengänge ist eine MRCP hilfreich (1).

Kinder und junge Erwachsene (ab dem 1. Lebensjahr)

Im Kindes- und jungen Erwachsenenalter (ab 1 Jahr) zeigen die Nieren um US weiterhin eine bilaterale Vergrößerung und hyperechogen Strukturen, begleitet von multiplen Makrozysten und einer verminderten oder fehlenden kortikomedullären Differenzierung (29). Mit der Zeit nimmt jedoch die relative Nierengröße ab (25, 30, 31). Bei Patient*innen mit früh diagnostizierten ARPKD scheint ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen Nierenvolumen und Nierenfunktion zu bestehen, wobei ein höheres Nierenvolumen häufig mit einer schnelleren Funktionsverschlechterung assoziiert ist (25, 30).

Zur Überwachung der Nierenfunktion werden Serum-Harnstoff, Kreatinin, Cystatin C und die Elektrolyte regelmäßig bestimmt. Eine Urinuntersuchung sollte durchgeführt werden, um die Serumkonzentration sowie die Proteinurie und mögliche Harnwegsinfektionen zu detektieren. Der Blutdruck sollte regelmäßig, vorzugsweise mittels Heimmessungen, überwacht werden (1).

Im Verlauf der Erkrankung werden Leberveränderungen zunehmend offensichtlicher, darunter ein inhomogenes Leberparenchym, Hepatomegalie, dilatierte Gallengänge und Leberfibrose. Diese Veränderungen können mit Zeichen eines portalen Hypertonus und dem Caroli-Syndrom einhergehen, welche in dieser Altersgruppe häufiger diagnostiziert werden (1). Die Thrombozytopenie ist ein häufiges Zeichen für einen portalen Hypertonus, der häufig mit Splenomegalie einhergeht. Ein höheres Milzvolumen korreliert oft mit einer verlängerten Prothrombinzeit (32).

Weitere Laborparameter wie Gamma-GT können in dieser Altersgruppe deutlich erhöht sein, während die Lebertransaminasen meist im Normbereich liegen (32, 33). Besonders wichtig ist auch die Überwachung der Gewichtszunahme und linearen Größenzunahme, um sicherzustellen, dass die Patient*innen altersgerecht wachsen und keine Gedeihstörungen auftreten (1).

1.1.6. Therapie

Derzeit existiert keine kurative Therapie für die ARPKD. Die Behandlung ist daher primär supportiv, mit dem Ziel, die Lebensqualität zu verbessern und Nieren- und Leberkomplikationen zu reduzieren (1, 5, 8). Experten betonen die Bedeutung eines interdisziplinären und interprofessionellen Ansatzes, der von der perinatalen Periode bis hin zum Erwachsenenalter reicht (1, 34).

Für Patient*innen mit respiratorischer Insuffizienz sollte eine respiratorische Unterstützung in Form von invasiver oder nicht-invasiver Beatmung in Erwägung gezogen werden. In besonders schweren Fällen kann eine extrakorporale

Membranoxygenierung (ECMO) in Betracht gezogen werden (1). In einer aktuellen Studie von Short et al. erhielten fünf Neugeborene eine ECMO-Behandlung, die über einen Zeitraum von 4 bis 23 Tagen durchgeführt wurde. Vier der fünf behandelten Kinder überlebten den Eingriff (35). Bei massiv vergrößerten Nieren kann eine unilaterale oder bilaterale Nephrektomie erforderlich sein, um die diaphragmale Exkursion zu verbessern und so Fütterungsschwierigkeiten oder einen massiven arteriellen Hypertonus zu vermeiden (1, 4). Im Falle von Fütterungsschwierigkeiten muss drauf geachtet werden, dass die Kinder mit ausreichend Flüssigkeit und Nährstoffen über Nasensonde oder PEG-Sonde erhalten (1, 5, 36).

Für Kinder mit einer CKD oder end-stage renal disease (ESRD) stehen verschiedene pädiatrischen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, darunter Hämodialyse, Peritonealdialyse (die Standardmethode im Kindesalter) und Nierentransplantation (1, 4, 34). Ab einem Alter von einem Jahr stellt die Nierentransplantation die Standardtherapie bei Nierenversagen dar (1). Der arterielle Hypertonus muss häufig mit einer Kombination von Antihypertensiva behandelt werden. ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) sind die bevorzugten Medikamente, wobei eine Kombination dieser Substanzen vermieden werden sollte (34, 36, 37). Elektrolytveränderungen, wie eine Hyponatriämie, sollte regelmäßig überwacht und entsprechend korrigiert werden, etwa durch Anpassungen der Wasser- und Natriumzufuhr (28, 36).

1.1.7. Prognose

Der Verlauf der ARPK ist stark variabel, was zu erheblichen Schwankungen in den berichteten Mortalitätsraten führt. Die 1-Jahres-Mortalität variiert in verschiedenen Studien zwischen 9 bis 81 %, wobei die meisten Studien Werte im Bereich von 20 bis 30 % angeben. Häufige Todesursache sind respiratorisches Versagen oder Sepsis (36, 38, 39). Die Überlebensrate nach einem Jahr liegen zwischen 85 und 87 %, während die 10-Jahres-Überlebensrate bei etwa 82 % liegt (22, 37). In den letzten Jahren hat die moderne respiratorische Unterstützung sowie die

Einführung von Nierenersatztherapien (KRT) das Überleben von Patient*innen mit ARPKD signifikant verbessert (1).

Viele Patient*innen mit ARPKD leiden in der frühen Lebensphase an einem schweren arteriellen Hypertonus. Dieser neigt dazu, sich mit dem Alter zu stabilisieren und kann im Laufe der Zeit in normotensive Werte übergehen (36).

Etwa 50 % der Betroffenen entwickeln innerhalb der ersten beiden Lebensdekaden ein Nierenversagen (22, 23, 37). Pulmonale Komplikationen sind bei Neugeborenen mit ARPKD häufig und betreffen zwischen 13 bis 75 % der Fälle. Etwa 40 % der betroffenen Neugeborenen benötigen temporär eine ventilatorische Unterstützung. Es wird angenommen, dass diese Kinder aufgrund der schwereren pulmonalen Hypoplasie auch häufiger renale Komplikationen entwickeln. Das Alter bei Auftreten der ARPKD spielt eine entscheidende Rolle für das Langzeitüberleben. Kinder, bei denen die Erkrankung später im Leben diagnostiziert wird, haben eine bessere Prognose und ein verbessertes Überleben im Vergleich zu früh diagnostizierten Fällen (36).

Die Leberbeteiligung spielt eine zentrale Rolle bei der ARPKD, da etwa 11 bis 47 % der Patient*innen an einer congenitalen Leberfibrose leiden. Einer der häufigsten Komplikationen dieser Leberbeteiligung ist der portale Hypertonus, der in 20 bis 65 % der Fälle auftritt (23, 36). Der portale Hypertonus kann zu ösophagealen Varizen führen, die in 20 bis 36 % der Fälle nachgewiesen werden. Obwohl der PH häufig vorkommt, führt er nur in Ausnahmefällen zu einer Leberfunktionsstörung und ist selten die direkte Todesursache bei ARPKD (36).

1.1.8. Differentialdiagnosen

Nicht nur Mutationen im PKHD1- und DZIP1L-Gen können den phänotypischen Ausdruck der ARPKD verursachen. Auch andere rezessive und dominante Mutationen sollten als potenzielle Ursachen in Betracht gezogen werden (3). Eine wichtige Differentialdiagnose stellt die autosomal dominante polyzystische

Nierenerkrankung (ADPKD) dar, insbesondere in Fällen, in denen die Erkrankung früh auftritt und schwer verläuft (3, 29, 40, 41). Klinisch ähneln sich ARPKD und die ADPKD in vielen Aspekten, jedoch treten bei der ADPKD seltener hepatobiliäre Komplikationen auf. Stattdessen sind kardiovaskuläre Komorbiditäten, wie intrakranielle Aneurysmen, häufiger zu finden (3).

Eine schwere, früh einsetzende PKD kann auch durch Mutationen im PKD1-Gen oder im TSC2-Gen bedingt sein, die ein ähnliches klinisches Bild erzeugen. Zudem kann eine HNF1 β /TCF2-Mutation ähnliche klinische Merkmale wie die ARPKD aufweisen, da sie bereits pränatal zu hyperechogenen, polyzystisch vergrößerten Nieren führt (3).

Eine weitere wichtige Differentialdiagnose ist die Nephronophthisis (NPHP), bei der tubulointerstitielle Zysten und Fibrose auftreten, während die Nierengröße jedoch im Vergleich zur ARPKD meist kleiner bleibt. Zudem können Mutationen in anderen ziliären Genen ähnliche klinische Merkmale hervorrufen, wie dies bei Bardet-Biedl-Syndrom, Joubert-Syndrom, Meckel-Syndrom und von Hippel-Lindau-Syndrom der Fall ist (3).

Aufgrund dieser zahlreichen Differentialdiagnosen ist es von entscheidender Bedeutung, dass nicht jede pränatal entdeckte vergrößerte, hyperechogene Niere automatisch auf eine ARPKD hinweist (40, 42).

2. Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine narrative Auswertung der vorhandenen Literatur. Um den aktuellen Wissensstand bezüglich der ARPKD, mit Fokus auf die Hepatopathien, zu erfassen, wurde im Sommersemester 2024 eine umfassende Literaturrecherche mithilfe der medizinischen Datenbank Pubmed und der Google Scholar durchgeführt. Dabei wurden sowohl englische als auch deutsche Reviews, Fachjournale, Expertenmeinungen, Studien und Publikationen als Quellen herangezogen. Zur Verwaltung der recherchierten Literatur wurde das Programm EndNote 21 verwendet.

Der Großteil der herangezogenen Literatur stammt aus den letzten 20 Jahren, jedoch wurden vereinzelt auch ältere Quellen, die bis ins Jahr 1986 zurückreichen, berücksichtigt, insbesondere wenn keine valide neuere Literatur zu diesem Teilbereich verfügbar war. Die Mehrheit der für den Ergebnisteil herangezogenen Studien wurden in Europa und den USA durchgeführt. Daher bezieht sich diese Literaturrecherche nahezu ausschließlich auf Daten von Patient*innen aus Westeuropa und Nordamerika, während Daten aus anderen Regionen, wie etwa Asien, Afrika oder Lateinamerika, nicht in ausreichendem Maße berücksichtigt werden.

Für die Einleitung, Grundlegende Informationen zur ARPKD, wurde das Schlagwort „arpkd“ in Kombination mit „NOT adpkd“ verwendet. Um die Literatursuche für die Lebererkrankungen bei der ARPKD einzugrenzen wurde für den Teil der Ergebnisse das Schlagwort „arpkd“ mit „hepatic fibrosis“, „CHF“ und „Caroli-Syndrom“ kombiniert. Zusätzlich wurde mit den Schlagwörtern „survival“, „gender“, „age“, „imaging“ und „genetics“ gearbeitet, um die gesuchten Informationen zu finden.

Die Arbeit wurde unter Zuhilfenahme der KI ChatGPT auf Rechtschreibfehler überprüft und in Bezug auf die Lesbarkeit optimiert.

3. Ergebnisse

3.1. Hepatopathien bei der ARPKD

Patient*innen mit ARPKD zeigen häufig Leberveränderungen, darunter dilatierte Gallengänge und peribiliäre Fibrose, die zusammen die kongenitale Leberfibrose (CHF) bilden (43). Neben der CHF können auch nicht-obstruktive, sakkuläre und fusiforme Dilatationen der intrahepatischen Gallengänge auftreten, die als Caroli-Syndrom bezeichnet werden (2, 44). Wenn jedoch die dilatierten Gallengänge ohne eine begleitende Fibrosierung des Portaltrakts vorhanden sind, spricht man von der Caroli-Krankheit (Caroli disease), welche deutlich seltener und eher bei der ADPKD vorkommt (43).

Bei fast allen Patient*innen mit ARPKD findet man bereits bei der Geburt mikroskopische Zeichen einer CHF, die jedoch klinisch in der Regel zunächst nicht auffallen. Im Verlauf der Erkrankung können sich Komplikationen wie portalen Hypertonus bemerkbar machen, der mit einer Splenomegalie, Hypersplenismus, Thrombozytopenie und gastroösophageale Blutungen einhergehen können (2).

Kinder mit Caroli-Syndrom haben aufgrund der Cholestase ein erhöhtes Risiko, eine Cholangitis zu entwickeln (2). Die CHF bei ARPKD kann prinzipiell durch eine Lebertransplantation behandelt werden, was in schweren Fällen eine therapeutische Option darstellt (24).

3.1.1. Epidemiologie

Die Häufigkeit der Leberbeteiligung bei Patient*innen mit ARPKD variiert in der Literatur zwischen 45 und 90 %, je nach Studie (32, 45, 46). Eine Untersuchung zeigte, dass nahezu ein Drittel der Patient*innen mit Leberbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 20 Jahre waren (26). In einer anderen Studie wurden bei 26 % der Patient*innen zu Beginn der Diagnose eine Leberbeteiligung

mit entsprechenden Symptomen festgestellt. Bei 60 % der Kinder unter fünf Jahren wurde eine Splenomegalie beobachtet, die als früher Indikator für Gallenfunktionsstörungen gilt (32).

Im Verlauf entwickeln 26 bis 68 % der Patient*innen einen PH als Folge der CHF (47, 48). Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2021 berichtete, dass 60 bis 65 % der Patient*innen innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 15 Jahren Anzeichen eines PH aufwiesen. Von diesen Patient*innen erlitten 25 % hepatische Komplikationen, darunter Varizenblutungen (23).

Das Caroli-Syndrom wird bei etwa 60 % der Patient*innen mit ARPKD diagnostiziert (26). Etwa 7 % der Patient*innen, die die neonatale Periode überleben, benötigen im weiteren Verlauf eine Lebertransplantation (37).

3.1.2.Pathophysiologie

Das Fibrocystin/Polyductin-Protein ist primär an den primären Zilien lokalisiert, die in verschiedenen Zelltypen der Leber vorkommen, darunter auch in den portalen Fibroblasten und den hepatischen Sternzellen. Diese Zellen gelten als Vorläuferzellen und spielen eine zentrale Rolle bei der Progression der CHF (43, 49). Die hepatischen Komplikationen bei der ARPKD entstehen durch einen Entwicklungsdefekt (43). Die CHF und die Caroli-Disease resultieren beide aus einer Fehlbildung der Duktusplatte. Die Duktusplatte ist eine zylindrische Zellschicht, die die Pfortaderäste umgibt und als embryonaler Vorläufer der intrahepatischen, interlobulären und intralobulären Gallengänge dient (49). Bei der ARPKD kommt es jedoch zu einem Reifungsstopp und Fehler im Remodeling der Duktusplatte, was zur Persistenz von embryonalen Gallengangsstrukturen führt (43, 49). Diese abnormen Gallengänge können sich massiv dilatieren und zu makroskopischen Zysten führen, die mit den intrahepatischen Gallengängen in Verbindung stehen (43).

Infolge dieser Veränderungen kommt es zu einer Fibrosierung des Portalgewebes (49). Die Portalvenen zeigen häufig abnormale Merkmale, darunter eine erhöhte Anzahl von kleineren und eng verzweigten Portalvenenästen. Bereits bei der Geburt ist die Leberfibrose des Portalvenentrakts häufig vorhanden. Im Kindesalter schreitet die periportale Fibrosierung weiter fort und kann zu einer Hepatomegalie, einem portalen Hypertonus und rezidivierenden Cholangitiden führen (43, 49).

3.1.3. Leberhistologie

Makroskopisch zeigt sich die Leber bei der ARPKD in der Regel entweder normal oder leicht vergrößert. Im Gegensatz zur ADPKD ist jedoch keine ausgedehnte Zystenbildung erkennbar. Mikroskopisch weisen die Portalfelder typischerweise einen Gallengang, einem Leberarterienast und häufig einen verminderten oder vollständig abwesenden Pfortaderzweig auf. In den frühen Krankheitsstadien lassen sich persistierende Duktusplatten erkennen, die um die Portalfelder herum angeordnet sind (50). Im späteren Verlauf der Erkrankung können sich vergrößerte Trakten, die durch bindegewebige Brücken verbunden sind und Querschnitte von proliferierenden Gallengängen enthalten. Diese Veränderungen entsprechen der CHF (28, 32, 50, 51).

Kongenitale Leberfibrose (CHF)

Makroskopisch erscheint die Leber bei der CHF in der Regel leicht vergrößert und derb. Zystenbildung wird hier nur dann beobachtet, wenn zusätzlich ein Caroli-Syndrom vorliegt. Mikroskopisch lassen sich erweiterte Portalfelder mit fibrotischen Portalbändern erkennen. Innerhalb dieser fibrösen Bänder finden sich zahlreiche Gallengangsstrukturen, die häufig verlängert, verzweigt oder geschlängelt erscheinen (52). Die Portalvene ist häufig schwer erkennbar oder vollständig abwesend (50, 52).

Typisch für biliäre Erkrankungen ist ein charakteristisches Narbenmuster, das als unregelmäßig und puzzleartig beschrieben wird (52). Um eine CHF von einer

Leberzirrhose zu unterscheiden, ist es wichtig, auf das Narbenmuster, die Portalvenen sowie Veränderungen in der Duktusplatte zu achten (53).

Caroli-Krankheit (Caroli disease)

Makroskopisch zeigt sich die Caroli-Krankheit durch sackförmigen Dilatationen der großen, segmentalen Gallengänge, die in kontinuierlichem Zusammenhang mit dem Gallengangsystem stehen (54). Innerhalb eines einzelnen Gallenganges können mehrere Abschnitte dilatiert sein, während dazwischen normale Segmente erhalten bleiben. Mikroskopisch erscheint das Duktusepithel häufig normal, jedoch treten häufig Ulzerationen, Entzündungen und Ansammlungen von Gallenflüssigkeit im Gewebe auf (53). Tritt die Caroli-Krankheit gleichzeitig mit einer CHF auf, wird dies als Caroli-Syndrom bezeichnet (50).

3.1.4. Klinische Präsentation und Diagnostik

Wenn sich die ARPKD erstmals im Kindesalter (ab einem Jahr) bis zum jungen Erwachsenenalter präsentiert, überwiegen häufig die hepatobiliäre Manifestationen, die auf eine Entwicklungsstörung beim Remodeling der biliären Duktusplatte zurückzuführen sind (1).

Bereits bei der Geburt lassen sich oft mikroskopische Anzeichen einer CHF nachweisen, klinisch, radiologisch oder im Labor zeigen sich bei den Neugeborenen und Kleinkindern jedoch meist keine offensichtlichen Hinweise (8, 24). Die Leberveränderung bei ARPKD manifestieren sich primär durch einen PH (55), der durch Splenomegalie (palpable Milz, die mehr als 2cm unter dem linken Rippenrand oder mehr als 1cm größer als das obere Limit einer normalen Milzgröße für das jeweilige Alter) und Thrombozytopenie (unter 150 mm^3) sowie bekannte Varizen, Aszites oder ein hepatopulmonales Syndrom charakterisiert ist. Der portale Hypertonus kann im weiteren Verlauf zu einem Hypersplenismus und ösophagealen Varizen mit erhöhter Blutungsneigung führen (28).

Ösophageale Varizenblutungen sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden (56). Der portale Hypertonus manifestiert sich in der Regel im Kindesalter. Bei Jugendlichen und Erwachsenen, die zuvor nicht mit einer ARPKD-Diagnose bekannt waren, treten häufig Komplikationen im Zusammenhang mit PH auf, wie etwa Cholangitis, Sepsis oder Probleme durch Gallensludge oder Gallensteine (4). Diese Komplikationen entstehen durch die zystische Dilatation der Gallengänge, die eine Cholestase verursachen kann (56).

Die Diagnose einer Cholangitis im Kindesalter kann schwierig sein, da nicht immer die klassische Trias aus Fieber, Gelbsucht und rechten Oberbauchschmerzen vorliegt (28). Eine erhöhte alkalische Phosphatase und ein erhöhtes Gamma-GT können auf eine akute ascendierende Cholangitis hindeuten, jedoch schließen normale Leberenzymwerte eine solche Diagnose nicht aus (1).

Patient*innen über 40 Jahre mit ARPKD/CHF haben ein erhöhtes Risiko, ein Cholangiokarzinom zu entwickeln (24, 27).

Im US lassen sich bei ARPKD-Patient*innen typischerweise eine erhöhte Leberechogenität, Splenomegalie sowie intra- und extrahepatische Gallengangszysten und -dilatationen nachweisen. Die Echogenität der Leber ist diffus erhöht und die Parenchymtextur erscheint vergrößert, insbesondere bei Hochauflösungs-US. In diesem Verfahren können makroskopische Zysten oder fusiforme Dilatationen der intra- und extrahepatischen Gallengänge dargestellt werden. Weiterhin ist die periportale Verdickung, die durch die Fibrose verursacht wird, gut sichtbar (2).

Bei den meisten Patient*innen zeigen sich makroskopische Dilatationen der kleinen peripheren oder größeren zentralen intrahepatischen Gallengänge, wie sie im Caroli-Syndrom vorkommen. Im Gegensatz dazu erkennt man bei der Caroli-Krankheit meist Makrozysten im Leberparenchym. Bei bis zu 55 % der Betroffenen können sowohl intra- als auch extrahepatische dilatierte Gallengänge sowie eine vergrößerte Gallenblase identifiziert werden (2, 32).

Mittels der farbkodierten Dopplersonographie kann die Hämodynamik des Pfortadersystems beurteilt werden (2). Dabei ist besonders auf die Blutflussrichtung zu achten, insbesondere auf retrograden Fluss in der Pfortader oder der Milzvene sowie auf variköse venöse Kollateralen mit rekanilierter Nabelvene (1, 2). Zusätzlich können multiple Gefäße um die Leberpforte sichtbar gemacht werden, die einer cavernösen Transformation ähneln, obwohl das Lumen der Pfortader offen bleibt (2, 32). Diese cavernöse Transformation sollte als eine Entwicklungsduplikation verstanden werden und stellt eine charakteristische Erscheinung der CHF dar, da sie in der Regel bereits vor dem Auftreten des PH vorhanden ist (2).

Darüber hinaus lässt sich eine Splenomegalie durch die klinische Untersuchung und abdominale US-Untersuchung gut erkennen (28). Zur genaueren Beurteilung der Leber und Milz kann eine US-Elastographie durchgeführt werden. (57)

Mit CT lässt sich das Leberparenchym bei CHF-Patient*innen zwar nicht vollständig beurteilen, jedoch können abnormale Formen und die Größe der Leber gut dargestellt werden (2). Häufig zeigt sich der linke Leberlappen unverhältnismäßig vergrößert im Vergleich zum rechten (2, 32, 58). Dies führt dazu, dass der vergrößerte linke Leberlappen bei CHF-Patient*innen oft unterhalb des Xiphoids tastbar ist, während der rechte Leberlappen in der Regel nicht unter dem Rippenbogen palpieren kann (2, 32).

Die periportale Verdickung erscheint im CT als eine verminderte periportale Kontrastaufhebung. Eine Splenomegalie sowie Varizen sind im CT deutlich abbildbar. Ein charakteristisches Bild, das insbesondere bei der Caroli-Krankheit beobachtet wird, ist das „centrale dot sign“, welches einen Pfortaderast in der Mitte eines dilatierten intrahepatischen Gallengangs darstellt. Dieses Zeichen ist sowohl im CT als auch in der MRT sichtbar (2).

Ein wesentlicher Nachteil der CT-Untersuchung bei ARPK/CHF-Patient*innen ist die potenzielle Niereninsuffizienz, die die Verwendung von Kontrastmittel erschwert oder unmöglich machen kann. Daher sollte vor der Durchführung

sowohl Blut- als auch Urinlabortests durchgeführt werden, um die Nierenfunktion zu überprüfen (2).

Die MRT spielt heute eine zentrale Rolle in der Diagnostik der ARPKD/CHF, insbesondere zur Beurteilung der Leber- und Gallengangsbeteiligung. Neben den konventionellen T1-W- und T2-W-Sequenzen wird insbesondere die MR-Cholangiographie (MRCP) eingesetzt, um das biliäre System umfassend darzustellen (1, 2).

Ein charakteristisches Merkmal der CHF ist die Dilatation der Gallengänge in der Leberperipherie, die nicht, wie in normalen Fällen, verjüngen, sondern sich ausweiten und oft in Form von kleinen Zysten oder Zysternen sichtbar werden. In der MRCP können auch Steine sowie Anzeichen einer Cholangitis erkannt werden (2).

Das Leberparenchym bei einer CHF erscheint in der T2-W-Gewichtung ungleichmäßig, mit heterogenen Signalveränderungen. Die periportale Fibrose ist durch eine hohe Signalintensität entlang der Pfortaderäste gut sichtbar. Darüber hinaus ermöglicht die MRT auch die Darstellung von Hinweisen auf PH, wie Kollateralen und Hepatosplenomegalie (2).

Für die Caroli-Disease sind in der MRCP typische hypointense (T1-W) bzw. hyperintense (T2-W) Dilatationen der intrahepatischen Gallengänge zu beobachten (1).

Sowohl das CT als auch das MRT liefern in der Diagnostik der ARPKD/CHF vergleichbare Informationen. Aufgrund des Fehlens ionisierender Strahlung wird das MRT jedoch häufig dem CT vorgezogen (2). Eine Leberbiopsie ist in der Regel bei der ARPKD/CHF nicht indiziert (28).

Im Labor können typische Zeichen eines portalen Hypertonus festgestellt werden, darunter eine Thrombozytopenie und eine verlängerte Prothrombinzeit (1). Die Thrombozytopenie gilt als ein verlässlicher Marker für einen PH oder eine

Splenomegalie. Ab einem Milzvolumen von über $500\text{mL}/\sqrt{1,73\text{m}^2}$ sinken sowohl die Thrombozyten- als auch die Leukozytenzahl unter den normalen Bereich (32). Die Gamma-GT kann deutlich erhöht sein, während die Lebertransaminasen in der Regel nur leicht oder gar nicht erhöht sind (1, 32).

Zur weiteren Beurteilung der Leberfunktion sollte zusätzlich das kleine Blutbild, die Serumgallensäure sowie Werte zur Beurteilung der Lebersynthese, wie die Serumalbuminkonzentration und die Blutgerinnung bestimmt werden. Auch der 25-Hydroxyvitamin D-Spiegel sowie andere fettlöslichen Vitaminspiegel können wertvolle Hinweise auf den Zustand der Leber geben (1).

3.1.5. Therapie

Die Therapie der biliären Dysfunktion bei der ARPKD richtet sich einerseits nach dem Risiko einer aufsteigenden Cholangitis und andererseits nach dem Risiko eines PH, der als Folge der Leberfibrose auftreten kann (1). Besonders die extrarenalen Manifestationen der ARPKD sind jedoch oft schwer zu behandeln, da es an ausreichend evidenzbasierter Erfahrung fehlt (8).

Die bakterielle Cholangitis bei Patient*innen mit ARPKD wird häufig unterdiagnostiziert, da sie häufig asymptomatisch verläuft (1, 8). In einigen Fällen kann sie sich als rezidivierende Bakteriämie mit Darmbakterien präsentieren, ohne die typischen klinischen Merkmale einer Cholangitis. Angesichts dessen stellt sich die Frage, ob eine prophylaktische Antibiotikatherapie sinnvoll wäre. Experten raten jedoch davon ab, eine routinemäßige Antibiotikaprophylaxe zur Prävention von Cholangitiden bei ARPKD-Patient*innen durchzuführen. Eine Antibiotika-Prophylaxe von 6 bis 12 Wochen kann jedoch in Erwägung gezogen werden, wenn eine Cholangitis auftritt, nach einer Lebertransplantation oder bei verstärkter Immunsuppression (28).

Bei einer Cholestase sollte überprüft werden, ob die Fettabsorption sowie die Absorption fettlöslicher Vitamine beeinträchtigt sind. Falls erforderlich, sollten

diese Mängel individuell ausgeglichen werden (1). Im Falle einer chronischen Cholestase können choloretische Mittel wie die Ursodeoxycholsäure (UDCA), die den Gallenfluss fördern, prinzipiell hilfreich sein (28). Die Behandlung mit UDCA hat sich bei der Caroli-Krankheit als wirksam erwiesen, um die Entwicklung von primären Hepatolithiasis und Cholangitiden zu verhindern (59).

Insgesamt wird der Einsatz von UDCA bei Lebererkrankungen kontrovers diskutiert. So kam z.B. eine Studie aus dem Jahr 2009 zu dem Schluss, dass die Therapie mit UDCA bei primär sklerosierender Cholangitis möglicherweise eine toxische Wirkung haben könnte. Zwar verbesserten sich die Serumleberwerte nach hochdosierter UDCA-Therapie, jedoch wurde keine Verlängerung der Überlebensrate festgestellt, und es traten vermehrt Komplikationen wie Varizen und Lebertransplantationen auf (60). Die Relevanz dieser Ergebnisse für CHF-Patient*innen (z. B. bei ARPKD) ist bislang unklar. Expert*innen empfehlen daher, UDCA bei ARPKD-Patient*innen nicht routinemäßig zu verabreichen (28).

Im Falle von Gallensteinen kann zudem eine retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) durchgeführt werden (49).

Komplikationen des PH sollten gezielt therapiert werden. Bei ösophagealen Varizen kommen verschiedene therapeutische Ansätze in Betracht, darunter die Gabe von Betablockern, endoskopischen Bandligaturen (EBL) oder Sklerosierung sowie ein portosystemischer Shunt (28, 55, 61). Ein interventioneller oder chirurgischer Shunt kann bei einem progressivem PH erforderlich sein. Ein Beispiel hierfür ist der transjuguläre intrahepatische portosystemischer Shunt (TIPS), insbesondere wenn eine gute Restnierenfunktion erhalten ist (1, 62). Der portosystemischen Shunt ermöglicht die Umgehung der fibrotischen Leber und führt zu einer Senkung des portalen Drucks (56).

Bei schweren und therapieresistenten Fällen des PH oder bei schwerwiegenden Nieren- und biliären Komplikationen kann eine Lebertransplantation oder eine kombinierte Nieren- und Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden (1). Solche Eingriffe sind jedoch mit erheblichen Risiken verbunden und erfordern eine

lebenslange Immunsuppression (56). Die kombinierte Nieren- und Lebertransplantation wird insbesondere bei Patient*innen mit terminalen Nierenversagen sowie ausgeprägter Dilatation der Gallengänge und/oder rezidivierende Cholangitiden erwogen. Die Entscheidung über den Einsatz dieser Therapie muss individuell getroffen werden (4, 55). In einigen Fällen kann zusätzlich eine Splenektomie und/oder Nephrektomie notwendig sein, um ausreichend Raum für die Transplantation zu schaffen (55).

3.2. Patientencharakteristika assoziiert mit Krankheitsprogression

Um die Krankheitsprogression der Leber zu bestimmen und mögliche Prognosen zu erstellen, wurde in der vorliegenden Arbeit eine Übersicht über relevante Studien und eine zusammenfassende Analyse der Ergebnisse gegeben, die sich mit verschiedenen Patientencharakteristika befassen. Die untersuchten Charakteristika umfassen grundlegende demografische Merkmale (Geschlecht und Alter), klinische Laborparameter, bildgebende Verfahren, Korrelation zwischen Leber- und Nierenfunktion sowie genetische Faktoren.

3.2.1. Basischarakteristika (Geschlecht, Alter)

Geschlecht

Eine Studie aus dem Jahr 1996 zeigte, dass 46 % der betroffenen Patient*innen klinische Anzeichen einer Leberfibrose, wie ösophageale Varizen oder eine Splenomegalie, aufwiesen. Geschlechtsspezifisch betrachtet lagen die Prävalenzraten bei 45 % bei den Männern und 47 % bei den Frauen. Ösophageale Varizen wurden bei sechs Jungen und drei Mädchen festgestellt. Das Caroli-Syndrom wurde bei 12 % der Jungen und 6 % der Mädchen diagnostiziert (46).

In einer Untersuchung von Burgmaier et al. konnte gezeigt werden, dass das Überleben ohne portaler Hypertonie nicht vom Geschlecht abhängig ist. Das 15-

Jahres-Überleben ohne portale Hypertonie betrug 40 % bei den Männern und 35 % bei den Frauen. (Burgmaier+Brinker 2021) Auch einer weiteren Studie aus dem Jahr 2020 fand keinen geschlechtsspezifischen Unterschied hinsichtlich des Leberüberlebens (31).

In einer Studie von Gunay-Aygun et al., in der erkrankte Geschwister untersucht wurden, zeigte sich, dass der Schweregrad des PH nicht vom Geschlecht abhängt. Sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patient*innen konnte der PH in unterschiedlich schweren Formen auftreten, von mild bis schwer (32).

Alter

In einer Studie von Zerres et al. wurde eine positive Korrelation zwischen dem Erkennen klinischer Anzeichen einer Leberfibrose und dem zunehmenden Alter der Patient*innen festgestellt. Das Durchschnittsalter der letzten Leberuntersuchung mittels US betrug bei Patient*innen mit offensichtlicher Leberveränderungen, die sich in Bezug auf Echogenität und Größe zeigten, 7,4 Jahre. Bei jenen ohne Leberveränderungen lag das Durchschnittsalter bei 4,2 Jahren (46).

Eine Studie aus dem Jahr 2021 zeigte, dass bei nur einem Patienten bereits bei der Geburt Leberzysten festgestellt wurden. Innerhalb des ersten Lebensjahres traten bei vier Patient*innen sowohl Nieren- als auch Leberbeteiligung auf, während acht der Patient*innen eine isolierte Lebererkrankung entwickelten. Insgesamt wurden 38 Studienteilnehmer*innen untersucht. Patient*innen, bei denen die Diagnose einer ARPKD erst nach dem ersten Lebensjahr gestellt wurde, präsentierten sich vorwiegend mit Lebersymptomen (63).

Zwei Studien aus dem Jahr 2014, von Guay et al. und Hartung et al., kamen zu dem Ergebnis, dass Kinder im ersten Lebensjahr in der Regel noch keine Leberveränderungen aufwiesen (28, 64). Eine weitere Untersuchung zeigte, dass pränatal keine Leberveränderungen festgestellt werden konnten, was darauf hindeutet, dass Leberprobleme in der Regel erst zu einem späteren Zeitpunkt im Leben manifestiert werden (33).

Eine zusätzliche Studie von Guay und Desmond kam zu dem Schluss, dass das Auftreten eines PH mit dem Alter zunimmt. Zudem wurde festgestellt, dass das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung signifikant jünger war als das Durchschnittsalter pro Kohorte. Dies legt nahe, dass nur ein Teil der Patient*innen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer klinisch signifikanten portalen Fibrose haben (37).

Betroffene, die perinatal asymptomatisch waren und eine mildere Form der Nierenerkrankung aufwiesen, präsentierten sich erst im späteren Kindes- oder Erwachsenenalter mit klinischen Zeichen wie Splenomegalie oder Thrombozytopenie, da der PH zu diesem Zeitpunkt bereits fortgeschrittener war. In der genannten Studie wurde zudem festgestellt, dass 60 Prozent der Patient*innen, die jünger als fünf Jahre waren, eine Splenomegalie aufwiesen. Dieser Prozentsatz unterscheidet sich jedoch nicht signifikant von den älteren Patientengruppen. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass der PH bei ARPKD früh im Leben einsetzt und sich im Verlauf der Zeit zunehmend verschlechtert (32). Bei viele Patient*innen mit PH trat ein Hypersplenismus bereits vor dem 10. Lebensjahr auf, während ösophageale Varizen im Durchschnitt etwa drei Jahre später diagnostiziert wurden (65).

In einer Studie von Roy et al. wurde bei den Kontrolluntersuchungen nach dem ersten Lebensjahr bei 83 % der Betroffenen eine Hepatomegalie und bei 60 % eine Splenomegalie festgestellt. Im weiteren Verlauf erlitten 23 % der Patient*innen Varizenblutungen, wobei das durchschnittliche Alter bei deren Auftreten bei 12,5 Jahren lag (45).

Abdul-Majeed et al. berichtete in dieser Studie, dass bei der Kontrolluntersuchung 61 % der Patient*innen einen fortschreitend verschlechternden PH aufwiesen, während 39 % einen stabilen PH hatten. Die Autoren schlugen vor, den PH in drei Gruppen (keine, stabile, progressive Splenomegalie) zu unterteilen, um mögliche biologische Marker für die Krankheitsprogression zu identifizieren (31).

3.2.2.Laborparameter

Eine Studie aus dem Jahr 1996 zeigte, dass bei Patient*innen mit Leberbeteiligung keine signifikante Erhöhung der Leberenzyme Glutamat-Pyruvat Transaminase (GPT), Glutamat-Oxaloacetat Transaminase (GOT) und alkalischen Phosphatase (AP) im Vergleich zu Patient*innen ohne Leberbeteiligung festzustellen war. Allerdings wurde eine signifikante Erhöhung der Gamma-Glutamyl Transpeptidase (GGT) bei den betroffenen Patient*innen beobachtet (46). In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2021 war die GGT leicht erhöht, während das Serumalbumin keine signifikante Abweichung von den Normwerten zeigte (63).

In einer Studie von Burgmaier et al. waren die Serum-Leberfunktionstests lediglich in einer kleinen Subkohorte der Patient*innen erhöht (33). Die Ergebnisse dieser Untersuchung legen nahe, dass die Standard-Leberfunktionstests in vielen Fällen nicht ausreichend sind, um eine Leberbeteiligung bei ARPKD adäquat zu beurteilen (26, 33).

Eine weitere Untersuchung aus dem Jahr 2020 zeigte, dass die Leberfunktion bei den meisten Patient*innen mit ARPKD innerhalb des normalen Bereichs blieb. Die Prothrombinzeit (PT), das Serumalbumin und das direkte Bilirubin waren normal oder nur minimal verändert. Die Leberenzyme ALT, AST und GGT lagen ebenfalls im Normalbereich oder waren leicht erhöht, wobei ein leichter Anstieg mit zunehmenden Alter der Patient*innen beobachtet wurde. Bei den Patient*innen mit PH waren jedoch die GGT, das direkte Bilirubin, Ammoniak und der APRI (AST/Thrombozyten-Ratio Index) nominal erhöht, während die Thrombozytenanzahl signifikant niedriger war. Besonders bemerkenswert war, dass die AST- und Ammoniakwerte bei den Patient*innen mit progressiv verschlechterndem PH nominal höher, als bei denen mit stabilem PH. Der mittlere Unterschied zwischen diesen Werten in der ersten und letzten Untersuchung war jedoch in beiden Gruppen ähnlich (31).

Eine andere Studie untersuchte die Korrelation zwischen Lebervolumen und den Serumwerten Albumin sowie direktem Bilirubin, konnte jedoch keinen signifikanten Zusammenhang feststellen. Bei Patient*innen mit Splenomegalie war die PT signifikant verlängert. Interessanterweise korrelierte die PT nicht mit den Werten für direktes Bilirubin oder Albumin, jedoch zeigte sich eine signifikante Korrelation mit dem Milzvolumen. Darüber hinaus war die Thrombozytenanzahl bei Patient*innen mit Splenomegalie signifikant niedriger als bei jenen ohne Splenomegalie. Es wurde zudem ein rückläufiger Trend der Thrombozytenzahl mit steigendem Alter beobachtet. Bei den Leberenzymen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Splenomegalie festgestellt werden. Auffällig war jedoch, dass bei Patient*innen mit Splenomegalie erhöhte Werte des intestinalen Fettsäure-bindenden Proteins (I-FABP) festgestellt wurden. Dieses Protein dient als Marker für eine Schädigung der Enterozyten (32).

Einer weitere Studie beschäftigte sich mit dem Zusammenhang zwischen I-FABP und dem Schweregrad der Leberbeteiligung. In dieser Studie wurden insgesamt erhöhte I-FABP Werte festgestellt, jedoch konnte kein linearer Zusammenhang zwischen den I-FABP-Spiegeln und dem Schweregrad der Lebererkrankung nachgewiesen werden (66).

3.2.3. Bildgebung und Leber- und Nierenkorrelation

Bildgebung

In einer Studie aus dem Jahr 2013 konnte keine Korrelation zwischen dem Lebervolumen und dem Volumen der Milz oder der Nieren nachgewiesen werden. Es wurde jedoch ein negativer Zusammenhang zwischen der Thrombozytenanzahl und dem Milzvolumen festgestellt. Ein ähnlicher negativer Zusammenhang wurde auch zwischen der an die Körpergröße korrigierte Milzlänge und der Thrombozytenzahl beobachtet. Patient*innen mit Splenomegalie wiesen in 83 % der Fälle eine moderate bis schwere Erhöhung der Leberechogenität auf. Im Gegensatz dazu zeigte nur 48 % der Patient*innen ohne Splenomegalie eine vergleichbare Veränderung der Leberechogenität.

Intraabdominale Kollateralgefäße konnten ausschließlich bei Patient*innen mit Splenomegalie nachgewiesen werden. Fast alle Patient*innen mit offenen Nabelschnurvenen befanden sich in der Gruppe mit Splenomegalie. Bei 22 von 27 Patient*innen mit Splenomegalie wurden ösophageale Varizen festgestellt, während nur zwei von vier Patient*innen in der Gruppe ohne Splenomegalie solche Varizen aufwiesen. Alle Patient*innen, die eine Varizenblutung erlitten, gehörten der Splenomegaliegruppe an. Zudem wiesen nahezu alle Patient*innen mit multiplen Gefäßen an der Porta hepatis eine Splenomegalie auf (32).

In einer Studie von Hartung et al. wurde versucht, den Schweregrad der Lebererkrankung bei Patient*innen mit ARPKD mittels ARFI-US-Elastographie (Akustische Radiation Force Impulse) den Schweregrad der Leberbeteiligung zu quantifizieren. Die Ergebnisse zeigten, dass Patient*innen mit ARPKD eine signifikant höhere durchschnittliche Steifigkeit der Leber und Milz im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe aufwiesen. Besonders auffällig war, dass ARPKD-Patient*innen mit Splenomegalie eine höhere durchschnittliche Leber- und Nierensteifigkeit aufwiesen als jene ohne Splenomegalie. Darüber hinaus wurde eine signifikante Erhöhung der Steifigkeit der Leber und Nieren bei Patient*innen mit verminderter Thrombozytenanzahl im Vergleich zu solchen mit normaler Thrombozytenanzahl beobachtet. Die Studie ergab ebenfalls, dass die Leber- und Nierensteifigkeit bei Patient*innen mit PH, die sowohl Splenomegalie als auch niedrige Thrombozytenanzahlen aufwiesen, signifikant höher war als bei denen ohne PH. Es wurde eine starke positive Korrelation zwischen der Leber- und Nierensteifigkeit und dem Milzlängen-Index festgestellt. Im Gegensatz dazu fand sich eine negative Korrelation zwischen der Leber- und Nierensteifigkeit und der Thrombozytenanzahl. Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass die ARFI-US-Elastographie, insbesondere des linken Leberlappens, ein wertvolles diagnostisches Instrument zur Beurteilung der Leberbeteiligung (einschließlich Leberfibrose und PH) sowie des Schweregrads der Erkrankung bei ARPKD-erkrankten Kindern darstellt (57).

Hartung et al. untersuchte auch den Einsatz der Magnetresonanzelastographie (MRE), um den Schweregrad der CHF und dem PH bei Patient*innen mit ARPKD

zu bestimmen. In dieser Studie wies die ARPKD-Gruppe eine signifikant höhere Lebersteifigkeit auf als die gesunde Kontrollgruppe. Die Milzsteifigkeit zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In dieser kleinen Kohorte konnte keine lineare Korrelation zwischen der MRE-basierten Lebersteifigkeit und der Milzlänge oder der Thrombozytenzahl nachgewiesen werden. Es wurde jedoch eine starke Korrelation zwischen der MR- und der US-Elastographie hinsichtlich der Lebersteifigkeit festgestellt. Diese Ergebnisse legen nahe, dass beide Methoden eingesetzt werden können, um den Schweregrad der Lebererkrankung bei ARPKD zu beurteilen. Der Vorteil der US-Elastographie liegt in ihrer kostengünstigen Anwendung und der Möglichkeit, sie ohne Sedierung durchzuführen. Im Gegensatz dazu ermöglicht die MRE eine umfassendere Erfassung des gesamten Organparenchyms und bietet zusammen mit anderen MRT-Sequenzen eine detailliertere Beurteilung der Anatomie der Leber und der Gallengänge. Daher könnte die MRE besonders bei Patient*innen von Nutzen sein, die eine präzisere Darstellung der Leberstruktur und der Gallengänge benötigen (67).

Eine Studie aus dem Jahr 2021 untersuchte 2D-morphologische Veränderungen der Leber bei Patient*innen mit ARPKD und fokussierte sich dabei auf die Form des linken Leberlappens sowie die Lebersteifigkeit. Die Ergebnisse zeigten, dass die Form des linken Leberlappens als Marker für die Lebersteifigkeit bei ARPKD-Patient*innen verwendet werden kann. Es wurde eine stark negative Korrelation zwischen dem Verhältnis von Umfang zu Oberfläche und der Lebersteifigkeit festgestellt, während die Länge der Nebenachse eine starke positive Korrelation mit der Lebersteifigkeit aufwies. Im Vergleich zeigte die gesunde Kontrollgruppe keine signifikante Korrelation in diesen Parametern. Die positive Korrelation zwischen der Länge der Nebenachse und der Lebersteifigkeit deutet darauf hin, dass die Steifigkeit des Leberlappens mit dem Grad der Hypertrophie des linken Leberlappens zusammenhängt. Die negative Korrelation zwischen der Lebersteifigkeit und dem Umfang-Oberflächen-Verhältnis weist auf eine fortschreitende Zunahme des kugelförmigen Erscheinungsbilds des linken Leberlappens hin, was mit einer korrespondierenden Zunahme der Lebersteifigkeit einhergeht. Darüber hinaus wurde eine starke Korrelation zwischen der Milzgröße

und der Form des linken Leberlappens festgestellt, was darauf hinweist, dass die Form des linken Leberlappens auch als potenzieller Marker für das Vorliegen eines PH dienen könnte. Für die Analyse wurde bei jeder Messung ein fester anatomischer Bezugspunkt, die Bauchaorta, verwendet, um den linken Leberlappen zu segmentieren und auf eine Schicht zu projizieren. Diese morphologischen Veränderungen des linken Leberlappens könnten somit eine alternative, nicht-invasive Methode zur Bestimmung der Lebersteifigkeit darstellen. Im Gegensatz zur MRE, die spezielle Software- und Hardwareanforderungen hat, erfordert diese Methode keine spezifischen technischen Voraussetzungen (68).

Ein vielversprechender Biomarker zur Bestimmung der Lebererkrankung bei ARPKD-Patient*innen könnte die T1-Relaxationszeit im MRT sein. In dieser Studie an PCK-Ratten wurde eine signifikant verlängerte T1-Relaxationszeit im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt. Die T1-Relaxationszeit korrelierte signifikant sowohl mit der Gallengangsdilatation als auch mit dem Ausmaß der Leberfibrose. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die T1-Relaxationszeit als potenzieller nicht-invasiver Marker für die Leberbeteiligung bei ARPKD dienen könnte, ohne dass ein Kontrastmittel erforderlich ist (69).

Leber- und Nierenkorrelation

Eine Studie aus dem Jahr 2013 untersuchte die Korrelation zwischen dem Schweregrad der Nieren- und Lebererkrankung bei Patient*innen mit ARPKD und verglich dabei das Milzvolumen in Abhängigkeit von der Nierenbeteiligung (mild versus schwer). Das durchschnittliche Milzvolumen war bei Patient*innen mit kortikomedullärer oder ausschließlich medullärer Nierenerkrankung vergleichbar. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) korrelierte nicht mit dem Milzvolumen, jedoch war die GFR bei Patient*innen mit Splenomegalie niedriger als bei jenen ohne Splenomegalie. Letztlich kam die Studie zu dem Schluss, dass es keinen direkten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Nierenerkrankung und der Leberbeteiligung bei ARPKD gibt (32).

Ähnlich zeigte eine Studie von Majeed et al., dass der Verlauf der Nierenfunktion keinen Unterschied zwischen den Patient*innen mit oder ohne PH aufwies. Ebenso gab es keine Unterschiede im Verlauf der Nierenfunktion zwischen

Patient*innen mit progressiv verschlechterndem PH und jenen mit stabilem PH. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass die Progression der Nieren- und Lebererkrankung bei ARPKD unabhängig voneinander verläuft (31).

3.2.4. Genetik und Geno- und Phänotyp Korrelation

Burgmaier et al. untersuchte in einer Studie die Genotype-Phänotyp-Korrelation des PKHD1-Gens bei 304 Patient*innen mit ARPKD. Es wird angenommen, dass zwei trunkierende Mutationen (Null/Null) zu einem vollständigen Verlust der Proteinfunktion führen. Die Studie ergab, dass die Null/Null-Variante mit signifikant schlechteren Ergebnissen in Bezug auf das PH-freie Überleben assoziiert war, im Vergleich zu anderen Genotypen. Bei Patient*innen mit zwei trunkierenden Mutationen lag das 15-Jahres-Überlebensrate ohne Anzeichen von PH (einschließlich Thrombozytopenie, Splenomegalie, Kollateralgefäße, portosystemischer Shunt oder LTx/CLTx) bei 42 %, während die 15-Jahres-Überlebensrate ohne schwerwiegende Leberkomplikationen (Varizenblutung, portosystemischer Shunt oder LTx/CLTx) bei 78 % lag. Insbesondere zeigte die Null/AA2625-4074-Variante schlechtere Leberausgänge als andere Null/Null-Varianten. Bei dieser Variante betrug die 15-Jahres Überlebensrate ohne PH nur 13 Prozent, und ohne erhebliche Leberkomplikationen lag sie bei 48 %. Bei Missens-Mutationen (Miss/Miss) oder einer Kombination aus einer Missens- und einer trunkierender Mutation (Mis/Null) wurden sowohl milde als auch moderate Phänotypen beobachten. Die 15-Jahres-Überlebensrate ohne PH lag hier zwischen 36 und 46 %, während die 15-Jahres-Überlebensrate ohne schwere Leberkomplikationen bei 77 bis 80 % lag. Zudem wies die Kombination der Mis1-708/Mis2625-4074-Mutation im Hinblick auf das Leberüberleben ohne Komplikationen (5- und 10-Jahres-Überlebensrate) schlechtere Ergebnisse auf als die Null/Mis1-708-Mutation. Es zeigte sich, dass Missensmutationen, die die Aminosäuren (AAs) 1838-2624 betreffen, vor schweren Leberkomplikationen zu schützen scheinen und insgesamt ein besseres Leberoutcome aufwiesen. Die Untersuchung der Exonsegmente ergab, dass die Exons 51 bis 60 und 61 bis 67 die schlechtesten Überlebensraten bezüglich des Leberüberlebens zeigten (1, 23).

Bergmann et al. berichteten in einer Studie, dass bei zwei trunkierenden Mutationen (Null/Null) ein vollständiger Ausfall der Proteinfunktion zu erwarten ist, was zu einer frühzeitigen und ausgeprägten Manifestation der Krankheitskomplikationen führt. Im Gegensatz dazu weisen Missensmutationen einen variablen Effekt auf die Proteinfunktion auf, wodurch die Symptomatik von mild bis schwer reichen kann. Die Studie zeigte zudem, dass die Lokalisation der Mutation eine entscheidende Rolle bei der Ausprägung des Phänotyps spielt. Patient*innen mit einem predominantem Leberphänotyp (z.B. Varizenblutungen oder Aszites bei normaler Nierenfunktion) hatten in der Regel Mutationen im Bereich der AAs 2831-2840 (Exon 54) und AAs 3051-3209 (Exon 58). Interessanterweise fanden sich Missensmutationen fast gleichermaßen sowohl in der Gruppe mit einem predominantem Leberphänotyp als auch in der Gruppe ohne hepatobiliärer Manifestationen (22).

Gunay-Aygun et al. fanden in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied im Milzvolumen zwischen Patient*innen mit trunkierenden Mutationen und denen ohne trunkierende Mutationen. Ebenso wurde kein signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von biliären Veränderungen zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Das Auftreten einer Splenomegalie war in beiden Gruppen ähnlich (32).

In einer retrospektiven Studie der Huazhong University of Science and Technology sowie einer begleitenden Literaturübersicht wurden potenzielle Hot-spot-Mutationen im PKHD1-Gen untersucht. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass insbesondere Missensmutation c.2507T>C im Exon 24 mit der Entwicklung einer Leberfibrose mit gleichzeitig normaler Nierenfunktion assoziiert ist (70-72). Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse, dass Mutationen stromaufwärts des Exons 27 häufig mit einer Leberfibrose sowie Hypersplenismus in Verbindung stehen (73).

Während der Nierenphänotyp bei DZIP1L-Mutationen in der Regel dem bei PKHD1 Mutationen ähnelt, scheint die Leberbeteiligung bei DZIP1L-Mutationen weniger häufig aufzutreten als bei PKHD1-Mutationen (9, 74). Bisher konnte

jedoch kein klarer Zusammenhang zwischen der Lokalisation der DZIP1L-Mutation und dem Schweregrad des klinischen Verlaufs festgestellt werden. Es wird angenommen, dass Mutationen in diesem Gen im Allgemeinen keine wesentliche Rolle bei den am stärksten betroffenen ARPKD-Patient*innen spielen (75).

4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, durch eine Literaturrecherche den aktuellen Wissensstand zu Hepatopathien im Kontext der ARPKD darzustellen. Besonderes Augenmerk lag auf spezifischen Patientencharakteristika sowie einem möglichen Zusammenhang mit der Progression der Lebererkrankung im Rahmen der ARPKD. In diesem Abschnitt folgt eine abschließende Zusammenfassung der durch die Literaturrecherche gewonnenen Ergebnisse.

Bei den Hepatopathien, die bei einer ARPKD auftreten, wird zwischen der CHF und dem Caroli-Syndrom, seltener auch der Caroli-Disease, unterschieden. Mikroskopische Leberveränderungen sind häufig bereits bei der Geburt nachweisbar, können jedoch bildgebend erst zu einem späteren Zeitpunkt erkannt werden. Je nach Studie weisen zwischen 45 und 90 % der ARPKD-Patient*innen eine Leberbeteiligung auf. Häufig manifestieren sich diese Leberveränderungen in Form eines PH, der in der Regel durch Splenomegalie und Thrombozytopenie entdeckt wird. Komplikationen des PH umfassen Hypersplenismus und ösophageale Varizen mit Blutungsneigung. Das Caroli-Syndrom kann durch eine Cholestase zu Gallensteinen, rezidivierenden Cholangitiden und sogar zu Sepsis führen. Einen PH als Folge der CHF wurde bei bis zu 65 % der Betroffenen festgestellt, während das Caroli-Syndrom bei etwa 60 % nachweisbar war. Diese Leberveränderungen lassen sich effektiv mittels Bildgebungsverfahren, wie US, MRT und CT darstellen. Laboruntersuchungen können ebenfalls Veränderungen im Rahmen eines PH aufzeigen, wobei insbesondere die Thrombozytenanzahl, die GGT und die Prothrombinzeit von Bedeutung sind. Die Therapie der Lebererkrankungen richtet sich nach den auftretenden Komplikationen und kann bis hin zu einer LTx oder CLKTx reichen.

In Bezug auf das Geschlecht waren sich die berücksichtigten Studien einig, dass sowohl männliche als auch weibliche Patient*innen gleichermaßen Anzeichen von Leberveränderungen aufweisen. Zerres et al. konnte bei 45 % der Männer und 47 % der Frauen Anzeichen einer Leberfibrose nachweisen (46). Auch die Studie von

Majeed et al., Burgmaier et al. und Gunay et al. bestätigen, dass das Leberüberleben nicht vom Geschlecht abhängig ist (23, 31, 32).

Das Alter spielt eine wesentliche Rolle in der Entwicklung von Lebererkrankungen bei der ARPKD. Alle untersuchten Studien bestätigten, dass das Auftreten klinischer Anzeichen einer Leberfibrose positiv mit dem Alter korreliert (46). Kinder im ersten Lebensjahr sind meist noch frei vor Leberveränderungen (28, 64), während Patient*innen, bei denen die ARPKD erst nach dem ersten Lebensjahr diagnostiziert wurde, sich oft vorwiegend mit Lebermanifestationen präsentierten (63). Der PH kann bereits früh im Leben auftreten, verschlechtert sich jedoch im Verlauf der Erkrankung zunehmend (32). Zur besseren Beurteilung der Krankheitsprogression wäre es sinnvoll, den PH in drei Gruppen (keine, stabile und progressive Splenomegalie) zu unterteilen (31).

Bei Patient*innen mit Lebererkrankungen zeigten verschiedene Studien signifikant erhöhte GGT-Werte (31, 46, 63), sowie eine verminderte Thrombozytenanzahl, die mit zunehmendem Alter korrelierte (31, 32). Bezüglich der Prothrombinzeit existieren widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur, sodass noch nicht eindeutig festgestellt werden kann, ob diese bei einer Splenomegalie signifikant verlängert ist (31, 32). I-FABP war bei Patient*innen mit Splenomegalie erhöht, allerdings konnte kein linearer Zusammenhang zum Schweregrad der Lebererkrankung nachgewiesen werden (32, 66).

Bildgebend konnte ein negativer Zusammenhang zwischen der Thrombozytenanzahl und dem Milzvolumen gezeigt werden (32). Hartung et al. fanden in zwei Studien, dass ARPKD-Patient*innen in der US- und MR-Elastographie eine signifikant höhere Lebersteifigkeit aufwiesen als diejenigen ohne Splenomegalie. Für die Milzsteifigkeit waren signifikante Unterschiede jedoch nur in der US-Elastographie nachweisbar (57, 67). In Zukunft könnte die T1-Relaxationszeit im MRT ein potenzieller nicht-invasiver Marker für Leberbeteiligung bei ARPKD sein, da bei PCK-Ratten signifikant verlängerte T1-Relaxationszeiten gemessen wurden (69).

Derzeit gibt es keinen direkten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Nierenerkrankung und der Leberbeteiligung bei ARPKD-Patient*innen. Es wird daher angenommen, dass die Progression der Nieren- und Lebererkrankung unabhängig voneinander verläuft (31, 32).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass zwei trunkierende Mutationen (Null/Null) des PKHD1-Gens zu einem Funktionsverlust des Fibrocystins führen und somit das PH-freie Überleben signifikant verschlechtern (22, 23). Zwei Missensmutationen (Mis/Mis) oder eine Missens- und eine trunkierende Mutation (Mis/Null) zeigen hinsichtlich des Leberphänotyps eine hohe Variabilität. Nicht nur die Art der Mutation, sondern auch deren Lokalisation auf dem PKHD1-Gen ist entscheidend für die Ausprägung der Leberbeteiligung (1, 23). Besonders Mutationen in den AAs 2831-2840 und AAs 3051-3209 führen zu einem predominantem Leberphänotyp (22). Mutationen im DZIP1L-Gen scheinen derzeit keine wesentliche Rolle bei der Entwicklung von Lebererkrankungen im Rahmen der ARPKD zu spielen (9, 74).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei der Diagnose einer ARPKD auch immer eine mögliche Erkrankung der Leber in Betracht gezogen werden muss. Auch wenn Leberveränderungen häufig erst im Verlauf der Erkrankung erkannt werden, sind diese mit vielen und teils auch schwerwiegenden Komplikationen verbunden. Da die Datenlage hinsichtlich der Patientencharakteristika bezüglich des Schweregrades und Progression der Hepatopathien bislang unzureichend ist, wären weitere Studien notwendig, um Risikopatient*innen frühzeitig zu identifizieren, zu diagnostizieren und gegebenenfalls zu therapieren.

Literaturverzeichnis

1. Burgmaier K GC, Schaefer F, et al. . Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease – PKHD1. GeneReviews®. 2001.
2. Turkbey B, Ocak I, Daryanani K, Font-Montgomery E, Lukose L, Bryant J, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (ARPKD/CHF). *Pediatr Radiol*. 2009;39(2):100-11.
3. Cordido A, Vizoso-Gonzalez M, Garcia-Gonzalez MA. Molecular Pathophysiology of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12).
4. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):50.
5. Haumann S, Burgmaier K, Bergmann C, Müller RU, Liebau MC. Erbliche Zystennierenerkrankungen: Autosomal-dominante und autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD und ARPKD). *medizinische genetik*. 2018;30(4):422-8.
6. Goggolidou P, Richards T. The genetics of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD). *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022;1868(4):166348.
7. Dell KM. The spectrum of polycystic kidney disease in children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(5):339-47.
8. Büscher R, Büscher AK, Weber S, Mohr J, Hegen B, Vester U, Hoyer PF. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): kidney-related and non-kidney-related phenotypes. *Pediatric Nephrology*. 2014;29(10):1915-25.
9. Hertz JM, Svenningsen P, Dimke H, Engelund MB, Nørgaard H, Hansen A, et al. Detection of DZIP1L mutations by whole-exome sequencing in consanguineous families with polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(11):2657-65.
10. Sweeney WE, Jr., Avner ED. Pathophysiology of childhood polycystic kidney diseases: new insights into disease-specific therapy. *Pediatr Res*. 2014;75(1-2):148-57.
11. Ye M, Grant M, Sharma M, Elzinga L, Swan S, Torres VE, Grantham JJ. Cyst fluid from human autosomal dominant polycystic kidneys promotes cyst formation and expansion by renal epithelial cells in vitro. *J Am Soc Nephrol*. 1992;3(4):984-94.
12. Lakshmanan J, Fisher DA. An inborn error in epidermal growth factor prohormone metabolism in a mouse model of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;196(2):892-901.
13. Torres VE, Sweeney WE, Jr., Wang X, Qian Q, Harris PC, Frost P, Avner ED. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition is not protective in PCK rats. *Kidney Int*. 2004;66(5):1766-73.
14. 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.

15. Belibi FA, Reif G, Wallace DP, Yamaguchi T, Olsen L, Li H, et al. Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells. *Kidney Int.* 2004;66(3):964-73.
16. Smith LA, Bukanov NO, Husson H, Russo RJ, Barry TC, Taylor AL, et al. Development of polycystic kidney disease in juvenile cystic kidney mice: insights into pathogenesis, ciliary abnormalities, and common features with human disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(10):2821-31.
17. Fox JC, Hahnenstein ST, Hassan F, Grund A, Haffner D, Ziegler WH. Defects of renal tubular homeostasis and cystogenesis in the Pkhd1 knockout. *iScience.* 2024;27(4):109487.
18. Zhang ZY, Wang ZM, Huang Y. Polycystic liver disease: Classification, diagnosis, treatment process, and clinical management. *World J Hepatol.* 2020;12(3):72-83.
19. Burgmaier K, Kunzmann K, Ariceta G, Bergmann C, Buescher AK, Burgmaier M, et al. Risk Factors for Early Dialysis Dependency in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *J Pediatr.* 2018;199:22-8.e6.
20. Seeman T, Blažik R, Fencel F, Bláhová K, Obeidová L, Štekrová J, et al. Ambulatory blood pressure and hypertension control in children with autosomal recessive polycystic kidney disease: clinical experience from two central European tertiary centres. *J Hypertens.* 2022;40(3):425-31.
21. Chinali M, Lucchetti L, Ricotta A, Esposito C, D'Anna C, Rinelli G, et al. Cardiac Abnormalities in Children with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Cardiorenal Med.* 2019;9(3):180-9.
22. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Küpper F, Middeldorf I, Schneider F, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int.* 2005;67(3):829-48.
23. Burgmaier K, Brinker L, Erger F, Beck BB, Benz MR, Bergmann C, et al. Refining genotype-phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and PKHD1 gene variants. *Kidney Int.* 2021;100(3):650-9.
24. Srinath A, Shneider BL. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(5):580-7.
25. Burgmaier K, Kilian S, Arbeiter K, Atmis B, Büscher A, Derichs U, et al. Early childhood height-adjusted total kidney volume as a risk marker of kidney survival in ARPKD. *Scientific Reports.* 2021;11(1):21677.
26. Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, Kamath PS, Kubly V, Consugar MB, et al. Clinical and Molecular Characterization Defines a Broadened Spectrum of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD). *Medicine.* 2006;85(1):1-21.
27. Fonck C, Chauveau D, Gagnadoux MF, Pirson Y, Grünfeld JP. Autosomal recessive polycystic kidney disease in adulthood. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(8):1648-52.
28. Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, Bockenbauer D, Cadnapaphornchai MA, Dell KM, et al. Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference. *J Pediatr.* 2014;165(3):611-7.
29. Gimpel C, Avni EF, Breysen L, Burgmaier K, Caroli A, Cetiner M, et al. Imaging of Kidney Cysts and Cystic Kidney Diseases in Children: An International Working Group Consensus Statement. *Radiology.* 2019;290(3):769-82.

30. Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman M, Graf J, Bryant JC, et al. Correlation of kidney function, volume and imaging findings, and PKHD1 mutations in 73 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):972-84.
31. Abdul Majeed N, Font-Montgomery E, Lukose L, Bryant J, Veppumthara P, Choyke PL, et al. Prospective evaluation of kidney and liver disease in autosomal recessive polycystic kidney disease-congenital hepatic fibrosis. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):267-76.
32. Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman Gerstein M, Piwnica-Worms K, Choyke P, et al. Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Gastroenterology*. 2013;144(1):112-21.e2.
33. Burgmaier K, Kilian S, Bammens B, Benzing T, Billing H, Büscher A, et al. Clinical courses and complications of young adults with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD). *Sci Rep*. 2019;9(1):7919.
34. Raina R, Chakraborty R, Sethi SK, Kumar D, Gibson K, Bergmann C. Diagnosis and Management of Renal Cystic Disease of the Newborn: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(1):125-41.
35. Short K, McBride M, Anderson S, Miller R, Ingram D, Coghill C, et al. Survival of Infants With Severe Congenital Kidney Disease After ECMO and Kidney Support Therapy. *Pediatrics*. 2024;153(3).
36. Halvorson CR, Bremmer MS, Jacobs SC. Polycystic kidney disease: inheritance, pathophysiology, prognosis, and treatment. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2010;3(null):69-83.
37. Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):1072-80.
38. Liebau MC. Early clinical management of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(11):3561-70.
39. Alzarka B, Morizono H, Bollman JW, Kim D, Guay-Woodford LM. Design and Implementation of the Hepatorenal Fibrocystic Disease Core Center Clinical Database: A Centralized Resource for Characterizing Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Other Hepatorenal Fibrocystic Diseases. *Front Pediatr*. 2017;5:80.
40. Gimpel C, Avni FE, Bergmann C, Cetiner M, Habbig S, Haffner D, et al. Perinatal Diagnosis, Management, and Follow-up of Cystic Renal Diseases: A Clinical Practice Recommendation With Systematic Literature Reviews. *JAMA Pediatr*. 2018;172(1):74-86.
41. 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.
42. Erger F, Bröchle NO, Gembruch U, Zerres K. Prenatal ultrasound, genotype, and outcome in a large cohort of prenatally affected patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease and other hereditary cystic kidney diseases. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(4):897-906.
43. Wen J. Congenital hepatic fibrosis in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Clin Transl Sci*. 2011;4(6):460-5.
44. Rivas A, Epelman M, Danzer E, Adzick NS, Victoria T. Prenatal MR imaging features of Caroli syndrome in association with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Radiol Case Rep*. 2019;14(2):265-8.

45. Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol.* 1997;11(3):302-6.
46. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Deget F, Holtkamp U, Brodehl J, Geisert J, Schärer K. Autosomal recessive polycystic kidney disease in 115 children: clinical presentation, course and influence of gender. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische, Nephrologie. Acta Paediatr.* 1996;85(4):437-45.
47. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Steinkamm C, Becker J, Mücher G. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Mol Med (Berl).* 1998;76(5):303-9.
48. Dias NF, Lanzarini V, Onuchic LF, Koch VH. Clinical aspects of autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2010;32(3):263-7.
49. Shorbagi A, Bayraktar Y. Experience of a single center with congenital hepatic fibrosis: a review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2010;16(6):683-90.
50. Desmet VJ. Ludwig symposium on biliary disorders--part I. Pathogenesis of ductal plate abnormalities. *Mayo Clin Proc.* 1998;73(1):80-9.
51. Lonergan GJ, Rice RR, Suarez ES. Autosomal recessive polycystic kidney disease: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2000;20(3):837-55.
52. Summerfield JA, Nagafuchi Y, Sherlock S, Cadafalch J, Scheuer PJ. Hepatobiliary fibropolycystic diseases. A clinical and histological review of 51 patients. *J Hepatol.* 1986;2(2):141-56.
53. Lewis J. Pathology of Fibropolycystic Liver Diseases. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021;17(4):238-43.
54. D'Agata ID, Jonas MM, Perez-Atayde AR, Guay-Woodford LM. Combined cystic disease of the liver and kidney. *Semin Liver Dis.* 1994;14(3):215-28.
55. Shneider BL, Magid MS. Liver disease in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Transplant.* 2005;9(5):634-9.
56. Wehrman A, Kriegermeier A, Wen J. Diagnosis and Management of Hepatobiliary Complications in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *Front Pediatr.* 2017;5:124.
57. Hartung EA, Wen J, Poznick L, Furth SL, Darge K. Ultrasound Elastography to Quantify Liver Disease Severity in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *J Pediatr.* 2019;209:107-15.e5.
58. Akhan O, Karaosmanoğlu AD, Ergen B. Imaging findings in congenital hepatic fibrosis. *Eur J Radiol.* 2007;61(1):18-24.
59. Ananthakrishnan AN, Saeian K. Caroli's disease: identification and treatment strategy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9(2):151-5.
60. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2009;50(3):808-14.
61. Jeanniard-Malet O, Duché M, Fabre A. Survey on Clinical Practice of Primary Prophylaxis in Portal Hypertension in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(4):524-7.
62. Verbeeck S, Mekhali D, Cassiman D, Maleux G, Witters P. Long-term outcome of transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal hypertension in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Dig Liver Dis.* 2018;50(7):707-12.
63. Dorval G, Boyer O, Couderc A, Delbet JD, Heidet L, Debray D, et al. Long-term kidney and liver outcome in 50 children with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(5):1165-73.

64. Hartung EA, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects. *Pediatrics*. 2014;134(3):e833-45.
65. Luoto TT, Pakarinen MP, Jahnukainen T, Jalanko H. Liver disease in autosomal recessive polycystic kidney disease: clinical characteristics and management in relation to renal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(2):190-6.
66. Fleischer LT, Ballester L, Dutt M, Howarth K, Poznick L, Darge K, et al. Evaluation of galectin-3 and intestinal fatty acid binding protein as serum biomarkers in autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Nephrol*. 2023;36(1):133-45.
67. Hartung EA, Calle-Toro JS, Lopera CM, Wen J, Carson RH, Dutt M, et al. Magnetic resonance elastography to quantify liver disease severity in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(2):570-80.
68. Ghosh A, Serai SD, Venkatakrishna SSB, Dutt M, Hartung EA. Two-dimensional (2D) morphologic measurements can quantify the severity of liver disease in children with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(10):4709-19.
69. Gao Y, Erokwu BO, DeSantis DA, Croniger CM, Schur RM, Lu L, et al. Initial evaluation of hepatic T1 relaxation time as an imaging marker of liver disease associated with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *NMR Biomed*. 2016;29(1):84-9.
70. Yang XY, Zhu LP, Liu XQ, Zhang CY, Yao Y, Wu Y. [Genetic diagnosis of Caroli syndrome with autosomal recessive polycystic kidney disease: a case report and literature review]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018;50(2):335-9.
71. YAN Yan-yan GJ-y, SHI Ying-yan, LU Yi, ZHANG Mei-hong, XIE Xin-bao, WANG Jian-she, LIN Jin. Portal hypertension caused by PKHD1 mutations in children: 4 cases report. *Chinese Journal of Evidence -Based Pediatric*. 2016.
72. Liu SP, Ding J, Wang F, Zhang YQ, Ye JT. Clinical characteristics and mutation analysis of three Chinese children with autosomal recessive polycystic kidney disease. *World J Pediatr*. 2014;10(3):271-4.
73. Qiu LR, Xu RR, Tang JH, Zhou JH. Possible PKHD1 Hot-spot Mutations Related to Early Kidney Function Failure or Hepatofibrosis in Chinese Children with ARPKD: A Retrospective Single Center Cohort Study and Literature Review. *Curr Med Sci*. 2020;40(5):835-44.
74. Lu H, Galeano MCR, Ott E, Kaeslin G, Kausalya PJ, Kramer C, et al. Mutations in DZIP1L, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nat Genet*. 2017;49(7):1025-34.
75. Bergmann C. Genetics of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Its Differential Diagnoses. *Front Pediatr*. 2017;5:221.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tools verwendet:

Name: ChatGPT 3.5

Anbieter:, OpenAI

Datum: 03.03.2025

Adresse: <https://chatgpt.com/>