

Gitelman- und klassisches Bartter-Syndrom

- Retrospektive Datenanalyse und Genetik eines
unterdiagnostizierten Krankheitskomplexes

eingereicht von
Maximilian Florian Schoeppe

zur Erlangung des akademischen Grades
Bachelor of Science (B.Sc.)
an der Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an:
Klinische Abteilung für Nephrologie

unter der Anleitung von
ao.Univ.- Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Sabine Horn
1. stv. Abteilungsleiterin
Auenbruggerplatz 27
8036 Graz
Lehrveranstaltung: "Interne"

Graz, 15.07.2016

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Bachelorarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Weiters erkläre ich, dass ich diese Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt habe.

Graz, am 15.07.2016

Maximilian Florian Schoeppe eh

1. Gesundheitsversorgung seltener Krankheiten	8
2. Gitelman- und klassisches Bartter-Syndrom.....	8
2.1. Klinik	9
2.2. Differenzialdiagnose zwischen cBS und GS	10
2.3. Therapie	12
2.4. Langzeitfolgen	13
2.5. Diagnostik.....	13
2.5.1. Thiazid-Test als Mittel zur Differenzialdiagnose.....	13
2.5.2. Exosome als Mittel zur Differenzialdiagnose.....	15
2.5.3. Gentest als Mittel zur Differenzialdiagnose	16
3. Genetik des Gitelman- und klassischen Bartter-Syndroms	17
3.1. Aufbau des Genoms	17
3.2. Autosomal-rezessiver Erbgang	18
3.3. Proteinsynthese	19
3.4. Arten von Genmutationen	20
3.4.1. Substitution.....	20
3.4.2. Deletion und Insertion	21
3.4.3. Duplikation, Spleißen, Promotermutation	21
3.5. Auswirkungen der Mutationen auf die Proteinbiosynthese.....	22
3.6. SCL12A3 - Das Gitelman Gen	23
3.6.1. Mutationen im SLC12A3-Gen	25
3.6.2. Mögliche weitere verantwortliche Gene	27
3.6.3. Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp	29
3.7. CLCNKB - das Bartter-Gen.....	30
3.7.1. Mutationen am CLCNKB-Gen	31
3.7.2. Mischformen CLCNKB SLC12A3.....	33
3.8. Zukünftige therapeutische Möglichkeiten	34
4. Retrospektive Datenerhebung am LKH Graz.....	36
4.1. Prävalenzen	36
4.1.1. Prävalenzschätzungen.....	36
4.1.2. Weltweit beobachtete Prävalenzen	37
4.1.3. Verwendete Prävalenzen	38
4.2. Erhebungs- und Auswertungsmethodik.....	38
4.2.1. Verwendete Parameter	39
4.2.2. Datenerhebung der stationären Fälle über ICD-10-Recherche.....	39
4.2.3. Datenerhebung über stationäre/ambulante PatientInnen der Nephrologie	40
4.2.4. Weitere Datenerhebung über stationäre/ambulante PatientInnen	40
4.3. Bereinigung der Ergebnisse	41
4.3.1. Bereinigung der ICD-10 Ergebnisse.....	41
4.3.2. Ergebnisse der ICD-10 Recherche	42
4.3.3. Bereinigung der ICD-10- und Freitextsuche in der Nephrologie	43
4.3.4. Ergebnisse der Recherche der Nephrologie	43
4.3.5. Bereinigung der weiteren Datenerhebung.....	44
4.4. Ergebnisse und Analyse	45
4.4.1. Klinische Diagnostik	46
4.4.2. Genetik.....	48
4.4.3. Weitere Diagnostik	48
4.4.4. Komorbiditäten	49
4.4.5. Medikation	50
4.4.6. Symptome	51
4.5. Diskussion	51
5. Salzverlusttubulopathien - eine Frage der Genetik?.....	57
6. Anhang	58

6.1. Literaturverzeichnis	58
6.2. sonstige Anhänge	62

Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Ausschluss der Ergebnisse der ICD-10 Suche im Medocs	41
Tabelle 2: Relevante Ergebnisse der ICD-10 Suche im Medocs	42
Tabelle 3: Rechercheergebnisse sortiert nach Setting	43
Tabelle 4: Ausschlussgründe von PatientInnen der Recherche in der Nephrologie .	44
Tabelle 5: Neue Treffer in der endokrinologischen Ambulanz.....	44
Tabelle 6: Ausschlussgründe von PatientInnen der Endokrinologie	45
Tabelle 7: Anzahl relevanter PatientInnen aller Recherchen	47
Tabelle 8: Auswahl von PatientInnen mit Einträgen in den Arztbriefen bezüglich Komorbidität, Symptome und Medikation.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausschluss der Ergebnisse der ICD-10 Suche im Medocs	41
Tabelle 2: Relevante Ergebnisse der ICD-10 Suche im Medocs	42
Tabelle 3: Rechercheergebnisse sortiert nach Setting	43
Tabelle 4: Ausschlussgründe von PatientInnen der Recherche in der Nephrologie .	44
Tabelle 5: Neue Treffer in der endokrinologischen Ambulanz.....	44
Tabelle 6: Ausschlussgründe von PatientInnen der Endokrinologie	45
Tabelle 7: Anzahl relevanter PatientInnen aller Recherchen	47
Tabelle 8: Auswahl von PatientInnen mit Einträgen in den Arztbriefen bezüglich Komorbidität, Symptome und Medikation.....	49

Danksagung:

In erster Linie möchte ich Univ-Prof.ⁱⁿ Sabine Horn für die Möglichkeit danken, meine Abschlussarbeiten an Ihrem Institut durchgeführt haben zu dürfen.

Des weiteren möchte ich Frau Dipl. Ing.ⁱⁿ (FH) Brigitte Magerl vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation für die Bearbeitung meiner zahlreichen, mitunter sehr umfangreichen, Datenanfragen bedanken.

Dank gilt auch Prof. Lifton aus Yale und Prof.ⁱⁿ Rosa Vargas-Poussou aus Paris für die entscheidenden Hinweise, sowie allen AutorInnen, die mir ihre Arbeiten zu Verfügung stellten.

Besonders hervorheben möchte ich die Geduld, Motivation und Unterstützung, die ich durch meine Familie und allen voran meine Freundin erhalten habe.

Danke auch an meinen Forschungsgeist Apo.

Abstract (deutsch):

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Einblick in die Diagnostik und Genetik des Gitelman- (GS) bzw. klassischen Bartter-Syndroms (cBS) zu gewähren und anhand einer retrospektiven Datenanalyse am Landeskrankenhaus Graz zu eruieren, ob der genannte Krankheitskomplex, wie angenommen, unterdiagnostiziert ist. Nicht nur die Anzahl gefundener Fälle lag unterhalb der Schätzung für das Einzugsgebiet des LKHs, die anhand der Prävalenzen der GS errechnet wurden. Vielmehr wurde auch eine ungleiche Geschlechterverteilung beobachtet (Frauen: Männer 3:1). Grund dafür sind womöglich die Asymptomatik als Teil des Krankheitsbildes, es müssen aber auch andere Ursachen in Betracht gezogen werden. Die Evaluierung der Arztbriefe ergab zudem einen möglichen Einfluss von GS/cBS auf Schilddrüsenhormone. Weiters ist ein Zusammenhang zwischen cBS und chronischer Nierenerkrankung mit hoher Komorbidität denkbar. Die Einteilung der PatientInnen nach GS oder cBS anhand ihrer Klinik funktionierte in den Fällen, bei denen Daten vorhanden waren, recht gut. Leider ist aufgrund der geringen Anzahl an Genanalysen die Möglichkeit der Evaluierung von Prävalenzzahlen nur begrenzt möglich. Das hohe Durchschnittsalter lässt vermuten, dass bei vielen PatientInnen ein GS oder ein cBS mit sehr variablem GS-Phänotyp vorliegt oder aber weitere, bisher unzureichend untersuchte, Mutationen anderer Gene. Es wäre sinnvoll, die Genanalyse nicht nur als Teil der Diagnostik anzusehen, sondern auch als Perspektive für die Forschung an den Salzverlusttubulopathien. Zusammen mit dem Wissen um die molekulare Beschaffenheit der Proteine könnten somit zukünftige therapeutische Möglichkeiten geschaffen werden.

Abstract (english):

The goal of this thesis was to unveil diagnostics and genetics of Gitelman (GS) and classical Bartter syndrome (cBS) and further examine whether these salt-losing tubulopathies are underdiagnosed in the Styrian population. On the basis of a retrospective data analysis it was shown that the assumed prevalence does not match the number of patients diagnosed within the patient documentation system at LKH Graz. Furthermore there was gender imbalance of 3:1, favouring female diagnosis of GS/cBS. Underdiagnosis is probably due to lack of symptoms but other causes still have to be evaluated. Medical reports showed a possible link to thyroid disorders and a connection between cBS and chronic kidney disease and high comorbidity. Classification of GS and cBS patients by means of clinical manifestation was working, if relevant data was available. Unfortunately there was no possibility of evaluating the assumed prevalence in Austria due to a lack of genetic analysis. Based on the high mean age of diagnosis of cBS candidates one can hypothesize that patients could harbour mutations that result in either GS or cBS with a GS phenotype or other yet unknown genes. Regarding future therapeutic options, it seems inevitable to perform genetic analysis and gather further knowledge of molecular structures of these proteins, not just for diagnosis of salt-losing tubulopathies but as an outlook for research in this field.

1. Gesundheitsversorgung seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten berühren uns im Alltag wenig. Wir begegnen ihnen lediglich in medizinischen Fernsehformaten aus Hollywood oder haben einen entfernten Verwandten oder Bekannten, der an einer seltenen Krankheit leidet. Eine Erkrankung wird als selten definiert, wenn daran weniger als eine von 2000 Personen erkrankt. Bislang sind über 6000 dieser seltenen Erkrankungen bekannt. Summiert man alle auf, so gibt es Schätzungen zufolge allein in der Bundesrepublik Österreich 200.000 bis 400.000 betroffene Menschen.

Aufgrund der Fülle und Komplexität dieser Krankheiten sind sie nicht nur in der Allgemeinbevölkerung, sondern auch bei vielen Mediziner*innen unbekannt. Oftmals werden sie gar nicht diagnostiziert oder werden einem anderen Krankheitskomplex zugeschrieben. Auffällig ist, dass die große Mehrheit dieser Erkrankungen auf genetische Ursachen zurückzuführen ist. Mittlerweile haben sich in Österreich zwei Zentren für seltene Krankheiten etabliert. Eines befindet sich in Linz, das andere in Innsbruck. Sie können bei weitem nicht alle Patient*innen abdecken, aber es ist ein wertvoller Schritt für eine patienten- und krankheitsorientierte Behandlung, abseits der klinischen Routine (Dzugan 2015; eurordis.org).

2. Gitelman- und klassisches Bartter-Syndrom

In einer vorangegangenen Arbeit wurde bereits eine bzw. zwei dieser seltenen Krankheiten beleuchtet, das Gitelman-Syndrom (GS) und das klassische Bartter-Syndrom (cBS) mit einer GS-ähnlichen Ausprägung (Schöppe 2015). Die Erkrankungen können grob als Elektrolytstörungen klassifiziert werden. Es handelt sich hierbei um genetisch bedingte Mutationen spezifischer Kanäle in bestimmten Abschnitten der Niere, die teilweise in deckungsgleicher Klinik, Symptomatik und Laborbefunden münden können.

Die Arbeit umfasste neben den physiologischen Grundlagen Diagnostik, Therapie und weitere Einflussfaktoren, ließ jedoch weitere diagnostische Methoden und die Genetik der Salzverlusttubulopathien (SLTs) außen vor. Die Genetik kann nicht nur genauere Einblicke in die Ursachen gewähren, sondern sie vermag, wie bei fast allen seltenen Krankheiten, festzustellen, ob sie vorliegt oder nicht.

Ausgehend von der Annahme, dass seltene Krankheiten per se unterdiagnostiziert sind, soll mithilfe einer retrospektiven Datenerhebung am Landeskrankenhaus Graz geprüft werden, ob dies im Falle des Gitelman- bzw. klassischen Bartter-Syndroms des GS-Phänotyps ebenfalls zutrifft. Darüber hinaus wird auch näher auf die Genetik und weitere diagnostische Methoden dieser Krankheit eingegangen.

2.1. Klinik

Die Diagnose erfolgt beim GS meist zufällig oder über Umwege. Tendenziell wird die Erkrankung eher in der Adoleszenz diagnostiziert, obwohl auch Fälle aus Kindheit und hohem Alter bekannt sind (Brenner 2011; Brambilla et al. 2013; Brugnara et al. 2014).

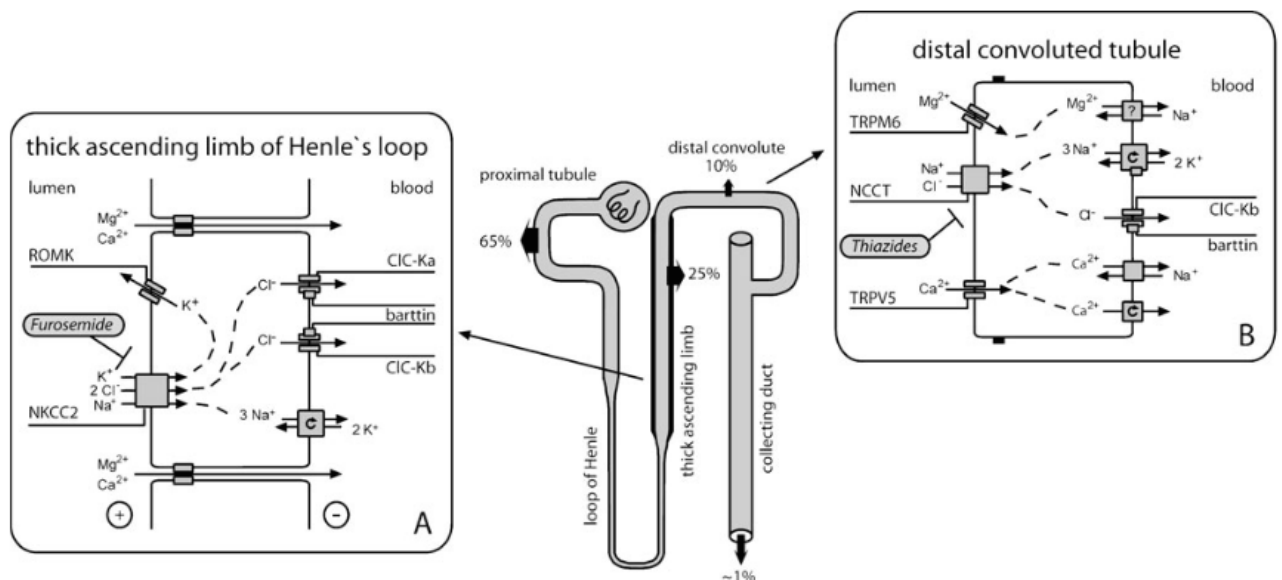
Das cBS hingegen wird traditionellerweise früh diagnostiziert. Der GS-Phänotyp des cBS deckt sich jedoch mit dem späten Ausbruch des GSs (JASN 2014).

Die klinischen Symptome von GS und cBS sind, wie bereits erwähnt, ein Resultat von Mutationen in zwei Genen. Die Klinik ist sehr weitreichend und umfasst, neben Krämpfen in Armen oder Beinen, Tetanien, periodischen Lähmungen der Gliedmaßen, Müdigkeit, Polyurie, Nykturie, Herzrhythmusstörungen, inklusive Tachykardien und gelegentlich Wachstumsverzögerungen. Zusätzlich tritt in der Regel bei jedem zweiten Erkrankten eine QT-Verlängerung im EKG auf, der man gerade ob der QT-verlängernden Wirkung vieler Medikamente Beachtung schenken sollte (Brenner 2011).

Die Symptome sind sehr variable und ihre Hintergründe unzureichend geklärt. In sehr vielen Fällen bleiben PatientInnen auch asymptomatisch, obwohl sie pathologische Laborwerte zeigen. Umgekehrt müssen symptomatische PatientInnen nicht zwangsläufig niedrigere Elektrolytwerte aufweisen als asymptomatische (Graziani et al. 2010).

2.2. Differenzialdiagnose zwischen cBS und GS

Sowohl beim cBS als auch beim GS stellen sich eine Hypokaliämie und eine metabolische Alkalose mit normalem Blutdruck und aktiviertem Aldosteron sowie Renin, infolge des Elektrolytverlustes, ein. GS weist zusätzlich eine Hypomagnesiämie und eine Hypokalziurie auf. Diese Distinktionsmerkmale wurden erstmals von Bettinelli et al. (1992) vorgetragen und haben sich in vielen weiteren Studien als guter Indikator entpuppt, jedoch überschneiden sich die klinischen Merkmale und Laborparameter zwischen cBS und GS gelegentlich sehr stark (Matsunoshita et al. 2016; Lee et al. 2016).



A: der dicke aufsteigende Ast der Henle Schleife mit dem Furosemid-sensitiven NKCC2, sowie CLCNKA und CLCNKB. B: der distale Tubulus mit dem Thiazid-sensitiven NCCT und dem Transportprotein CLCNKB (Seyberth und Schlingmann 2011).

Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Nephrons und die Einteilung der Segmente nach Seyberth's Methode der Diuretika-Reaktion

Die phänotypische Variabilität des cBS liegt im Defekt des Chloridkanals im Nephron begründet. Er befindet sich nämlich in zwei verschiedenen Abschnitten der Niere, in der Henle-Schleife und im distalen Tubulus (siehe Abb.1). Der Phänotyp wird vermutlich durch den Abschnitt bestimmt, an welchem der CLCNKB am meisten betroffen ist.¹

Ist durch das cBS primär die Henle-Schleife betroffen, kann es zu einem starken Kalziummangel und einer erhöhten Ausscheidung von Kalzium und auch Magnesium kommen. Erstere mündet nicht selten in einer Nephrokalzinose (Brenner 2011).

Es wird angenommen, dass ein Drittel bis ein Fünftel aller Fälle von cBS eine Hypomagnesiämie aufweisen (Brenner 2011). Bei 17% sollen sogar eine Hypomagnesiämie und eine Hypokalziurie vorliegen. Umgekehrt gibt es auch beim GS einen cBS-Phänotyp. In einer GS-Kohorte wiesen nur 41 von 90 genetisch Bestätigten beide Merkmale auf (Matsunoshita et al. 2016).

Laut Balavoine et al. (2011) liegen bei 20-40% der GS-PatientInnen die Magnesiumwerte im Normbereich und bei ca. 26% ist keine verminderte Ausscheidung von Kalzium ersichtlich. In einer anderen Studie wird die Absenz einer Hypokalziurie im GS mit 19% beziffert (Lee et al. 2016).

Weshalb der Phänotyp beim GS so stark variiert, ist noch gänzlich ungeklärt.

¹ Die genauen Ursachen sind noch nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass beim GS-Phänotyp des cBS der defekte Chloridkanal (CLCNKB) primär im Abschnitt des distalen Tubulus betroffen ist. In der Henle-Schleife kann seine Aktivität vom Chloridkanal CLCNKA erfolgreich kompensiert werden. Im distalen Tubulus sorgt der Defekt des CLCNKB indirekt dafür, dass weniger Natrium über einen Natriumchloridtransporter (NCCT) in die Zelle mit aufgenommen wird. Da die Niere lieber Kalium und Wasserstoff als Natrium ausscheidet, findet gegen Ende des Tubulussystems ein Austausch eben dieser Ionen statt. Dadurch entsteht der Kaliummangel und die metabolische Alkalose. Beim GS ist der NCCT direkt betroffen, der Mechanismus bzw. die Folgen sind dieselben. Somit ist die phänotypische Überlappung nur logisch. Beim konventionellen cBS ist eher der CLCNKB in der Henle-Schleife betroffen, was nicht nur zu einem früheren Ausbruch, sondern auch zur Absenz eines Magnesiummangels, zu einer hohen Ausscheidung von Kalzium und hohem Verlust von Kalium, Chlorid und Natrium führt (Seyberth und Schlingmann 2011).

2.3. Therapie

Interessanterweise können Symptomatik und Elektrolytwerte von Tag zu Tag sehr stark schwanken (Robinson und Frankl 2016).

Beide SLTs bedürfen einer lebenslangen Therapie bzw. Einnahme von großen Mengen an Kalium und gegebenenfalls Magnesium. Hier stellt sich zum einen die Problematik der Unverträglichkeit, da Kalium den Magen sehr stark reizen kann und Magnesium von der Verdauung nur bis zu einem gewissen Grad toleriert wird und den Elektrolytverlust bei starker Diarrhoe sogar noch verstärken kann (Brenner 2011).

Die Literatur verweist aufgrund des zusätzlich vorherrschenden Chloridmangels auf Chlorid-Zusammensetzungen für die Einnahme von Magnesiumpräparaten, zudem weisen viele andere Zusammensetzungen eine schlechte Bioverfügbarkeit auf. Kürzlich wurde zum ersten Mal eine Studie zum Vergleich von Magnesiumpräparaten angestellt. Es zeigte sich, dass eine retardierte Magnesiumlaktat-Zusammensetzung bei 91% der TeilnehmerInnen die Magnesiumwerte an hob. Bei 48% stieg neben dem Magnesiumwert auch der Kaliumwert. Letzterer wurde sogar schneller angehoben als das Magnesium (Robinson und Frankl 2016).

Dieser Effekt liegt in der physiologischen Tatsache begründet, dass ein Kaliummangel nur selten isoliert auftritt und nur ausreichend behandelt werden kann, wenn genug Magnesium im Körper vorhanden ist (Brenner 2011).

Zusätzlich zu den Elektrolyten muss in der Therapie auch auf kaliumsparende Diuretika wie Amilorid, Eplerenon oder Spironolacton zurückgegriffen werden. Wirksam zeigt sich auch das nichtsteroidale Antirheumatikum Indomethacin, es kann hierbei aber zu gastrointestinaler Unverträglichkeit kommen (Blanchard et al. 2014).

Weiters sollten für die SLTs alternative therapeutische Ansätze, wie z.B. diätetische Lösungen oder die Verabreichung von TCM-Dekokten und deren Nutzen überprüft werden. Letztere haben in Fallstudien von zwei Patienten signifikanten Anstieg der Kaliumwerte gezeigt (Luo et al. 2016).

Zukünftig könnten auch andere pharmakologische Stoffe, wie Tacrolimus oder neuartige Aldosteroninhibitoren für therapeutische Zwecke herangezogen werden (Colussi et al. 2013; Hoorn et al 2011).

2.4. Langzeitfolgen

Die Literatur bezeichnet GS oftmals als harmlose Erkrankung mit einer sehr guten Prognose. Dies gilt aber nicht für alle PatientInnen, denn SLTs können weitreichende Erkrankungen als Langzeitfolge entwickeln.

Pseudogicht, auch genannt Chondrokalzinose, die durch die Ansammlung von Kalzium und Phosphat in den Gelenken entsteht, ist eine häufige Folge von GS. Auch Rhabdomyolysen können auftreten. Zudem sorgt die QT-Verlängerung für ein erhöhtes Risiko von Herzrhythmusstörungen und Tachykardien, die in seltenen Fällen lebensgefährlich sein können, jedoch bei jedem zweiten GS-Erkrankten bestehen (Khosravi und Walsh 2014).

Beide SLTs besitzen gegenüber der Normalbevölkerung ein höheres Risiko für Diabetes Mellitus und chronische Nierenerkrankung. Im Follow-Up der Erkrankung ist eine abnormer Glukosemetabolismus zu beobachten (Balavoine et al. 2011; Ren et al. 2014; Tseng et al. 2012).

Weiters scheinen GS-Patientinnen im Laufe der Krankheit eine hohe Anfälligkeit zur Entwicklung von Hypertonie zu haben, obwohl der verminderte bis normale Blutdruck ein Charakteristika bzw. Diagnosekriterium der Krankheit ist (Balavoine et al 2011; Berry et al. 2013).

2.5. Diagnostik

Für die Differenzialdiagnose muss nach auftretender Klinik und bestätigten Laborparametern der Ausschluss des Missbrauchs von Diuretika und abführenden Substanzen erfolgen. Auch übermäßiges Erbrechen konnte fälschlicherweise als SLT diagnostiziert werden (Brenner 2011).

2.5.1. Thiazid-Test als Mittel zur Differenzialdiagnose

Wurden alle anderen Ursachen ausgeschlossen und weisen Klinik und Laborparameter nicht eindeutig auf cBS oder GS, so kann der vereinfachte Thiazid-Test zum Einsatz kommen. Anhand der Reaktion der Niere auf den Wirkstoff Hydrochlorothiazid kann eingegrenzt werden, wo die Resorptionsschwäche vorliegt. Da Thiazid den NCCT inhibitiert, sollte bei der Anwendung dieses

pharmakologischen Stoffes bei vorliegendem GS, im Gegensatz zum BS, eine sehr leichte bis gar keine Wirkung zu beobachten sein.² In der Studie von Colussi et al. (2007) erwies sich der Test als sehr spezifisch, was die Unterscheidung des Gitelman-Syndroms von allen Bartter-Syndromen betrifft. Der Test vermochte in zwei Fällen sogar die Diagnose richtig zu stellen.³

Beim klassischen Bartter ist die fraktionelle Ausscheidung zwar geringer als bei anderen BS-PatientInnen, jedoch höher als die der GS-Kohorte und möglicherweise sogar über dem ausgegeben Grenzwert von 2,3%. Laut Autor ist der Unterschied in der Steigerung der Sekretion von Chlorid immer noch ausreichend, um zwischen cBS und GS zu differenzieren (Colussi et al. 2007).

Widersprüchlich sind Fallstudien, die eine stumpfe Reaktion auf Thiazide unterhalb des Grenzwertes zeigen. In beiden Fällen wurden Mutationen des cBS bestätigt (Cruz und Castro 2013; Ohkubo et al. 2014).

Beim GS beeinflusst der Magnesiumwert die Reaktion der Thiazide sehr stark. Bei vorliegender Normomagnesiämie schlägt der Test höher aus als bei einer Hypomagnesiämie (Jiang et al. 2015).

Vereinzelte GS-PatientInnen von Colussi et al. (2007) wiesen ebenfalls einen Anstieg über dem Grenzwert auf. Möglicherweise ist die Ursache hier auch ein normaler Magnesiumwert.⁴

Daraus kann gemutmaßt werden, dass sich bei einer milderen Ausprägung noch funktionstüchtige NCCTs entlang des distalen Tubulus befinden, die für eine vergleichsweise höhere Reaktion der Thiazide verantwortlich zeigen.

Verlässt man sich bei all diesen Fällen mit paradoxer Reaktion nur auf den Thiazid-Test, so steuert man in die falsche diagnostische Richtung. Außerdem ist der Test bei Kindern unter sieben Jahren, bei denen ein Bartter-Syndrom vermutet wird, gänzlich ungeeignet. In diesem Fall kann es zu einem starken Flüssigkeitsverlust kommen, der das Krankheitsbild zusätzlich noch verstärkt. Dies bezieht das

² Vor dem Verabreichen bedarf es einer strengen Prozedur: Zunächst wird die Medikation der Patienten und Patientinnen, die über die Gabe Kalium und Magnesium hinausgeht, für eine Woche abgesetzt. Ab dem Zeitpunkt der Einnahme des Thiazids müssen sie sehr engmaschig überwacht werden, sowohl biochemischen Werte in Blut als auch im Urin werden abgenommen (Colussi et al. 2007).

³ Die klinischen Parameter zeigten aufgrund der Absenz einer Hypomagnesiämie in einem Fall bzw. ihrer Präsenz im anderen Fall zunächst auf die falsche Diagnose. Das Ergebnis der Thiazid-Tests deutete jedoch auf das andere Krankheitsbild hin und wurde schlussendlich durch die genetische Abklärung bestätigt (ebd).

⁴ Bekannt ist, dass der Magnesiumwert den Schweregrad des GSs determiniert. Der Magnesiummangel kommt, wie die Symptomatik der Krankheit selbst, erst im Verlauf der Erkrankung zum Vorschein (Jiang et al. 2014).

klassische BS, mit einer möglichen phänotypischen Ausprägung zur Henle-Schleife hin, mit ein (Fremont und Chan 2012).

2.5.2. Exosome als Mittel zur Differenzialdiagnose

In den letzten Jahren wurde im Bereich der Salzverlusttubulopathien der Nachweis von Transportproteinen in Exosomen im Urin zur diagnostischen Bestimmung entwickelt und verwendet.⁵ Sie enthalten auch Proteine des NCCT und werden mit Antikörpern sichtbar gemacht. Im Gegensatz zur Biopsie, ist diese Methode nicht invasiv. Sie kann bei Kleinkindern angewandt werden und ist im Gegensatz zum Gentest kostenschonender.

Isobe et al. (2013) konnten nur bei zwei ProbandInnen niedrige Werte für den NCCT detektieren. Eine weitere Studie war dabei wesentlich erfolgreicher. In einer Kohorte von 36 Personen, davon 19 mit GS, 13 mit BS (davon fünf mit cBS) wurden die Exosome im Labor untersucht. Wie erwartet, war der NCCT in der GS-Gruppe fast nicht sichtbar (Corbetta et.al. 2014)

Für die Unterscheidung von cBS und GS ist dieser Test sehr interessant, denn es waren stets signifikante Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen zu verzeichnen. Interessanterweise konnte durch diesen Test sogar eine Verbindung zwischen dem Schweregrad der Mutationen und den NCCT-Werten hergestellt werden. Bei gravierenden Mutationen ging der Wert gegen Null, bei leichten Mutationen lag der Spiegel der gemessenen Transportproteine höher (Corbetta et.al. 2014).

Über dieses Verfahren kann in Zukunft möglicherweise Kenntnis über die genaue Beschaffenheit der verantwortlichen Proteine erlangt werden, die möglicherweise zu neuen therapeutischen Möglichkeiten führen. Weitere Forschungen in diesem Bereich wären wünschenswert.

⁵ Bei Exosomen handelt es sich um Vesikel im Nanobereich, die über die Zellmembran ausgeschieden werden. Über die apikale Seite gelangen Exosome in den Urin. Es werden nicht nur Proteine aus der Membran ausgeschleust, sondern auch aus dem Zytoplasma. Bei einem genetischen Defekt im NCCT sind weniger bis gar keine Proteine nachweisbar (Corbetta et al. 2014).

2.5.3. Gentest als Mittel zur Differenzialdiagnose

Die genetische Abklärung kann essentiell für die Bestimmung der richtigen Diagnose und für die Therapie beider SLTs sein. Oftmals kann sie zwischen den beiden Typen differenzieren und Befunde richtig zu stellen, allerdings nur bis zu einem bestimmten Grad (Urbanova et al. 2011).

Das folgende Kapitel behandelt eingehend die Ursachen der Funktionsverluste beider Transportproteine in der Niere. Leider tragen die mit dem Gentest verbundenen Kosten, die mangelnde Verfügbarkeit, die weitreichende Verteilung der Mutationen, eine mögliche Nichterkennung durch mangelhafte DNA-Tests oder auch das Unwissen über mögliche weitere Gene, dazu bei, dass der Test nicht als Nonplusultra der Diagnostik erhalten kann (Fremont und Chan 2012).

3. Genetik des Gitelman- und klassischen Bartter-Syndroms

Im folgenden Kapitel werden die genetischen Zusammenhänge erläutert, die zu einem Ausbruch der Salzverlusttubulopathien führen können. In den 90er Jahren wurden zwei Gene identifiziert, die entweder zum Gitelman-Syndrom oder aber auch zum klassischen Bartter-Syndrom führen können, möglicherweise mit einer GS-ähnlichen phänotypischen Ausprägung (Simon et al. 1996; Simon et al. 1997). Die Vorgänge sind komplexer Natur, werden aber von Grund auf erklärt.

3.1. Aufbau des Genoms

Für das genaue Verständnis bedarf es eines Ausflugs in die Humangenetik. Jeder Mensch besitzt 46 Chromosome. Eigentlich handelt es sich aber um 23 Chromosomenpaare (diploid), die Erbinformationen in zweifacher Ausführung tragen, ein Chromosom⁶ von der Mutter, ein weiteres vom Vater (Brenner 2011; Murken 2011).

Üblicherweise sind die Gene eines jeden Menschen, bedingt durch Mutationen, in verschiedenen Ausführungen vorzufinden. Variationen eines Gens an festgelegten kodierenden Orten entlang eines Chromosoms werden als Allel bezeichnet und können verschiedene Ausprägungsformen nach sich ziehen. Allele können entweder mutiert oder aber normal sein (Wildtyp). Da Chromosome beim Menschen zweifach vorzufinden sind, enthalten sie jeweils zwei Allele für jedes Gen (Buselmaier und Tariveridan 2007; Alberts et al. 2012).

⁶ Ein Chromosom ist nichts anderes als die äußerst engmaschige Wicklung von sehr langen DNA-Molekülen. Das Baumaterial der DNA wiederum besteht, um es einfach auszudrücken, aus Zucker, Phosphat und vier verschiedenen Basen. Das gesamte menschliche Genom ist lediglich eine andersartige Anordnung eben dieser vier Bausteine. Bestimmte Abschnitte der DNA nennt man Gene, die als Konstruktionsplan für bestimmte Proteine dienen (Alberts et al. 2012).

3.2. Autosomal-rezessiver Erbgang

Sowohl Gitelman (GS) als auch klassische Bartter (cBS) sind sogenannte rezessiv vererbte Krankheiten. Voraussetzung für den autosomal-rezessiven Erbgang ist, dass beide Eltern bestimmte Genmerkmale in einfacher Ausführung (ein mutiertes Allel), also heterozygot, tragen. Im Kind können nun beide Genmerkmale zusammentreffen und eine Erbkrankheit auslösen. Diese liegen dann im Gen genau zweimal vor (homozygote Allele).

Eine Besonderheit bei autosomal-rezessiven Erkrankungen ist jedoch, dass auch verschiedenartige Mutationen zweier Allele eines Gens zur Ausprägung führen können. In der Genetik wird diese Konstellation als compound-heterozygot (komplex heterozygot) bezeichnet.

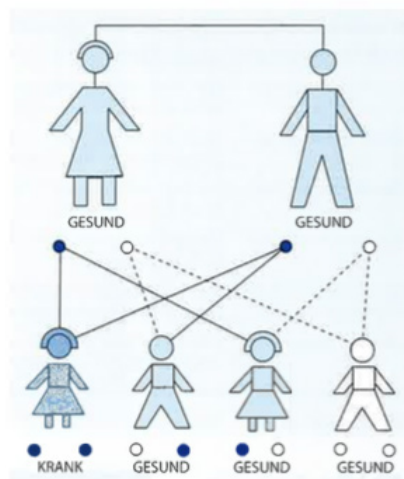


Abbildung 2: Autosomal-rezessiver Erbgang (Buselmaier und Tariveridian 2007)

Wenn die erblichen Voraussetzungen der Eltern gegeben sind, tritt die Erbkrankheit mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:4 auf (siehe Abb. 2). 50% der Kinder sind weiterhin nur heterozygoter Merkmalsträger und 25% besitzen nicht einmal das Genmerkmal. Analog dazu steigt die Wahrscheinlichkeit, wenn ein Elternteil Träger des Genmerkmals ist und das andere Elternteil bereits an der Krankheit leidet. Hier werden alle Kinder Merkmalsträger und die Hälfte von ihnen erkranken (Buselmaier und Tariveridian 2007).

3.3. Proteinsynthese

Mutationen an Transportproteinen, die zu einem Funktionsverlust führen, sind verursachend für die veränderte Funktion der Niere und den Ausbruch der Salzverlusttubulopathien.

Generell muss für die Fertigung von Proteinen die DNA zunächst aufgefaltet und in messenger-RNA überschrieben werden (Transkription). Im Anschluss wird es mit Hilfe der Ribosomen in ein Protein übersetzt (Translation). Entlang der DNA eines Gens wird zwischen kodierten (Exon) und nicht-kodierten Abschnitten (Intron) differenziert. Beim Vorgang des Spleißens, der Teil der Transkription zur mRNA (messenger RNA) ist, werden die nichtkodierenden Introns der DNA entfernt und Exon an Exon gehängt (Alberts et al. 2012).

Das Lesen der Erbinformationen erfolgt immer im Block aus drei Basen. Diese bilden bei der Translation jeweils eine Aminosäure und werden auch Kodon genannt. Jede Kombination der Basenbausteine steht für eine bestimmte Aminosäure. Der Verbund aus Aminosäuren formt ein Protein.

Introns markieren den Beginn und das Ende der zu lesenden Information der Exons für die Transkription. Umschlossen wird das Gen von einem Promotor und einem Terminator, die den Startschuss für das Umschreiben geben und wieder terminieren (Murken 2011; Alberts et al. 2012).

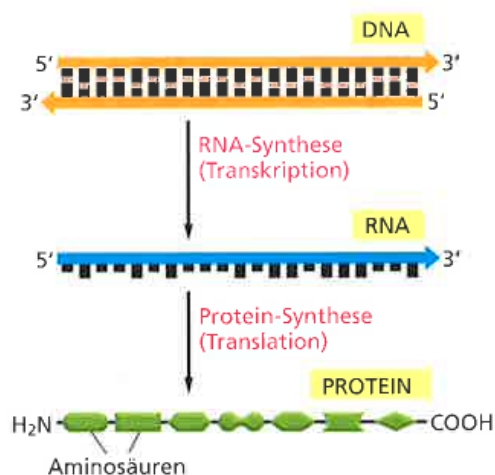


Abbildung 3: Prozess der Proteinbildung (Alberts et al. 2012)

3.4. Arten von Genmutationen

Eine Mutation kann zum einen die Aktivität von Proteinen verstärken ("Gain-of-function") oder auch vermindern ("loss-of-function"). Die für unseren Krankheitskomplex relevanten Mutationen vermindern allesamt die Funktion des Proteins auf eine bestimmte Art und Weise (siehe Abb. 4) (Murken 2011).

3.4.1. Substitution

Für die Mehrheit der genetischen Unterschiede des Menschen zeigen sich Single Nucleotide Polymorphismen verantwortlich (SNPs). Es handelt sich um den Austausch eines einzelnen Nukleotids. Betrifft diese Art der Mutation bzw. das Allel mehr als 1% der Bevölkerung, so nennt man sie Polymorphismus.

SNPs werden insgesamt auf 5 Millionen beziffert, davon 60.000 im kodierten Bereich der Exons. Befindet sich ein SNP im Bereich eines Exons, so kann es entweder das Kodon verändern oder aber auch eine korrekte Aminosäure bilden. Letztere und die SNPs im Bereich der Introns werden als stille Mutationen bezeichnet. Trotz einer winzigen Änderung in der zu lesenden Information wird die gleiche Abfolge von Aminosäuren erzeugt. Die Mutationen bleiben ohne Folgen (Graw 2015).

Sorgt die Mutation eines einzelnen Nukleotids im Exon dafür, dass eine veränderte Aminosäure translatiert wird, muss dies nicht zwangsläufig Folgen für das Protein haben (ebd; Murken 2011).⁷

Führt der Fehler beim Buchstabieren eines einzelnen Basenpaares dazu, dass eine andere Aminosäure gebildet wird, die Einfluss auf die Funktion des Proteins hat, so spricht man von einer Missense-Mutation (sinnverändernd). Ist die Mutation sinnentleerend (Nonsense-Mutation), resultiert ein sogenanntes Stop-Kodon, d.h. die Synthese des Proteins wird vorzeitig abgebrochen. Beide münden in einem veränderten und möglicherweise nicht funktionsfähigen Protein.

⁷ Beim relevanten Gen für das Gitelman-Syndrom wurden zahlreiche SNPs gefunden und analysiert. Beispielsweise sorgen "gain-of-function" SNPs in einem kleinen ländlichen Gebiet der inneren Mongolei dafür, dass fast 50% der Bevölkerung Bluthochdruck haben. Auf der anderen Seite wurde durch funktionelle Analysen belegt, dass einige SNPs die Aktivität bzw. die Aufnahme von Natrium im gebildeten Protein um die Hälfte senken können (An et al. 2016; Moreno et al. 2004).

3.4.2. Deletion und Insertion

Diese beiden Mutationen fügen Abschnitte der DNA hinzu (Insertion) bzw. löschen (Deletion) sie heraus. Der DNA-Strang wird um einzelne oder mehrere Dreierblöcke verlängert oder verkürzt (in-frame Deletion).

Insertion- und Deletion-Mutationen einzelner Nukleotide, die im Grunde genommen auch zu den Punktmutationen zählen, verschieben die Abfolge aller nachfolgenden Dreierblöcke. Folglich werden sie versetzt gelesen, daraus resultiert der Bau anderer Aminosäuren und folglich ein stark modifiziertes Protein (Frameshift-Mutation).

3.4.3. Duplikation, Spleißen, Promotermutation

Ferner sorgt ein weiterer Typ von Mutationen für Wiederholungen bestimmter DNA-Sequenzen. Es werden Dreierblöcke oder ein Vielfaches von drei Basen zusätzlich zu den vorhandenen Bausteinen in gleicher Reihenfolge hinzugefügt.

Ist der Übergang mutiert, der bei der Transkription zur mRNA angibt, wo das Intron ausgeschnitten bzw. wo das nächste Exon angehängt wird, so entsteht eine Spleiß-Mutation. Nukleotide in der Übergangsregion am Ende der Introns bzw. am Anfang der Exons werden bei der Translation entweder herein- oder herausgeschnitten. Es können sogar ganze Exons übersprungen werden. Dadurch kann der Bau der betroffenen Proteine komplett entfallen. Das vorzeitige Spleißen kann durch alle genannten Mutationen, sowohl in Exons als auch Introns, hervorgerufen werden (Alberts et al. 2012; Buselmaier und Tariverdian 2007).⁸

Hinzuzufügen sind sogenannte Promoter-Mutationen, bei denen es sich ähnlich verhält. Der Promoter ist eine Nukleotidsequenz in der DNA, der angibt, wo die Transkription eines Gens beginnt. Ist diese Stelle mutiert, kann das komplette Gen nicht überschrieben werden (Murken 2011).

⁸ Wie sich kürzlich herausgestellt hat, kann auch eine Punktmutation dazu führen, dass ein ganzes Exon übersprungen wird. In unterschiedlichen Abständen zur Spleißstelle befinden sich "Enhancer"-Abschnitte, die eine regulierende Funktion beim Spleißen übernehmen. Sind diese mutiert, kann das Spleißen nicht ordnungsgemäß durchgeführt werden (Takeuchi et al. 2015).

3.5. Auswirkungen der Mutationen auf die Proteinbiosynthese

Jede dieser Mutationen hat für die Synthese der Proteine andere Auswirkungen.

Für das GS können die Veränderungen am Protein in verschiedene Klassen unterteilt werden. In einem schematischen Aufbau verdeutlicht Abbildung 4 die verschiedenen Mutationsklassen. Die erste Klasse beschreibt die komplette Abwesenheit des Transporters in den Tubuluszellen. Aufgrund der unzureichenden Stabilität der zuständigen mRNA kann das Protein nicht gebaut werden. Hierfür zeigen sich zum Beispiel vorzeitige Stop-Kodons, Spleiß-, Deletion- und Promoter-Mutationen verantwortlich (Glaudemans et al. 2012).

In der Klasse 2 der Mutationen wird die mRNA zunächst erfolgreich in ein Protein übersetzt, es gibt jedoch Probleme bei der weiteren Verarbeitung der Proteine. Im endoplasmatischen Retikulum (E.R.) werden die Ketten aus Aminosäuren in ihre Proteinstruktur gefaltet und mit Zucker besetzt (Glykosylierung). Bevor die Proteine das E.R. jedoch verlassen können, müssen sie die dort ansässige Qualitätskontrolle bestehen.⁹ Neben der weiteren Verarbeitung und Sortierung der Proteine finden Glykosylierungsprozesse im Golgi-Apparat statt, der sich in unmittelbarer Nähe des Zellkerns befindet. Proteine werden mittels Vesikeln aus dem E.R. in den Golgi-Apparat geschleust.

Es hat sich gezeigt, dass die meisten Missense-Mutationen zur Klasse 2 der Mutationen gehören (Alberts et al. 2012; Gamba 2005; Glaudemans et al. 2012; Urbanova et al. 2011).

Die Proteine der Klasse 2 sind von ihrem chemischen Aufbau her korrekt, lediglich durch die andere Faltung verlieren sie ihre Funktion. Proteine können mehrere Strukturen annehmen, die andere Formen der Aktivität nach sich ziehen. Als Analogie kann hier eine Büroklammer dienen. Wird sie verbogen, ist sie chemisch immer noch ident, jedoch kann sie keine Blätter mehr zusammenheften. Demnach kann das Credo "*structure means function*" (Yonath A. 2013) geltend gemacht werden (Alberts et al. 2012).

Die dritte Klasse definiert sich über eine Störung beim Einbau des Transportproteins in die Membran. Das Protein ist korrekt synthetisiert und gefaltet, es liegen aber Veränderungen vor, die das Protein nicht zur Zellmembran gelangen lassen oder es

⁹ Durch fehlerhafte Faltung findet die Glykosylierung nicht statt und die Proteine verweilen im E.R. und werden möglicherweise wieder zerlegt, wenn die mangelhafte Faltung, beispielsweise durch Hilfsproteine, den Chaperonen, nicht behoben werden kann (Alberts et al. 2012).

am Einbau in die Membran behindern. Auch hierfür wurden bereits Missense-Mutationen in funktionellen Analysen identifiziert (Gamba 2005; Glaudemans et al. 2012).

Die vierte Klasse behandelt Proteine, die erfolgreich übersetzt und in die Doppellipidschicht eingebaut wurden, jedoch nur über unzureichende Funktionstüchtigkeit verfügen. Es kann eine verminderte Aufnahme von Natrium-Ionen über den Transportkanal im Vergleich zum Wildtyp festgestellt werden. Es wird angenommen, dass diese Mutationen einen erheblichen Einfluss auf Regulation und Aktivierung des Proteins nehmen.

Die fünfte Klasse beschreibt den vorzeitigen Abbau der Proteine. Diese Klasse trifft auf die SLTs nicht zu (Glaudemans et al. 2012).

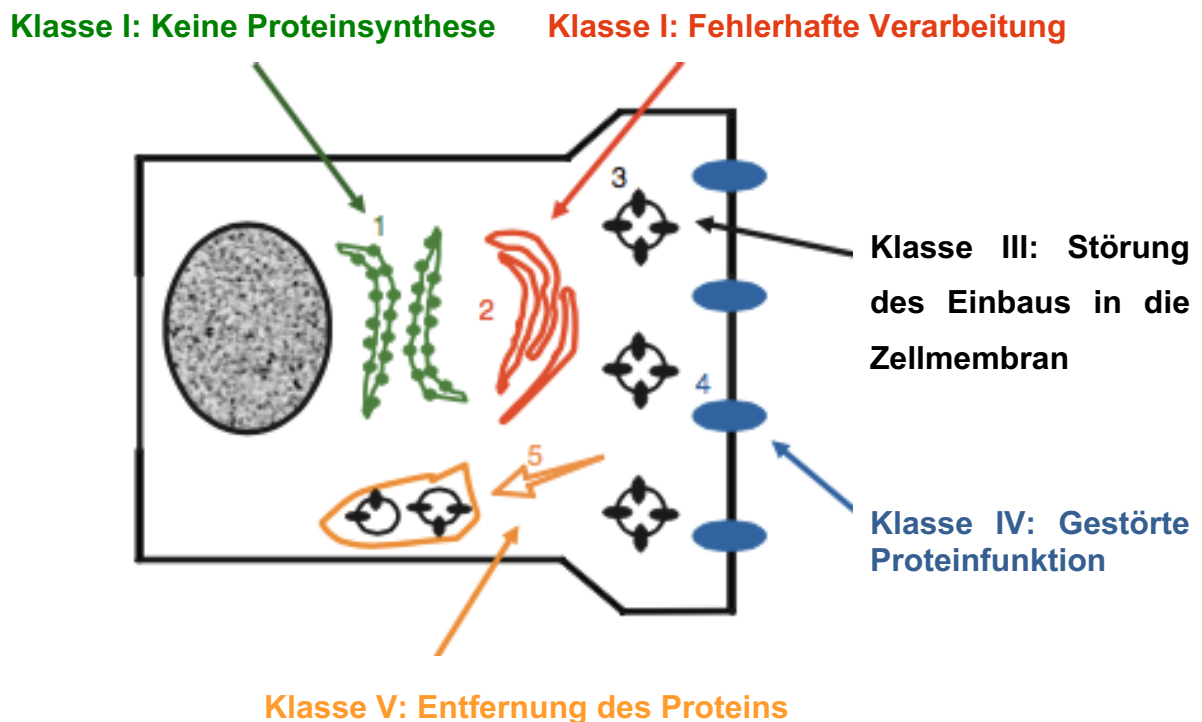


Abbildung 4: Mutationsmechanismen und ihr Einfluss auf die Aktivität der Proteine (Gamba 2005)

3.6. SCL12A3 - Das Gitelman Gen

Die Tatsache, dass sich das GS sehr ähnlich zur Gabe von Thiaziden verhält, macht einen Zusammenhang mit dem Natriumchlorid Co-Transporter, kurz NCCT, sehr wahrscheinlich. Der NCCT befindet sich im distalen Tubulus der Niere und ist für den Transport von Natrium und Chlorid-Ionen in die Zelle verantwortlich. Das SCL12A3-

Gen, welches den Bauplan für das NCCT-Protein enthält, wurde 1993 zunächst in Säugetieren und auch der Flunder identifiziert. Ein Zusammenhang zwischen Veränderungen am SLC12A3-Gen und dem Gitelman-Syndrom konnte erst durch mehrere Forschergruppen aus Italien, den Niederlanden und den USA hergestellt werden. Sie teilten die Annahme, dass eine Inaktivierung dieses Gens zum GS führt. Es befindet sich auf Chromosom 16 an der Position 13. Es besteht aus 26 Exons, aus denen 1002 Aminosäuren kodiert werden, 643 davon finden sich auch im Genom der Flunder. Dies verdeutlicht, wie viele der Aminosäuren eine funktionstragende Rolle besitzen (Brenner 2011; Gamba 2005; Jiang et al. 2014; Simon et. al. 1996).

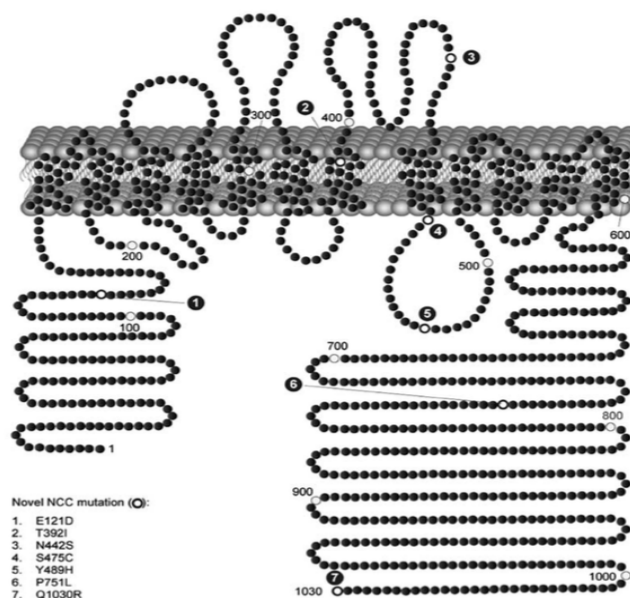


Abbildung 5: Schematische Darstellung des NCCT (Glaudemans et al. 2012)

In Abbildung 4 ist der Aufbau des NCCT zu erkennen, welcher die Komplexität der Proteinstruktur näher verdeutlicht. Sehr gut ersichtlich ist der Einbau des Transportproteins in die Zellmembran im Abschnitt des distalen Tubulus.

Die Doppellipidschicht der Zellmembran wird hier grau dargestellt. Oberhalb der Membran befindet sich der extrazelluläre, unterhalb der intrazelluläre Bereich des Proteins.

3.6.1. Mutationen im SLC12A3-Gen

Aufgrund der langen Aminosäuresequenz ist es auch nicht verwunderlich, dass sich das Spektrum der bereits erfassten Mutationen bereits auf 428 beläuft (Stand 2015.4 HGMD).

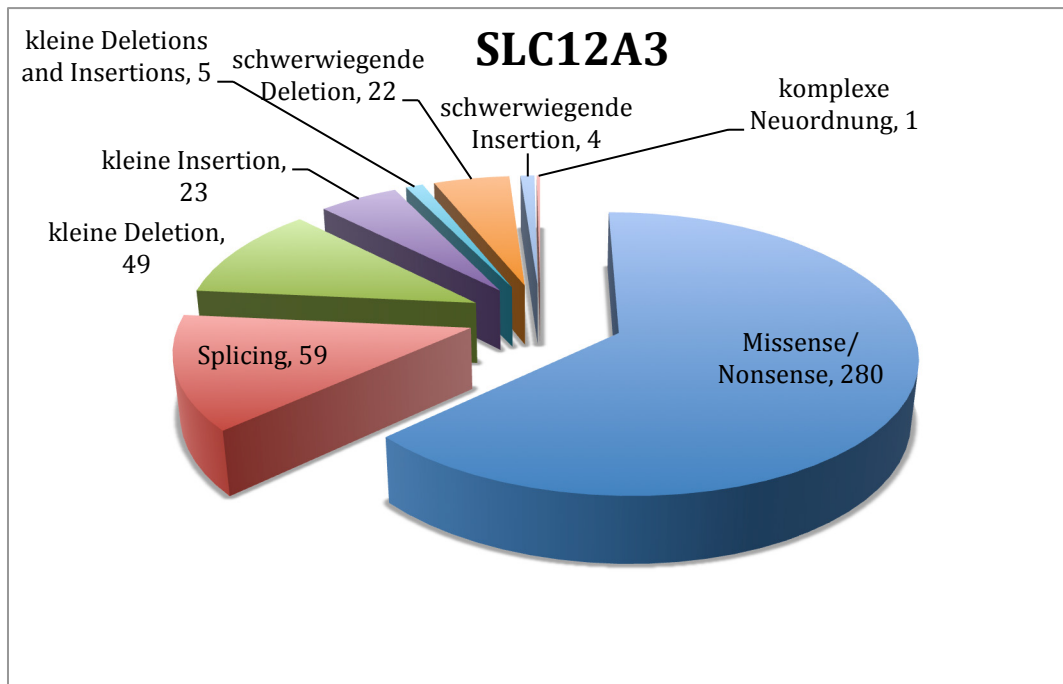


Abbildung 6: Spektrum der SLC12A3 Mutationen (Stand 2015.4 HGMD Professional)

Die Verteilung der Mutationsarten ist der Abbildung 5 zu entnehmen. Der größte Anteil entfällt mit 63% auf Missense- und Nonsense-Mutationen. Der Großteil dieser Punktmutationen sind Missense-Mutationen. Gleichzeitig fallen laut Glaudemans et al. (2012) die meisten Mutationen im SLC12A3-Gen in die Klasse 4 (siehe Kapitel 3.4.). Die Proteine werden erfolgreich in die Zellmembran eingebaut, jedoch mit eingeschränkter Funktionalität.

Mit etwas Abstand folgen Spleiß-Mutationen (ca. 13%) und kleine Deletionen (ca.11%). Mit jeweils ca. 5% treten schwerwiegende Deletions und die kleinen Insertions auf.

Einige bekannte Missense-Mutationen sind in Abbildung 6 eingezeichnet. Jeder Punkt stellt eine Aminosäure dar. Rote Punkte zeigen die Missense-Mutationen, jede 25. Aminosäure ist blau gekennzeichnet. Wie unschwer zu erkennen ist, ziehen sich die Mutationen durch alle Abschnitte des Proteins, sogenannte Hotspots wurden bisher nur in asiatischen Kohorten gefunden. In Taiwan wurde bei 14/117

In der bislang größtangelegten Studie zu Mutationen, die das SLC12A3-Gen betreffen, wurden bei Patienten und Patientinnen über 172 verschiedene Mutationen identifiziert. Einschlusskriterium war die klinische Diagnose Gitelman-Syndrom. Durch Kombination mehrerer Verfahren zur genetischen Abklärung liegt die Erkennungsrate mittlerweile sogar bei 91% (Vargas-Poussou et al. 2011).

Bei 315 der 448 Untersuchten wurden zwei mutierte Allele entdeckt. Von diesen 315 waren nur 25% homozygot für das Allel, die restlichen komplex heterozygot. 81 Probandinnen (18%) hatten nur einfach heterozygote Mutationen.

Eigentlich sollten heterozygote Mutationen lediglich den Status des Gitelman-Carriers besitzen, jedoch nicht zum Ausbruch führen.

Es kann mittlerweile davon ausgegangen werden, dass ein großer Teil der heterozygoten Mutationen auf weitere, zuvor nicht erkannte Veränderungen der DNA zurückzuführen ist. Bei 51 der 81 PatientInnen der französischen Studie konnten weiteren DNA-Tests durchgeführt werden. Es ergaben sich komplexe Neuordnungen des Gens bei 24 PatientInnen, Entfernung ganzer Exons bei 15 PatientInnen. Dadurch konnten bei 50% der heterozygoten Mutationen weitere Mutationen gefunden werden. Die Studie aus Taiwan dezimierte die Anzahl einfach heterozygoter PatientInnen durch erweiterte DNA-Tests ebenfalls erheblich (Tseng et al. 2012).

Die Tatsache, dass bei zahlreichen Studien einige ProbandInnen kein zweites Allel oder gar keine Mutationen aufweisen, lässt im Grunde nur zwei mögliche Schlüsse zu. Entweder wurde es fälschlicherweise nicht erkannt, oder aber es gibt weitere Gene, die zum Herausbilden des Gitelman-Syndroms beitragen (Balavoine et al. 2011; Matsunoshit et al. 2015; Jiang et al. 2014; Vargas-Poussou et al. 2011).

3.6.2. Mögliche weitere verantwortliche Gene

So könnten unerkannte Gene direkten Einfluss auf die Exprimierung der Proteinkanäle ausüben oder einen indirekten Einfluss auf die bereits bekannten (Corbetta et al. 2014; Ishimori et al. 2013).

Bei Mäusen mit Mutationen im SPAK-Gen wurde ein Phänotyp festgestellt, der sich mit dem des Gitelman-Syndroms deckt. Neben weiteren Genen ist SPAK

verantwortlich für die Aktivierung des NCCT, indem es die Phosphorylierung des SLC12A3-Proteins vorantreibt (Yang et al. 2010).¹¹

Auch die Gene WNK4 und WNK1 erweisen sich als potentielle Kandidaten. Beide Gene kodieren Proteine, die in Wechselwirkung mit dem NCCT stehen. Das WNK4-Gen hat einen direkten Einfluss auf den NCCT. WNK1 wiederum reguliert den NCCT indirekt über die Phosphorylierung des WNK4. Bei Mutationen, die eine Aktivierung zur Folge haben, entsteht das klinische Spiegelbild zum Gitelman-Syndrom, das sogenannte Gordon-Syndrom (Brenner 2011; Wang et al. 2015).

Durch DNA-Analysen des WNK1- und WNK4-Gens, wurden bei zwei von acht Probandinnen, die nur ein mutiertes Allel im SLC12A3-Gen aufwiesen, Mutationen im WNK1-Gen festgestellt (Zhang et al. 2013).

Erst kürzlich wurde bei Schwangeren mit exzessivem Fruchtwasserüberschuss und einem damit einhergehenden antenatalen Bartter-Syndrom des Kindes Mutationen im MAGED2-Gen identifiziert. Bei einem Funktionsverlust dieses Gens wird nicht nur der NKCC2 (Bartter-Syndrom Typ I), sondern auch der NCCT herunterreguliert. Auch dieses Gen könnte eine Rolle spielen (Laghmani et al. 2016).

Neben den Promoter-Mutationen sind auch Mutationen in den nichtkodierenden Abschnitten der Introns möglich, die über die konventionelle DNA-Sequenzierung nicht abgedeckt werden (Glaudemans et al. 2011; Wang et al. 2015).

Bei heterozygoten PatientInnen wurden bereits des öfteren Mutationen in Introns detektiert (Lo et al. 2011; Tseng et al. 2012; Wang et al. 2016).

Es wurde auch immer wieder vermutet, ob das Trägermerkmal bisher unterschätzt wurde und heterozygote Mutationen nicht doch zum Ausbruch der Krankheit führen könnten. Zumindest ein geringer Einfluss der heterozygoten Mutation gilt als bewiesen. Zum einen wurde die Zufuhr von Salz im Sinne einer Selbstmedikation bei heterozygoten PatientInnen beobachtet, zum anderen haben Personen mit dem Trägermerkmal ein geringeres Risiko für Hypertonie, wie im Follow-Up der großen Framington Heart Study festgestellt wurde (Ji et al. 2008; Tago et al. 2004).

Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass heterozygote Mutationen möglicherweise einen dominant-negativen Charakter besitzen. Somit können bestimmte Funktionen des Proteins beeinträchtigt werden, wie bereits bei einer

¹¹ Die Phosphorylierung spielt eine entscheidende Rolle entweder bei der Aktivierung oder der Hemmung der Proteine. Durch die Anheftung von negativ geladenen Phosphatmolekülen ändert sich die räumliche Struktur der Proteine und somit auch deren Aktivität (Alberts et al. 2012).

genetisch bedingten Elektrolyterkrankung gezeigt wurde (Alberts et al. 2012; Kame et al. 2002).

3.6.3. Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp

Generell konnte keine der bisherigen Mutationsanalysen eine direkte Korrelation zwischen der Mutation und der Krankheitsausprägung entdecken (Knop 2010, S.80-81).

Bisher gibt es lediglich gewisse Indikatoren, die auf einen Genotyp schließen lassen. So wurde herausgefunden, dass Geschlecht und die Art der Mutation einen Einfluss auf das Gitelman-Syndrom haben könnte. Männer mit einer homozygoten Mutation sollen zum Beispiel wesentlich schwerwiegender von der Krankheit betroffen sein (Tseng et al. 2012; Vargas-Poussou et al. 2011).

In der taiwanesischen Studie waren Erkrankte mit einer seltenen tiefliegenden Mutation im Intron des SLC12A3-Gens ebenfalls sehr stark betroffen (ebd.).

Berry et al. (2013) haben bei den SLC12A3-Mutationen mit dem Exon 26 einen Zusammenhang mit schwerwiegenden Elektrolytverlusten entdeckt.

Die Studie von Balavoine et al. (2011) kommt zu dem Schluss, dass Kalium-, Magnesium-, Chlorid- und Aldosteronwerte in der Gruppe mit zwei Mutationen signifikant niedriger sind gegenüber der Gruppe mit einer oder gar keiner Mutation. Der Blutdruck nahm mit zunehmender Anzahl an Mutationen ebenfalls ab, gleichzeitig steigt das Risiko für Diabetes Mellitus 2. Diese Beobachtungen scheinen schlüssig, jedoch ist das Diabetes-Risiko mit Vorsicht zu genießen, da die Personen in der Gruppe ohne Mutation signifikant älter waren.

Die Untersuchungen von Lee et al. (2016) hingegen zeigten, dass die Anzahl der Mutationen lediglich zu einem Unterschied der Magnesiumkonzentration führen. Männer tendieren hierbei zu einem früheren Ausbruch der Krankheit und haben eine schwerwiegendere Hypokaliämie als Frauen. Dennoch können weder aus Geschlecht, Genotyp oder Anzahl an Mutationen Voraussagen über die Krankheit gemacht werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die Forscher in diesem Bereich sehr uneinig sind.

3.7. CLCNKB - das Bartter-Gen

In mehreren der genannten Studien wurde bei anfänglichem Verdacht auf Gitelman-Syndrom eine Mutation im CLCNKB Gen festgestellt oder umgekehrt. Die phänotypische Überlappung des cBS mit dem GS ist mittlerweile bekannt (Al-Shibli et al. 2014; Brenner 2011; Brugnara et al. 2014; Cruz und Castro 2013).

Ausschlaggebend für das klassische BS sind Mutationen am CLCNKB-Gen, infolgedessen es zu einer Funktionseinschränkung bzw. Funktionsuntüchtigkeit des betroffenen Proteins kommen kann. Es wurde erst 1997 mit dem cBS in Zusammenhang gebracht (Simon et al. 1997).

Das CLCNKB-Gen liegt auf dem Chromosom 1, an der Position 36, enthält 20 Exons und ist zuständig für den Bau des CLCNKB-Transportkanals, der aus 687 Aminosäuren besteht. Diese Proteine befinden sich im distalen Tubulus, der Henle Schleife, aber vereinzelt auch im Innenohr (García Castaño et al. 2013).

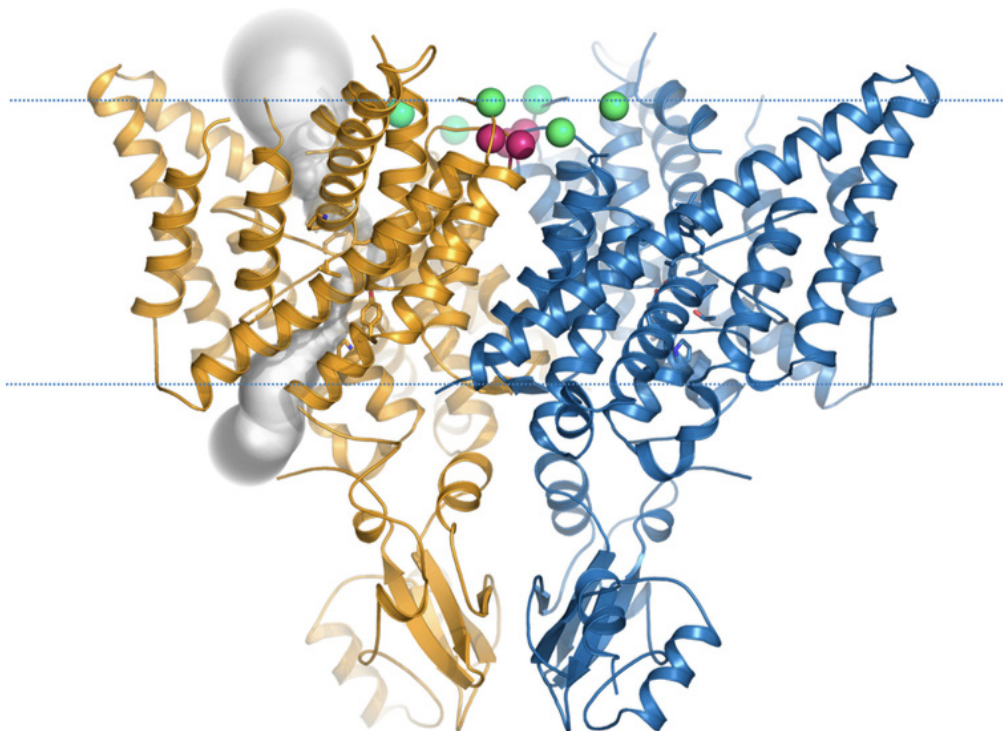


Abbildung 8: Rotalgen-Modell eines CLCNKB-Proteins (Andrini et al. 2015)

Abbildung 8 verdeutlicht anhand eines Modells die Proteinstruktur bzw. die Faltung des CLCNKB-Proteins. Die gepunkteten Linien stellen die basolaterale Zellmembran dar. Der graue Schatten ist die Pore, durch welche das Chlorid-Molekül aus der Zelle gelangt.

Vor allem im Nierentubulus ist das Transportprotein für die Verdrängung von Chlorid-Ionen aus der Zelle essentiell. Ohne diesen Mechanismus steigt der Chloridgehalt innerhalb der Tubuluszelle an und verringert wiederum die Tätigkeit der Transportproteine, die sich auf der anderen Seite der Zellmembran befinden: das Transportprotein $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ im dicken aufsteigenden Ast der Niere (TAL) und den $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ im distalen Tubulus (DCT) (Gamba 2005).

Der CLCNKB befindet sich also an zwei Schlüsselstellen in verschiedenen Tubulussegmenten. Das erklärt die verschiedenen Ausprägungen des cBS. Einige könnten dem antenatalen Bartter-Syndrom zugeordnet werden (TAL), andere eher dem GS (DCT). Das klassische cBS wird durch eine Mischform erzeugt. Der Phänotyp kann sogar bei identer Mutation zwischen Schwestern stark variieren (Brenner 2011; García Castaño et al. 2013).

In einer noch nicht publizierten Studie, die aber bereits im Jahr 2014 Thema eines Nephrologiekongresses war, analysierte die Forschergruppe um Vargas-Poussou 106 CLCNKB-Mutationen. Sie kam zu dem Schluss, dass 26% den klinisch gesehen den GS-Phänotyp aufwiesen, 27% hatten die antenatale, die restlichen PatientInnen die klassische Ausprägung (JASN 2014).

3.7.1. Mutationen am CLCNKB-Gen

Laut der Human Gene Mutation Database wurden bisher 86 verschiedene Mutationen des Gens gefunden (Stand 2015.4 HGMD Professional). Das Bild der Verteilung der Mutationsarten deckt sich, bis auf die schwerwiegenden Deletions, die 10% aller erfassten Mutationen einnehmen, fast exakt mit der des Gitelman-Syndroms (siehe Abbildung 9).

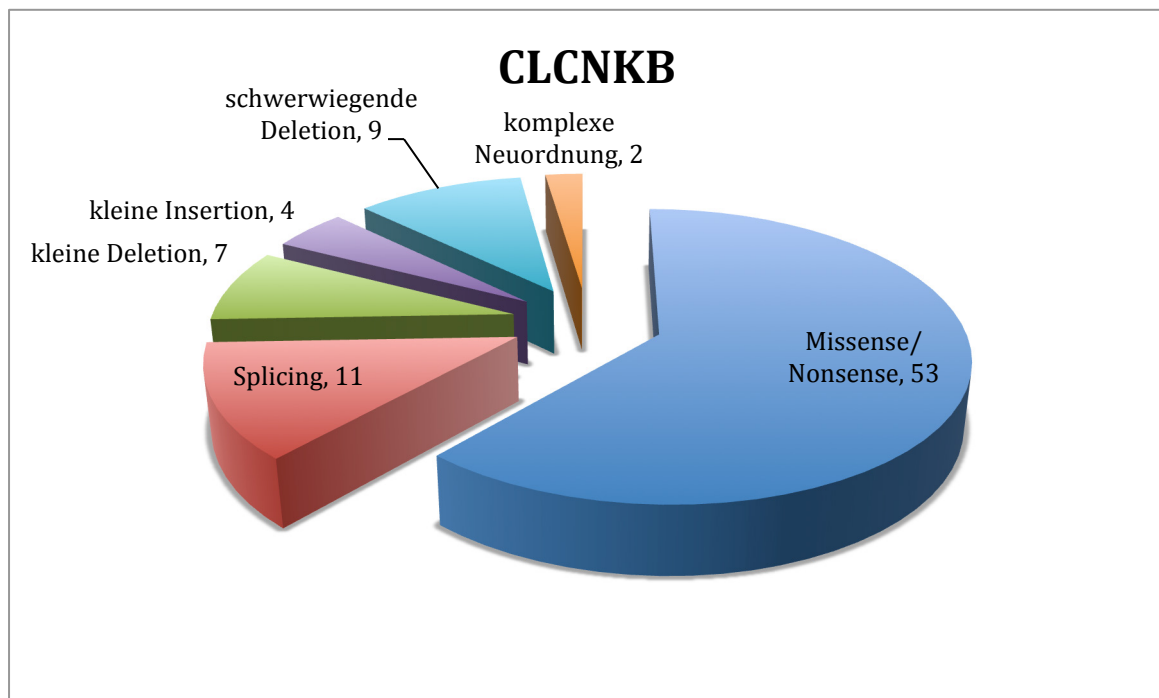


Abbildung 9: Spektrum der CLCNKB-Mutationen (Stand 2015.4 HGMD Professional)

Die genauen elektrophysiologischen Eigenschaften des Proteins sind bis heute nicht vollständig geklärt. Aufgrund von technischen Schwierigkeiten wurden bisher nur wenige Analysen über die Funktionstüchtigkeit des Proteins angestellt. Generell kann das Protein von sehr mild bis sehr stark betroffen sein. Auffällig ist, dass bei CLCNKB-Mutationen häufig das gesamte Gen gelöscht bzw. das Protein gar nicht erst exprimiert wird. Große und schwerwiegende Mutationen führen tendenziell eher zu einer antenatalen Ausprägung oder cBS (Andrini et al. 2015; JASN 2014).

Die Mutationen münden also entweder in eine völlig beeinträchtigte (40%) oder reduzierte Expression der Proteine, oder aber in einer Kombination aus reduzierter Expression mit veränderten Kanaleigenschaften (20%) (Andrini et al. 2015).

Wie in Abbildung 9 zu sehen ist, finden sich Mutationen in allen Bereichen entlang des Proteins, egal ob intrazellulär, extrazellulär oder in der Membran. Ausgeprägt ist das häufige Auftreten der Mutationen (60%) in den alpha-Helixen, die mit Rechtecken gekennzeichnet wurden.¹² Einzig in Spanien wurde ein Hotspot für Mutationen am CLCNKB entdeckt (García Castano et al. 2013).

¹² Alpha-Helix beschreibt die spiralförmige räumliche Struktur von Aminosäuresequenzen, die in einem besonders stabilen Zustand sind (Graw 2015).

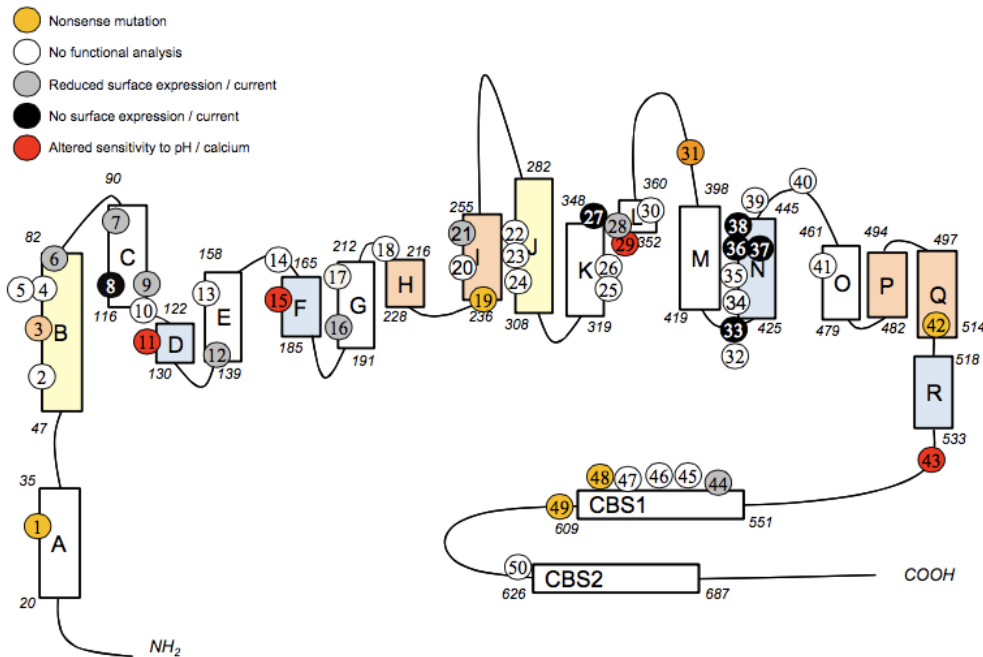


Abbildung 10: Verteilung verschiedener Mutationen entlang de CLCNKB-Proteins (Andrini et al. 2015)

Im Gegensatz zum SLC12A3 weisen die meisten PatientInnen homozygote Mutationen auf. Knapp dahinter rangieren die komplex heterozygoten Veränderungen am Gen. Ein nicht unwesentlicher Anteil der Mutationsanalysen entfällt auf nur ein mutiertes Allel (JASN 2014).

Wie im Kapitel des SLC12A3 bereits thematisiert wurde, führen möglicherweise andere Veränderungen zum Ausbruch der Krankheit. Es wurde festgestellt, dass ein Patient mit heterozygoter Mutation auch 11 neue und 13 bereits bekannte SNPs besaß. Sein Phänotyp spiegelte sehr stark den des Gitelman-Syndroms wider (Wang 2013).

3.7.2. Mischformen CLCNKB SLC12A3

Obwohl die laborchemischen Parameter der Hypokalziurie und der Hypomagnesiämie sich immer wieder als gute Indikatoren für eine Differenzierung zwischen GS und cBS erweisen, tritt häufig der Fall ein, dass ohne genetische Analyse zwischen den Krankheiten nicht ausreichend unterschieden werden kann oder die Klinik zunächst in eine andere Richtung deutet (Brugnara et al. 2014; Lee et al. 2016; Matsunoshita et al. 2016; Urbanova et al. 2011).

Sonderfälle stellen PatientInnen dar, die in beiden Genen Mutationen aufweisen. Diese wurden bereits in Italien und Korea beobachtet. Interessanterweise wurde in zwei koreanischen Patienten einmal der GS-Phänotyp und einmal der cBS-Phänotyp beobachtet. Letzterer hatte eine homozygote Mutation im CLCNKB und nur eine heterozygote im SLC12A3. Der Patient mit dem GS-Phänotyp hatte lediglich 2 heterozygote Mutationen in beiden Genen. Es gibt in der Literatur zwar Hinweise darauf, dass sich der Phänotyp im Laufe der Jahre vom cBS zum GS ändern kann, vieles spricht jedoch dafür, dass die Homozygotie im CLCNKB den Phänotyp bestimmt (Brenner 2011; Lee et al. 2016).

3.8. Zukünftige therapeutische Möglichkeiten

In den vorangegangenen Kapiteln wurden zahlreiche Mutationsarten dargelegt, die eine SLT auslösen können. Zahlreiche dieser Mutationen haben nur aufgrund Ihrer Faltung an Funktion verloren oder gelangten nicht zur Zellmembran. In Zukunft könnten diese Mutationen möglicherweise durch Chaperone wieder in einen funktionstüchtigen Zustand gebracht werden. Dies ist bereits bei anderen mutationsbedingten Krankheiten geglückt. Im Falle des NCCT scheinen Natriumphenylobutyrate und grp48 vielversprechende Kandidaten zu sein (Glaudemans et al. 2012).

Auch die Chaperonen Hsp40, Hsp70 und Hsp90 haben entscheidenden Einfluss auf die Biogenese bzw. die Faltung des Transportproteins (Donnelly et al. 2013).

Weiters gibt es auch Möglichkeiten, in die Transkription der Gene einzugreifen, wie bei einer Mutation des cBS in vitro gezeigt wurde. Diese Nonsense-Mutation des CLCNKB führt eigentlich zu einem Stop-Kodon und einem fehlerhaften Protein. Mit Hilfe eines Antibiotikums der Gruppe der Aminoglykoside (G418) wurde das Stop-Kodon einfach überlesen und das Protein konnte erfolgreich übersetzt werden. Im Falle der koreanischen Studie waren 63% der Zellmembran mit Proteinen des Wildtype-CLCNKBs benetzt, wohingegen mutierte Chloridkanäle nur 2% der Oberfläche abdeckten. Wurden die Zellen mit den mutierten Kanälen mit G418 angereichert, so stieg der Anteil auf 27% bei niedriger Dosierung und 33% bei höherer Dosierung (Cho, Lee & Cheong 2013).

Bei Spleißmutationen wäre ein ähnlicher Ansatz denkbar. Wenn das vorzeitige Spleißen behoben werden könnte, würde auch ein funktionstüchtiges Protein exprimiert (Takeuchi et al. 2015).

Auch die in Kapitel 2.6.2. aufgezeigte Methode könnte dabei helfen, die Funktionsmechanismen bzw. die Ursache der Funktionsuntüchtigkeit mancher Transportproteine, zumindest im Falle des NCCTs, zu verstehen und die therapeutischen Möglichkeiten voranzutreiben.

4. Retrospektive Datenerhebung am LKH Graz

Seltenen Krankheiten neigen aufgrund ihrer Unbekanntheit dazu, per se unterdiagnostiziert zu sein. Ist die Symptomatik der Erkrankung darüber hinaus oftmals unspezifisch und mild, so verdichten sich die Anzeichen, dass es sich um einen unterdiagnostizierten Krankheitskomplex handeln könnte. Um dies zu überprüfen, wird im folgenden Abschnitt die Anzahl der diagnostizierten PatientInnen mit der Anzahl der statistisch zu erwartenden PatientInnen abgeglichen.

Die Prävalenzen des GSs scheinen in der kaukasischen Bevölkerung gesichert zu sein. In der Literatur zu GS-ähnlichen SLTs wurden bisher zwar Krankendaten von PatientInnen aus bestimmten Ländern und Regionen gebündelt, um Inzidenz- und Prävalenzraten zu berechnen, es wurde aber versäumt, zu ergründen, ob sich die Anzahl Diagnostizierter mit den Prävalenzen decken (Bettinelli 1992, Rudin 1988).

4.1. Prävalenzen

Im Falle von GS wird davon ausgegangen, dass ca. 1% der gesamten Bevölkerung Träger des heterozygoten Genmerkmals ist. Daraus ergibt sich, unter Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeit, dass zwei dieser Merkmalsträger zusammenfinden und den Mendel'schen Vererbungsregeln, eine Prävalenz von 1:40.000. Deshalb handelt es sich beim GS um die weitverbreitetste Erkrankung der Nierenkanäle (Ji et al. 2008).

4.1.1. Prävalenzschätzungen

Die Prävalenzschätzungen des GS bzw. BS in der erwachsenen Bevölkerung datieren bis in die achtziger Jahre zurück. Obwohl Gitelman bereits 1966, ein paar Jahre nach der Publikation von Bartter, das Spektrum der Salzverlusttubulopathien erweiterte bzw. neu definierte, blieb Bartter-Syndrom als Überbegriff bis zur Publikation von Bettinelli et al. im Jahr 1992 bestehen. Bereits im Jahre 1988 publizierte ein gewisser Rudin (1988) in einer Langzeitstudie aus Schweden über 28 diagnostizierte BS-PatientInnen. Die Inzidenz von fünf BS-PatientInnen, die zwischen 1975 und 1985 im Raum Göteborg im Erwachsenenalter diagnostiziert wurden,

diente als Grundlage für die Prävalenzschätzung. Bei einer Einwohnerzahl von knapp 450.000 ergibt sich eine Inzidenzrate von 1,2 Fällen/Jahr/Millionen Einwohner. Daraus kann wiederum eine Prävalenz geschätzt werden. Diese liegt bei 19:1.000.000 Einwohner oder 1:52.000.¹³

In der Studie fällt zwar stetig der Begriff Bartter-Syndrom, jedoch wiesen 22 der 28 PatientInnen eine Hypomagnesiämie auf und nur zwei von 28 PatientInnen wurden in der Kindheit diagnostiziert. So ist ein antenatales Bartter-Syndrom nicht nur ausgeschlossen, sondern man kann vielmehr davon auszugehen, dass es sich aufgrund des Magnesiummangels in den vielen Fällen um GS handelt. Wie das klinische Bild sich bei den fünf Erstdiagnosen verhält, ist nicht beschrieben.

Die Prävalenzschätzung konnte schlussendlich im Jahre 2008 von der Forschergruppe um Prof. Lifton mit SLC12A3-Genests in einer ausreichend großen Kohorte bestätigt werden (Ji et al. 2008).¹⁴

Die Ergebnisse korrigierten die schwedischen Beobachtungen sogar nach oben (1:52,000 auf 1:40,000).

4.1.2. Weltweit beobachtete Prävalenzen

Die Prävalenz eines Trägers ist mit 1:50 in der Ethnie der spanischen Roma doppelt so hoch. BS hingegen ist sehr weit verbreitet in der Population israelischer Araber (Beduinen) und Kindern aus Kuwait (Brenner 2011; Herrero-Morín et al. 2011).

Bei den spanischen Roma und den Beduinen aus Israel liegt dies in der geringeren genetischen Vielfalt begründet, die sie aufgrund ihrer inneren Geschlossenheit aufweisen. Dies schlägt sich im Ausbruch rezessiv-vererbbarer Krankheiten nieder.

In Teilen der asiatischen Bevölkerung scheint die Frequenz der mutierten Allele im SLC12A3-Gen sogar noch höher zu sein. Eine heterozygote Mutation wurde bei 3% der untersuchten ChinesInnen festgestellt, in Japan wurde sogar eine Allelfrequenz von 3,21 % aus einer Kohorte von 1852 JapanerInnen gemessen. Dies würde bedeuten, dass bei jedem 16. Japaner eine heterozygote Mutation vorliegen würde. Demzufolge würde schätzungsweise eine Person unter 1000 an GS erkranken.

¹³ Durch den autosomal-rezessiven Erbvorgang kann errechnet werden, dass ca. 0,87% der Bevölkerung das Trägermerkmal für das BS besitzen.

¹⁴ Unter den 3125 TeilnehmerInnen hatten 27 ein mutiertes Allel am SCL12A3-Gen, welches sich für den Ausbruch des GS verantwortlich zeigte. Die Frequenz für ein mutiertes Allel betrug 0,43%, die Wahrscheinlichkeit, ein Merkmalsträger zu sein, lag somit bei 0,86%. Innerhalb der Kohorte der unverwandten TeilnehmerInnen (1985) wurden 19 Träger identifiziert, was sogar eine Allel-Frequenz von 0,48% und eine Trägerwahrscheinlichkeit von 0,95% bedeutet (Ji et al. 2008).

Folglich dürfte GS in Japan nicht mehr als seltene Krankheit klassifiziert werden (Tago et al. 2004; Wang 2015).

Für das BS liegen leider nur Prävalenzschätzungen für den Typ I und Typ II vor, jedoch nicht für den klassischen Bartter.¹⁵ Die größte bisherige Kohorte von 106 PatientInnen aus 102 Familien wurde von Vargas-Poussou untersucht (JASN 2014). Hochrechnungen auf die Bevölkerung wie bei Rudin (1988) stehen noch aus.

4.1.3. Verwendete Prävalenzen

Der Abgleich für die Datenanalyse kann somit nur mit der Prävalenz für GS erfolgen (1:40.000). Aufgrund der fehlenden Daten zum cBS werden zunächst beide addiert, im Grunde ähnlich wie in der Studie von Rudin (1988). Da der GS-Phänotyp beim cBS zum einen nur bei 25% der Fälle auftritt und die Anzahl der erkannten CLCNKB-Mutationen etwa ein Fünftel der Mutationen im SLC12A3-Gen beträgt, dürften diese nicht zu stark ins Gewicht fallen.

Das LKH hat nach eigenen Angaben ein Einzugsgebiet von rund 1,6 Millionen Einwohnern (Steiermärkische Krankenanstalten 2013). Daraus ergibt sich alleine für das Gitelman-Syndrom eine statistische Häufigkeit von 40 PatientInnen. Für die obigen Annahmen des cBS ergäben sich acht PatientInnen, davon zwei mit einem GS-Phänotyp.

4.2. Erhebungs- und Auswertungsmethodik

Für die retrospektive Datenerhebung am LKH wurden Recherchen im medizinischen Dokumentationssystem der Landeskrankenhauses Graz (Medocs) angestellt. Dieses IT-gestützte System wird seit dem Jahr 2004 eingesetzt und erfasst alle ambulanten und stationären Bewegungen innerhalb der Institution.

Um die Freigabe der Daten zu erhalten, wurde zunächst ein Antrag an die Ethikkommission geschrieben, der jedoch aufgrund der bereits stattgefundenen Anonymisierung der Daten zum einen und des Umfangs der Daten zum anderen nicht eingereicht werden musste. Die Datenerhebung und die grundlegenden Überlegungen dazu erfolgten in Absprache mit der Betreuerin. Die Daten wurden

¹⁵ Wie die Framington Heart Study belegt, liegt das BS I und BS II bei einer Prävalenz von 1:100.000. Durch zahlreiche frühe Todesfälle ergibt sich eine beobachtete Häufigkeit von 1:1.000.000 Betroffenen in der Bevölkerung (Ji et al. 2008).

anonymisiert durch das Statistikinstitut des Landeskrankenhauses Graz übergeben. Die Datenbearbeitung inklusive kleinerer statistischer Berechnungen erfolgte ausschließlich mit Microsoft Excel.

4.2.1. Verwendete Parameter

Zunächst wurde versucht zu eruieren, wie nach PatientInnen gesucht werden kann. Dazu mussten alle ICD-10 Codes identifiziert werden, die bei beiden SLTs in Betracht gezogen werden können.¹⁶ Das Open-Medocs System benutzt das Kodierungssystem ID-Diacos (www.id-berlin.de), welches eine Suchmaske für Diagnosen enthält, die wiederum passende ICD-10-Codes ausgibt. Sowohl bei "Gitelman" als auch bei "Bartter" wurden zehn spezifische Diagnosen gefunden. Neun davon beinhalten primär "Hyperaldosteronismus", nur in Diagnose E26.8 ist das Bartter-Syndrom gelistet.

Das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Informatik (www.dimi.de) klassifiziert das Bartter-Syndrom ebenfalls als E26.8. Das europäische Netzwerk für seltene Krankheiten (orpha.net), welches neben dem ICD-10 eine eigene Klassifikation führt, nennt beim Gitelman-Syndrom hingegen die Ziffer N15.8, beim klassischen Bartter-Syndrom E26.8. N25.8 beschreibt eine "renale tubuläre Azidose" oder einen "sekundären Hyperaldosteronismus renalen Ursprungs" und wurde vorsichtshalber auch inkludiert. Die Diagnosen Hypokaliämie (E87.6) und Hypomagnesiämie (E83.4) wurden aufgrund des erwarteten hohen Datensatzes nicht verwendet.

4.2.2. Datenerhebung der stationären Fälle über ICD-10-Recherche

Zunächst wurde eine Recherche zu allen stationär aufgenommen Fällen des LKH Graz seit 2004 mit den identifizierten ICD-Diagnosen angestellt. Ausgegeben wurde neben dem Geburtsdatum das Geschlecht, der Diagnosecode und der Diagnosefreitext.

¹⁶ ICD-10 ist ein internationales Klassifikationssystem für Krankheiten. Die Gliederung erfolgt nach verschiedenen Krankheitskapiteln und nicht per se nach Diagnosen. So kann es passieren, dass eine Krankheit mehrfach im ICD-10-System erfasst wird. Einige Krankheiten, wie beispielsweise BS und GS, besitzen keinen eigenen ICD-10-Code (www.dimi.de).

Zum ICD10-Code E26.8 wurden 35 Fälle gefunden. Der ICD-10-Code N15.8 registrierte 12 Fälle, N25.8 sogar 512. Im Anschluss wurden die Daten von Doppeleinträgen und nicht relevanten Diagnosen bereinigt.

4.2.3. Datenerhebung über stationäre/ambulante PatientInnen der Nephrologie

Da ambulante PatientInnen nicht in der konventionellen Medocs-Datenbank erfasst werden, wurde die Suche auf die ambulanten Befunde und Arztbriefe im Bereich der Nephrologie ausgedehnt. Die Suchparameter umfassten zum einen die ICD-10-Codes E26.8, N15.8 und N25.8, sowie eine Freitextsuche nach "Gitelman" oder "Bartter". Um zu verhindern, dass die Datenbank Fälle des Schwartz-Bartter-Syndroms ausgibt, wurde "Schwartz" in der Suche ausgeschlossen.

Ausgegeben wurden Geburtsdatum, Geschlecht, Diagnose, Vorgeschichten und Beschwerden, empfohlene und getätigte Untersuchungen, Therapievorschlüsse etc.

Die Datenlieferung erfolgte nicht nach Fällen, wie bei der Suche nach ICD-10-Codes, sondern nach PatientInnen. Die Suchergebnisse wurden danach gegliedert, ob sie stationär oder ambulant über die ICD-10- oder Freitextsuche gefunden wurden.

4.2.4. Weitere Datenerhebung über stationäre/ambulante PatientInnen

Ausschlaggebend für eine weitere Datenanfrage war der Hinweis aus der Recherche der Nephrologie auf mögliche PatientInnen, die in der Endokrinologie vorstellig wurden. Hierfür wurde nach den Freitexten "Gitelman" oder "Bartter" in der Klinik der Endokrinologie gesucht. Neben den Arztbriefen wurden Labordaten von Kalium Kalzium, Natrium, Magnesium im Blut, sowie Kalium, Magnesium, Chlorid, Kalzium und Kalzium/Kreatinin-Verhältnis im Urin angefordert. Diese Laborparameter wurden auch die Fälle der Nephrologie nachgezogen.

Einige der PatientInnen, die über die ICD-10-Recherche gefunden wurden, waren der Kinderklinik zugeordnet. Hier wurde eine Recherche nach denselben Parametern der Endokrinologie angefordert.

Darüber hinaus wurde versucht, die Daten einzelner Treffer der ICD-10-Suche nachzuziehen. Für diese zusätzliche Datenauswertung war es erforderlich, das Einverständnis des Vorstandes der Kinderklinik und der Chirurgie einzuholen. Die Datenlieferung erfolgte in Form einer PDF-Datei mit allen relevanten Informationen.

Die meisten Laborparameter waren entweder mit einem "-" oder "+" versehen, wenn sie sich außerhalb des Referenzbereichs bewegten. Zudem wurden Referenzbereiche hinzugezogen (Brenner 2011).

4.3. Bereinigung der Ergebnisse

Das folgende Kapitel schildert die Datenbereinigung der recherchierten Diagnosedaten, inklusive des Ausschlusses nicht relevanter Fälle.

4.3.1. Bereinigung der ICD-10 Ergebnisse

Die Recherchen im Medocs nach den ICD-10-Codes N25.8 (512) und N15.8 (12) brachten zwar zahlreiche Treffer, jedoch enthielt kein einziger die Diagnose Gitelman oder Bartter im Feld Diagnosetext, der nicht auch die Diagnose E26.8 aufwies.

Die Suche nach dem ICD-10-Code E26.8 landete 35 Treffer. Nach der Bereinigung von doppelten Fällen waren 28 patientenbezogene Fälle mit der Diagnose E26.8 vorhanden. Der Ausschluss ist in Tabelle 1 zu sehen: Einträge mit falschen Diagnosen wurden entfernt. Sieben Mal erscheint PCOS und einmal Schwartz-Bartter in den Ergebnissen. Von den restlichen 20 PatientInnen können zwei mit antenatalem BS ausgeschlossen werden, bei zwei weiteren Einträgen sind die Eltern zur familiären Abklärung vorstellig geworden. Bei drei PatientInnen war nur ein primärer Hyperaldosteronismus zu verzeichnen, bei einer Person eine pathologische Aldosteron/Renin Ratio.

Tabelle 1: Ausschluss der Ergebnisse der ICD-10 Suche im Medocs

Anzahl Pat.	Ausschluss
7	Doppelnennungen
7	Falsche Diagn. Polyzystisches Ovar-Syndrom
1	Falsche Diagn. Schwarz-Bartter
1	kein Diagnosetext
2	Antenatales BS
2	Familiäre Abklärung Antenatales BS
3	Hyperaldosteronismus
1	Path. Aldosteron/Renin Ratio
24	Summe

4.3.2. Ergebnisse der ICD-10 Recherche

Übrig blieben elf KandidatInnen, davon drei mit Pseudo-Bartter-Syndrom im Diagnosetextfeld, fünf mit Bartter-Syndrom, eine Person mit klassischem Bartter-Syndrom und zwei Patientinnen mit Gitelman-Syndrom.

Tabelle 2: Relevante Ergebnisse der ICD-10 Suche im Medocs

Anzahl Pat.	Einschluss
(3)	Pseudo-Bartter-Syndrom
5	Bartter-Syndrom
1	klassisches Bartter-Syndrom
2	Gitelman-Syndrom
(11) 8	Summe

Alle drei Fälle des Pseudo-Bartter-Syndroms wurden in der Kinderklinik vorstellig. Wie sich herausstellte, wurden zwei Patientinnen mit GS und eine Patientin mit cBS ebenfalls in der Nephrologie behandelt. Bei drei der fünf PatientInnen mit der Diagnose Bartter-Syndrom ist die Kinderklinik vermerkt, ein weiterer Patient wurde stationär in der Chirurgie behandelt, eine PatientIn mit Bartter-Syndrom in der Ambulanz. Wie sich durch den Datennachzug herausstellte, war auch diese PatientIn bereits Jahre zuvor in der endokrinologischen Ambulanz vorstellig.

Der Datennachzug bezüglich der Kinderklinik erfolgte nur in zwei Fällen für die Laborwerte. Aufgrund anderer Kodierungen im System war es leider auch nicht möglich, die Arztbriefe der Kinderklinik anzufordern.

Ein zum Zeitpunkt der Untersuchung 15-jähriger Junge mit Pseudo-BS wurde mit einer Hypokaliämie sowie einer Hyponatriämie aufgenommen, welche sich aber innerhalb von zwei Tagen normalisierte. Zudem sprach der sehr stark erniedrigte Chlorid-Wert im Harn klar gegen die Diagnose BS/GS. Die zwei weiteren PatientInnen mit Pseudo-BS waren zum Zeitpunkt der Untersuchung ein bzw. zwei Jahre alt. Eine verzeichnete sehr niedriges Kalium und auch niedrige Werte für Natrium. Die Laborwerte wurden hier auch nur einmalig abgenommen, so dass von einer Normalisierung ausgegangen werden könnte. Wie in der Literatur bereits häufig berichtet wurde, steht zystische Fibrose im Zusammenhang mit einem Pseudo-BS bei Kleinkindern (Kose et al. 2008).

Abzüglich dieser Pseudo-BS-PatientInnen beträgt die Zahl acht PatientInnen.

4.3.3. Bereinigung der ICD-10- und Freitextsuche in der Nephrologie

Die Datenrecherche nach Kapitel 4.2.3. ergab 170 Treffer. Bei vier PatientInnen wurde "Gitelman" oder "Bartter" im Freitext im stationären Setting gefunden, im ambulanten Setting waren es 14 Einträge. Zwei Patientinnen wurden in beiden Settings erfasst. Daraus ergibt sich eine Gesamtzahl von 16 Personen mit der Diagnose GS oder BS. Die Suche in der Abteilung Nephrologie per ICD-10-Codes brachte keine vielversprechenden Ergebnisse, da sich zum einen N18.5 und N25.8 als nicht spezifisch genug erwiesen und die relevanten Personen mit der Diagnose E26.8 sowieso über die Freitextsuche erfasst wurden. Wie sich zudem herausstellte, müssen in der ambulanten Versorgung ICD-10-Codes nicht zwingend erfasst werden. Folglich war die Suche über ICD-10 weniger gewinnbringend als über den Freitext.

Tabelle 3: Rechercheergebnisse sortiert nach Setting

Anzahl Pat.	pro Setting
4	Stationäres Setting
14	Ambulantes Setting
2	Ambulantes und stationäres Setting
16	Summe PatientInnen

Wie bereits erwähnt, waren drei Patientinnen der Nephrologie auch in der ICD-10-Recherche enthalten. Dabei handelte es sich um die zwei GS-Patientinnen und eine cBS-Patientin.

4.3.4. Ergebnisse der Recherche der Nephrologie

Nach eingehender Sichtung der 16 PatientInnen der Nephrologie wurden vier PatientInnen ausgeschlossen. Wie in der Tabelle 4 zu erkennen ist, wurde bei drei PatientInnen die Verdachtsdiagnose GS gestellt, bei einer Patientin BS. Alle vier wurden nur einmal vorstellig in der Ambulanz der Nephrologie. Als Ausschlussgründe wurden die Arztbriefe und Labordaten herangezogen. Entweder es lagen keine charakteristischen GS/BS Laborbefunde vor oder es gab Befunde, die im Widerspruch zu den Salzverlusttubulopathien standen. Bei einer PatientIn war es der unauffällige Harnbefund, bei einem Patienten eine verkürzte QT-Zeit. Interessanterweise war eine Patientin am Sicca-Syndrom, einer Form des Sjögren-

Syndroms, erkrankt. Beim Sicca/Sjögren-Syndrom kann es bei einer Nierenentzündung zu einer Elektrolytverschiebung kommen, die sehr stark an GS erinnert. Dafür spricht, dass sich der Kaliumwert wieder normalisierte, dagegen, dass hier keine Entzündung vermerkt ist und dass die Verdachtsdiagnose Bartter-Syndrom lautete.

Tabelle 4: Ausschlussgründe von PatientInnen der Recherche in der Nephrologie

Geb.Datum	Geschlecht	Diagnose	Ausschluss
14.06.37	W	V.a. GS	unauffälliger Harnbefund spricht gegen GS
08.11.54	W	V.a. GS	keine Nachkontrolle; nur Hypomagnesiämie
25.05.58	W	V.a. BS	Kalium normalisiert; Sicca-Syndrom
24.05.75	M	V.a. GS	Short-QT; Elektrolytwerte normal

4.3.5. Bereinigung der weiteren Datenerhebung

Der Datennachzug der Kinderklinik wurde bereits thematisiert. Für zwei Fälle (Ambulanz und Chirurgie) konnten keine weiteren Bewegungen registriert werden. Auch für die Patientin der Chirurgie konnten weder Arztbriefe noch Labordaten gefunden werden. Dafür gab es zahlreiche Treffer in der Abteilung der Endokrinologie.

Tabelle 5: Neue Treffer in der endokrinologischen Ambulanz

Anzahl Pat.	Endokrinologie
34	Treffer Ambulanz Endokrinologie
-4	Doppelnennung in Nephrologie
-1	Doppelnennung ICD-10 Recherche
-17	Ausgeschlossene PatientInnen
12	Summe neuer PatientInnen

Von den 34 Treffern in der Endokrinologie, wurden bereits vier PatientInnen in der Nephrologie gefunden, ein Patient, wie bereits erwähnt, in der ICD-10-Recherche.

17 weitere wurden ausgeschlossen (siehe Tabelle 6). Da die Recherche alle Arztbriefe durchsuchte, wurden auch Treffer gelistet, bei denen das Wort Gitelman oder Bartter erwähnt wurde, ohne dass die Diagnose bestätigt wurde oder pathologische Befunde bestehen mussten, die auf ein GS/BS deuteten. So stand bei vier PatientInnen "Ausschluss Gitelman-Syndrom" im Diagnosefeld der Arztbriefe, bei den restlichen 13 "Verdacht auf Gitelman-Syndrom" oder "Verdacht auf Bartter-

Syndrom" im Arztbrief oder Diagnosefeld. Bei ersteren konnte die Diagnose ausgeschlossen bzw. nicht bestätigt werden, bei vier weiteren ergaben sich "derzeit keine Hinweise" für das Vorliegen einer SLT. Fünf PatientInnen wiesen völlig normale Elektrolytwerte (insbesondere Kalium) im Serum und/oder im Harn auf, bei zwei PatientInnen sollte eine Wiedervorstellung in der Ambulanz bei pathologischen Befunden erfolgen. Sie wurden jedoch kein zweites Mal registriert. Im Arztbrief einer PatientIn wurde eine gastrointestinale Malabsorption als Grund für die Elektrolytstörungen benannt, bei einer weiteren Patientin stand laut Arztbrief die Ödembildung als widersprüchlicher Befund zur Diagnose Bartter-Syndrom. Von den 17 ausgeschlossenen PatientInnen wurde in 13 Fällen Aldosteron und Renin erhoben. In nur einem Fall waren beide erhöht, bei drei PatientInnen war nur das Renin erhöht (einmal mit supprimiertem Aldosteron). In neun von 14 Fällen konnten nur normale Renin- und Aldosteronwerte detektiert werden, was ebenfalls gegen die Diagnose BS/GS spricht. Somit ergeben sich aus dieser Auswertung zwölf neue PatientInnen mit der Diagnose GS oder BS.

Tabelle 6: Ausschlussgründe von PatientInnen der Endrokrinologie

Anzahl Pat.	Ausschluss
4	derzeit kein Hinweis auf GS/BS
4	Ausschluss GS
2	Wiedervorstellung bei patholog. Befund
5	normale Elektrolytwerte/Harnwerte
1	andere Gründe für Elektrolytstörung
1	widersprüchliche Befunde
17	Summe ausgeschlossener PatientInnen

4.4. Ergebnisse und Analyse

Für die Gesamtrecherche resultiert daraus eine Anzahl von 28 (siehe Tabelle 7). 12 PatientInnen wurden mit BS, 13 PatientInnen mit GS diagnostiziert. Aufgrund des nicht-antenatalen Charakters und fehlender Hinweise auf Innenohrtaubheit ist hier vom cBS auszugehen. Bei den restlichen drei PatientInnen lag der Verdacht auf GS oder BS vor. Patientin Nr. 18 und 19 sind Schwestern. Patientin Nr. 14 hat ebenfalls eine Schwester, die am LKH vorstellig geworden ist, allerdings war sie aufgrund der Anonymisierung nicht zu identifizieren.

Das durchschnittliche Alter bei der Erstvorstellung im LKH, die im Medocs erfasst wurde, lag bei 36,7 Jahren. Die jüngste Patientin war vier Jahre, der älteste Patient

55 Jahre. Auch wenn nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, wann die PatientInnen diagnostiziert wurden, geschah dies im Durchschnitt sehr spät. Überraschenderweise lag die Ratio zwischen Frauen und Männern bei fast 3:1 (2,86:1).

4.4.1. Klinische Diagnostik

Stützt man sich nur auf die charakteristischen Merkmale der Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalziurie, so ergäbe dies sieben GS-PatientInnen, einschließlich Patientin Nr. 7 und Patientin 21 mit grenzwertigen Magnesiumbefunden im Serum. Ein noch genauerer Indikator ist die Kalzium/Kreatinin Ratio, die nur bei 6/27 PatientInnen erhoben wurde. Bei 3/7 PatientInnen deuteten die niedrigen Werte auf ein GS.

Zieht man eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie zur Beurteilung heran, so erhält man zehn PatientInnen. Bei 3/10 wurde die Kalziumausscheidung erst gar nicht bestimmt. Einschließlich der grenzwertigen Magnesiumspiegel und Doppelbefunde beläuft sich die Zahl auf 14 PatientInnen.

Unter den 14 Personen mit möglichen GS-Charakteristika wurden vier mit BS oder Verdacht auf BS diagnostiziert (Pat.Nr. 3,12,24,25), sowie Patient 22 mit dem Verdacht auf BS/GS. Genetisch betrachtet liegt bei Patientin Nr. 12 bedingt eine cBS mit einem GS-Phänotyp vor.

Bei Patientin 27 wurde kein Magnesium im Serum und Kalzium im Urin bestimmt. Ein weiterer Indikator für GS können erhöhte Magnesiumwerte im Urin sein. Als distinktiver Parameter kann er jedoch nicht herhalten, denn beim cBS kann die Ausscheidung von Magnesium, parallel zur hohen Exkretion von Kalzium, ebenfalls erhöht sein (Brenner 2011).

5/28 PatientInnen (9,13,14,16,17) wiesen eine Hypermagnesiurie auf. Drei weitere (10, 20, 21) waren grenzwertig erhöht. Patient Nr. 17 mit Verdacht auf GS/BS verzeichnete zusätzlich zum erhöhten Verlust von Magnesium eine Hyperkalziurie und Hypokalziämie. Ähnliche Werte im Harn verzeichnete auch Patient Nr. 13: Neben der Hypokaliämie lag eine Hyperkalziurie und Hypermagnesiurie vor. Somit kann bestätigt werden, dass hohe Ausscheidungen von Magnesium in beiden SLT vorliegen können.

Patient Nr. 8 hat eine grenzwertig erhöhte Ausscheidung von Kalzium zu verzeichnen, obwohl das ionisierte und Gesamtkalzium im Normalbereich liegt. Wie

auch bei Patientin Nr. 12 und 16 ist hier die Kalzium/Kreatinin Ratio erhöht und deutet auf ein BS hin.

Tabelle 7: Anzahl relevanter PatientInnen aller Recherchen

Pat.	Klinik	Amb/stat.	Alter ¹⁷	Sex	Diagnose	K	Mg	Ca	Na	U-Ca
1	Kinder	ambulant	4	W	BS	-	-	-	-	-
2	Kinder	stationär	12	W	BS	-	-	-	-	-
3	Kinder	stationär	7	W	BS	L	L			-
4	Allgem./Endo.	ambulant	46	W	V.a. BS	L	H	H	-	-
5	Chirurgie	stationär	43	W	BS	-	-	-	-	-
6	Nephrologie	ambulant	48	W	GS		H			-
7	Nephro	ambulant	27	M	GS	L	GW-	GW+		L
8	Nephro	amb.+stat.	38	W	GS	L		H	L	L
9	Nephro	ambulant	23	W	V.a. GS	L	L			L
10	Nephro	ambulant	53	M	V.a. GS	L	L			-
11	Nephro	ambulant	50	W	V.a. GS	L	L			L
12	Nephro	stationär	40	W	cBS	L	L	L	GW-	H
13	Nephro	ambulant	35	M	V.a. BS	L				H
14	Nephro/Endo.	amb.+stat.	44	W	GS	L/H	H	H/L	L	L/H
15	Nephro/Endo.	ambulant	33	W	V.a. GS	L				-
16	Nephro/Endo.	stationär	38	W	PBS/GS	L	L/GW	GW-	L	
17	Nephro/Endo.	ambulant	41	M	V.a. GS/BS	L		L		H
18	Endo.	ambulant	25	W	V.a. GS	L	L		GW-	
19	Endo.	ambulant	17	W	GS	L	L			L
20	Endo.	ambulant	55	M	V.a. GS	L	L			L
21	Endo.	ambulant	48	W	V.a. GS	L	GW-			L
22	Endo.	ambulant	48	W	V.a. GS/BS	N/L	L			-
23	Endo.	ambulant	45	W	V.a. GS/BS	L				-
24	Endo.	ambulant	51	M	V.a. BS	L	L			-
25	Endo.	ambulant	43	M	V.a. BS	L	L			L
26	Endo.	ambulant	41	W	V.a. BS	L	-		-	-
27	Endo.	ambulant	37	W	BS	L		GW+		

L = unterhalb des Referenzbereichs; H = oberhalb des Referenzbereichs (High); GW-/+= Grenzwert unterer/oberer Bereich. / = unterschiedliche Befunde; - = nicht gemessen; "leer" = Innerhalb des Referenzbereichs.

Die Hypophosphatämie in den PatientInnen Nr. 10 und 20, sowie der Patientin 19 erhärtet als distinktives Merkmal den angestellten Verdacht auf GS (Vigano et al 2013). Für Patient 1,2 und 5 waren keine Laborwerte im Medocs auffindbar.

¹⁷ Alter bei erster Behandlung im LKH Graz

4.4.2. Genetik

Unter den PatientInnen wurden nachweislich nur drei genetische Abklärungen vorgenommen. Es handelt sich um Patient Nr. 8, Nr. 12 und Nr. 14. Bei Ersterer zeigten sich Mutationen in beiden Genen: zwei homozygote SNPs im SLC12A3-Gen und 6 SNPs im CLCNKB-Gen. Unklar ist, ob es sich hierbei um stumme Mutationen handelt oder ob eine pathologische Veränderung der Proteine vorliegt. Klinisch spiegelt die Patientin eher den BS-Phänotyp wider. Paradoxerweise stellt sich bei der Patientin ein hohe Ausscheidung von Kalzium, jedoch eine erniedrigte Kalzium/Kreatinin Ratio ein. Darüber hinaus erfolgte eine genetische Untersuchung des KCNJ1-Gens, welches das ROMK-Protein exprimiert (BS Typ 2). Der Befund war negativ.

Patientin Nr. 12 hat laut Ärztebrief keine pathologischen SNPs. Durch die Sequenzierung beider Gene kamen sieben homozygote SNPs im CLCNKB zum Vorschein. Der Befund für das SLC12A3-Gen war negativ. Klinisch gesehen liegt ein BS mit Hypomagnesiämie vor.

Patientin Nr. 14 wurde laut Arztbrief in der Humangenetik in Münster negativ auf das Gitelman-Gen getestet. Eine unentdeckte Mutation in SLC12A3 kann genauso wenig ausgeschlossen werden wie Mutationen in CLCNKB. Die Laborparameter sind nicht eindeutig, jedoch deutet die erhöhte Kalzium/Kreatinin Ratio ebenfalls auf BS mit tendenzieller Hypomagnesiämie hin.

4.4.3. Weitere Diagnostik

Von den 28 PatientInnen wurde viermal (Nr. 8, 9, 10, 14) der transtubuläre Kaliumgradient erhoben, um Rückschlüsse über die renale Ausscheidung von Kalium ziehen zu können. Ist der Wert bei einer bestehenden Hypokaliämie erhöht, so liegt die Ursache des Kaliumverlustes in der Niere begründet (Brenner 2011).

In den ersten drei Fällen befundete der TTKG einen starken renalen Verlust von Kalium. Bei Patientin Nr. 14 war er unauffällig, vermutlich aufgrund der fortgeschrittenen chronischen Nierenerkrankung (Stadium III).

Für Patientin Nr. 8 war zudem ein Thiazid-Test für die Diagnostik angedacht.

4.4.4. Komorbiditäten

Erstaunlicherweise sind unter den 27 PatientInnen vier Frauen (Nr. 4, 6, 12, 14) mit chronischer Nierenkrankheit (CKD) zu finden, davon drei im fortgeschrittenen Stadium zwischen II und V (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Auswahl von PatientInnen mit Einträgen in den Arztbriefen bezüglich Komorbidität, Symptome und Medikation

Pat.	Alter	Sex	Komorbiditäten	Symptome	Medikation
4	46	W	CKD	Wadenkrämpfe	KCL-ret/Kalioral; Magnosolv
6	48	W	CKD IV; NTX angedacht; COPD; Osteopenie; Struma	-	-
7	27	M	-	beschwerdefrei	KCL-ret.; Kalioral; Mg; Amilorid/Eplerenone
8	38	W	früher Hypertonie	Salzhunger; Palpitationen; Herzrhythmusstörungen	NSAR/Amilorid-HTZ/ Eplerenon; Renin-Hem; NaCl; Kalioral; IV-Port Na/K
9	23	W	-	Period. Lähmung; Muskelschwäche; Polyurie; Nykturie	-
10	53	M	Hypertonie; KHK III	beschwerdefrei	Spiro; KCL
11	50	W	Hepatitis B	Müdigkeit; Krämpfe	-
12	40	W	CKD V; Hypertonie; Osteopenie; Pseudo- hyperparathyroidismus; Hypothyreose;NTX		Amilorid-HTZ später Spiro; KCL; Port (Ca-K-IV)
13	35	M	Nierensteine		-
14	44	W	CKD II-III; NVS; Hashimoto; PAVK;	Hypotonie; Muskelkrämpfe; Nykturie; Tachykardie	NaCl; Spiro; Magnosolv; Kalioral; IV-Port
15	33	W	Hyperthyreose; Struma	beschwerdefrei	KCL; Thyreostatika
16	38	W	Osteopenie	Herzrhythmusstörungen; Unkonzentriertheit	Spiro; KCL; KCK-ret.
17	41	M	Hyperparathyroidismus; Hypothyreose;Hypertonie; Struma	Polyurie; Nykturie	Spiro; KCL; Bananen
18	25	W		beschwerdefrei	KCL-ret; Mg Brause
19	17	W		Durstgefühl; Müdigkeit	KCL-ret; Mg Brause
20	55	M		Tachykardie	KCL-Kautabl.; Magnosolv
21	48	W	Osteopenie	beschwerdefrei	KCL-ret; Spiro; Magnosolv; B- Blocker
23	45	W	Schuppenflechten Arthritis		Spiro; Kalioral; Magnosolv; Aprednisolon und Lasix
24	51	M			Kalium/Magnesium
25	43	M			Spiro; KCL-ret
26	41	W	Hypophysenadenom; Epilepsie		Spiro; Kalioral
27	37	W	Struma		KCL-ret.

Bei Patientin Nr. 6 war eine Transplantation der Niere angedacht, es wurden sogar einige potentielle Lebendspender evaluiert. Bei Patientin Nr. 12 mit SNPs im CLCNKB-Gen wurde eine Nierentransplantation durchgeführt.

Generell ist die Anzahl der Komorbiditäten bei den drei Frauen mit akutem Nierenversagen (6, 12, 14) am höchsten. Dazu zählen akutes Nierenversagen, COPD, PAVK, Hypertonie, Pseudohyperparathyroidismus und Hypothyreose/Hashimoto.

Ein Hyperparathyroidismus liegt ebenso bei Patientin Nr. 17 vor und steht im Einklang mit BS (Brenner 2011).

Osteopenie (6, 12, 16, 21), die Vorstufe zur Osteoporose, wurde in 4/27 Arztbriefen genannt. Auch sie ist klares Merkmal von cBS (ebd.). Bei Patientin 21 liegen sehr klare klinische Laborwerte für GS vor, zudem wurde ein dringender Verdacht auf GS dokumentiert. Unter Umständen könnte es sich hier auch um eine phänotypische Überlappung handeln.

Hypertonie wurde in vier Fällen diagnostiziert. Zweimal im Zusammenhang mit CKD, einmal mit koronarer Herzkrankheit (10) und einmal mit Hyperparathyroidismus.

Dreimal wurden Struma diagnostiziert, davon einmal im Zusammenhang mit einer Hyperthyreose. Eine Patientin wies ein Hypophysenadenom mit Epilepsie auf, eine andere litt an einer Hepatitis B.

4.4.5. Medikation

Interessanterweise wurde bei Patientin Nr. 23 Lasix und Aprednisolon verabreicht am Tage, bevor sie ins LKH Graz kam. Leider ist der therapeutische Grund nicht vermerkt, allerdings dürfte dies die Hypokaliämie verschlimmert haben.

Überraschenderweise wurde in zwei Fällen (Nr. 8, 12) das Kombinationspräparat Amilorid-Hydrochlorid verordnet und auch wieder abgesetzt. Bei Patientin Nr. 8 wurde zudem das nichtsteroidale Schmerzmittel Indomethacin verordnet und aufgrund Unverträglichkeit verworfen. Insgesamt waren somit bei drei PatientInnen Amilorid-Präparate im Einsatz. Ganze neun PatientInnen waren jedoch mit dem kaliumsparenden Aldosteron-Antagonisten Spironolacton eingestellt (siehe Abbildung 9). Eplerenon wurde zweimal verschrieben.

KCL-retard (8x) kam häufig zum Einsatz, ebenso wie KCL (7x), wobei hier unklar ist, ob es sich in allen Fällen um Kaliumchlorid in Pulverform handelt oder doch um die

retardierte Wirkstoffzusammensetzung. Sechsmal stand Kalioral (Kaliumcitrat) in der Medikationsliste, Magnosolv (6x) oder Magnesiumbrause (2x) war achtmal als therapeutische Maßnahme gelistet.

Patientin Nr. 8, 12 und 14 hatten einen Portkatheter, einen ständigen Zugang direkt zum Blutkreislauf, um Natrium und Kalium, Kalzium und Kalium, oder Natrium als Teil der medikamentösen Therapie zu verabreichen.

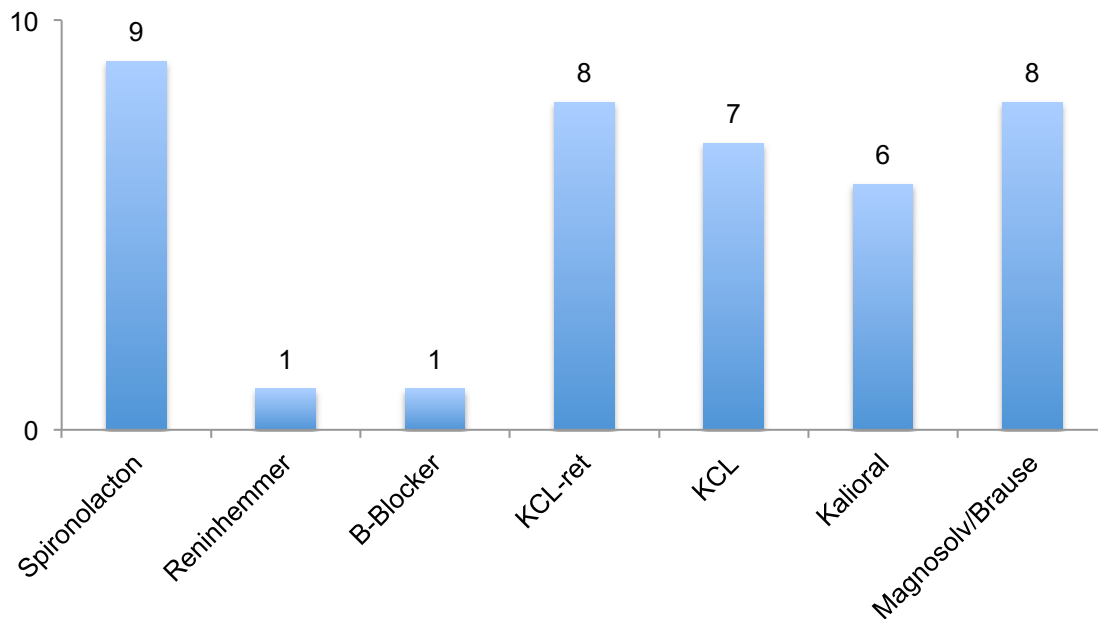


Abbildung 11: Verteilung der verordneten Medikation von 19 PatientInnen

4.4.6. Symptome

Fünf PatientInnen blieben beschwerdefrei, bei weiteren sieben PatientInnen wurden keine Symptome vermerkt, zu fünf PatientInnen gibt es keine ausreichenden Daten. Unter den restlichen zehn PatientInnen wurde jeweils zweimal Polyurie, Nykturie und Müdigkeit angegeben. Einmal nannten die Betroffenen Wadenkrämpfe, Krämpfe, Muskelschwäche, Unkonzentriertheit, Herzrhythmusstörungen und Tachykardien.

4.5. Diskussion

Die Symptomatik der GS/BS-PatientInnen deckt sich mit den in der Literatur genannten Anzeichen wie Krämpfen, oftmaligem Wasserlassen, Schwäche und Herzrhythmusstörungen. Auch der Medikation ist keine Neuigkeit zu entnehmen, bis

auf die Anwendung von Portkathetern, die immerhin bei 3/27 PatientInnen vorgenommen wurde. Spironolacton ist das Diuretikum der Wahl, genauso wie Kaliumchlorid, egal ob in retardierter Form oder nicht. In der Literatur finden für Magnesium auch Oxid- und Bicarbonat-Lösungen Anwendung, doch es wird aufgrund des Chloridmangels und der metabolischen Alkalose die Chlorid-Zusammensetzung favorisiert, sofern sie verfügbar ist (Brenner 2011). Wie in Kapitel 2.3. beschrieben, gibt es neue Erkenntnisse zur Wirksamkeit von Magnesiumlaktat. Hinsichtlich der Komorbiditäten ist das Auftreten einer Hypothyreose (12) bzw. einer Hyperthyreose (15) von Interesse. Die Hypothyreose ging mit einem Hyperparathyroidismus einher. Auch bei Patient Nr. 17 lag ein sekundärer Hyperparathyroidismus bei niedrigem Vitamin D und Kalziummangel (ionisiert) vor. Bei Patientin Nr. 14 wurde zusätzlich ein Hashimoto-Thyroiditis diagnostiziert. Hyperthyreosen stehen möglicherweise im Zusammenhang mit GS. Mittlerweile gibt es mehrere Fälle in der Literatur, bei denen GS-PatientInnen an der "Grave's disease" litten, einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse (Mizokami et al 2016). Der Patient hatte zudem eine Struma, die zum Krankheitsbild der Grave's disease passt. Sie kann von einer Vielzahl von Dingen hervorgerufen werden, interessanterweise hatten Patientin Nr. 6 und Patient 27 ebenfalls eine Struma, allerdings ohne Veränderungen bzw. in den Arztbriefen verzeichnete Veränderungen der Schilddrüsenhormone. Suzuki et al. (2006) entdeckten bei einer Frau ein GS mit einer stummen Thyreoiditis, welche auch eine Hyperthyreose aufwies (wie auch bei Pat.Nr. 15). Über eine Verbindung zwischen den hier gefundenen Fällen und der Literatur kann nur gemutmaßt werden, jedoch gilt als sicher, dass sowohl Kalzium als auch Magnesium, Phosphat und Vitamin D Einfluss auf das Parathormon nehmen (Moe 2008). Das macht den Zusammenhang zu GS/BS zumindest nicht abwegig. Die wohl erstaunlichste Beobachtung, die durch die Datenanalyse zu Tage getreten ist, war das geschlechterspezifische Ungleichgewicht unter den PatientInnen. Es wurden fast dreimal so viele PatientInnen diagnostiziert wie Patienten. Bei einer rezessiv-vererbaren Erkrankung ist von einer gleichen Verteilung auszugehen. Auch in der Literatur ist dazu noch nichts erfasst. Warum die Ergebnisse in dieser Datenanalyse so unterschiedlich bezüglich der Geschlechterverteilung ausfallen, bleibt unklar.

Es besteht die Möglichkeit, dass Männer tendenziell eher asymptomatisch sind. Von fünf beschwerdefreien PatientInnen waren zwei männlich und drei weiblich. Dasselbe Bild bei den PatientInnen ohne Angaben bezüglich Symptomatik: drei männliche und vier weibliche. Die Ratio von 3:1 müsste sich eigentlich auch bei der Symptomatik widerspiegeln. Denkbar ist ebenfalls, dass Frauen feinfühlicher für eine mögliche Symptomatik reagieren und die Hürde für einen Arztbesuch mit unspezifischen Beschwerden nicht so hoch ist. Das ist allerdings rein spekulativ.

Erstaunlich waren auch die Fälle mit hoher Komorbidität und hohem Schweregrad. Die vier Fälle waren allesamt Frauen. Laut Berry et al (2013) gibt es einen geschlechterspezifischen Unterschied, was die benötigte Einnahme von Kalium betrifft. Zudem gab es in dieser Studie auch Anzeichen dafür, dass Frauen auch eine tendenziell höhere Einnahme von Magnesium benötigen. Die Ursache dafür liegt möglicherweise in der Wirkung der weiblichen Sexualhormone begründet, jedoch auch hier ist die Argumentation widersprüchlich.

Andere Studien widersprechen der These, dass ein schwererer Phänotyp bei Frauen vorzufinden ist. So besitzen Männer mit homozygoten Mutationen oder Mutationen in den Introns einen schwerwiegenderen Phänotyp als Frauen, einschließlich der Anfälligkeit für chronische Nierenerkrankung und Diabetes Mellitus (Tseng et al. 2012; Vargas-Poussou et al. 2011).

Im Datensatz des LKHs waren stark komorbide PatientInnen stets Frauen. Bei zwei Patientinnen konnten homozygote SNPs registriert werden, jedoch bleibt unklar, inwieweit diese zu einem pathologischen GS/BS führen können. Dass SNPs zum GS führen können, ist jedoch bekannt (Wang 2015).

Interessant ist die Mischform der SLC12A3- und CLCNKB-SNPs bei PatientIn Nr. 8. Wie bereits erwähnt, ist die Wirkung dieser SNPs unklar. Diese Patientin besitzt interessanterweise beide Phänotypen. Der Magnesiumspiegel ist normal (eher BS), der gebundene Kalziumspiegel gelegentlich erhöht (eher GS), die Kalziumausscheidung im 24-Stunden-Urin erniedrigt (eher GS) und die Kalzium/Kreatinin Ratio erhöht (eher BS). Andere Beobachtungen zeigten, dass eine homozygote Mutation bei der SLC12A3/CLCNKB-Mischform den Phänotyp bestimmt. Wäre diese These korrekt, so entstehen eventuell bei zwei homozygoten Mutationen (SNPs) zwei Phänotypen gleichzeitig (Lee et al. 2016).

Bezüglich der Komorbiditäten wird in der Literatur besonders beim cBS auf chronische Nierenerkrankungen bis hin zur Nierenersatztherapie und Transplantation

eingegangen. Zumindest bei Patientin 8 und 12 kann ein bedingter Zusammenhang aufgrund vorliegender CLCNKB-Mutationen gezogen werden (Khosvari und Walsh 2013). Auch beim GS wurden PatientInnen mit chronischer Nierenerkrankung beobachtet (Matsunoshita et al. 2016).

Bei Patientin 14 war der Befund bezüglich des SLC12A3-Gens negativ. Die Mutationen könnten allerdings im CLCNKB-Gen vorliegen oder unentdeckt geblieben sein. Leider wurden insgesamt nur sehr wenige genetische Abklärungen vorgenommen. Dies lässt keine großen Rückschlüsse über die Genetik der restlichen Kohorte zu.

Generell wird die genetische Diagnostik in Österreich unter allen privaten und öffentlichen Anbietern nur in der Humangenetikabteilung in Innsbruck und Wien angeboten (Laccone 2016; Maurer 2016). Vorgenommen wurden bisher nur Genanalysen in Wien. Unter 18 Analysen des SLC12A3-Gens wurden zehn ProbandInnen positiv getestet. Davon wurde bei drei Personen nur eine Mutation festgestellt. Zwei dieser drei Personen waren Eltern, die zur genetischen Abklärung vorstellig wurden. Das CLCNKB-Gen wurde achtmal analysiert, ohne eine Mutation festzustellen (Laccone 2016).

Bei einer Bevölkerung von 8,6 Millionen Einwohnern ist das schon eine beachtlich geringe Zahl (Statistik Austria, Stand 2015). Es muss erwähnt werden, dass genetische Analysen oftmals außer Haus bearbeitet werden. Ein Blick auf orpha.net genügt, um in umliegenden Ländern wie Deutschland und Italien etablierte Zentren für genetische Diagnostik des SLC12A3- und CLCNKB-Gens zu finden (Orpha.net). Laut Aussage der Humangenetik des LKHs in Graz liefen sämtliche Genanalysen über Deutschland. Auch in Salzburg wurde die Diagnostik des Gitelman- und Bartter-Syndrom stets in Kooperation mit deutschen Anbietern vorgenommen (Rittinger 2016). So gesehen wird die geringe Zahl der genetischen Diagnostik etwas relativiert. Aber, das gilt es festzuhalten, sie scheint bei weitem nicht so etabliert zu sein wie in anderen Ländern. Dieser Umstand erschwert es ungemein, die Prävalenzzahlen auf die Anzahl diagnostizierter PatientInnen zu rechnen. Leider ist sehr unwahrscheinlich, dass die Leistungsträger der Krankenversicherungen die Kosten einer gentechnischen Analyse als Standardprozedur bei der weiteren Evaluierung der Krankheit nach Diagnosestellung in den Leistungskatalog aufnehmen werden.

Ausgegangen wurde von 40 PatientInnen mit GS und 8 weiteren PatientInnen mit cBS, die nicht auf beobachteten Prävalenzen beruhen.

Anhand der Daten konnten 13 GS-Erkrankte identifiziert werden, sechs cBS-PatientInnen und acht weitere BS-PatientInnen, zu denen unzureichende Informationen vorlagen. Jedoch gilt als sicher, dass sich unter den PatientInnen kein antenatales BS verbirgt, denn die jüngste PatientIn (1) mit vier Jahren liegt weit über dem bisher gemessenen Durchschnittsalter, sogar für die Diagnose der antenatalen Ausprägung (07-11 Monate) des klassischen BS. Vielmehr liegt, laut Diagnosealter, ein klassisches BS mit klassischer Ausprägung vor (0,4 - 11,3 Jahre) (JASN 2014). In dieses Zeitfenster passen sonst nur noch Patient Nr. 3 und 4.

Das lässt die Vermutung zu, dass die meisten BS-PatientInnen entweder eine GS-Mutation tragen oder eine cBS-Mutation mit "GS-Phänotyp", sprich einem späteren Onset, aber möglicherweise klinischen Charakteristika des BS, denn in der Kohorte von Vargas-Poussou (JASN 2014) war nicht nur das Magnesium im Serum, sondern auch das Kalzium signifikant niedriger als bei den antenatalen und klassischen Phänotypen. Diese Hypothese könnte höchstens mit genetischen Analysen falsifiziert bzw. verifiziert werden.

Alles in allem ergibt sich, unabhängig davon, ob man nur von 13 GS-Erkrankten heranzieht oder alle 27 PatientInnen zur GS-Kohorte zählt, eine weitaus geringere Zahl als erwartet. Darüber hinaus deutet das Ungleichgewicht der Geschlechter eindeutig darauf hin, dass hier bei weitem nicht alle von einer pathologischen SLC12A3-Mutation Betroffenen als PatientInnen erfasst und behandelt werden.

Eine Limitation ist gewiss das Einzugsgebiet des LKHs. Laut eigener Angaben liegt es bei 1,6 Millionen. Die Steiermark umfasst aktuell 1,2 Millionen Einwohner (Statistik Steiermark). In der Datenanalyse wurden jedoch auch PatientInnen aus Krankenhäusern aus Oberösterreich betreut. Auch Wien und zahlreiche steirische Bezirks- und Landeskrankenhäuser wurden genannt.

Stützte man sich auf die 1,2 Millionen Einwohner, dann würden daraus immerhin 30 PatientInnen mit GS resultieren. Selbst das wären zu wenig, zumal es den geschlechterspezifischen Überhang an Frauen weiterhin nicht erklären kann.

Ebenso vermag dies nicht die Annahme, dass die Prävalenzen in der österreichischen Bevölkerung niedriger sind als bisher berichtet. Dagegen sprechen jedoch auch die Beobachtungen in Italien, Schweiz, Skandinavien und den USA (Gamba 2005; Ji et al. 2008).

Eine mögliche Ursache der Nichterkennung von GS-Erkrankten, nicht jedoch der Männer, sondern im Allgemeinen, ist die weitreichende Asymptomatik der Krankheit (Brenner 2011). Das GS kann selbst bis zum Alter von 79 Jahren unerkant bleiben und erst über Langzeitwirkungen wie Pseudogicht diagnostiziert werden (Brambilla et al. 2013). Weil die Symptome von Tag zu Tag stark variieren können und zudem unspezifisch sind, ist es denkbar, dass Träger pathologischer Mutationen gar nicht erst zum Arzt gehen.

Möglicherweise könnte auch eine falsche Bestimmung des Kaliumspiegels eine Diagnose des GS oder BS verwerfen, die in kleineren Kliniken bzw. in der ambulanten oder hausärztlichen Versorgung nicht immer gewährleistet ist.

Pseudonormokaliämien können nicht nur durch Hämolysen sondern auch durch falsche Handhabung, z.B. übermäßiges Zentrifugieren oder unnötiges Zentrifugieren in Heparin-Plasma-Gels, falsche Lagerung, zu lange Lagerung oder eine falsche Blutentnahme entstehen (Stankovic und Smith 2004; Guder 2009).

Während bei Hämolysen der Anstieg des Serumkaliums bei schätzungsweise 0,3mmol/L liegt, kann allein das Ballen der Faust vor und während der Blutentnahme kann zu einer Steigerung von 1 mmol/L führen (Meng und Wagar 2015).

Ein weiteres Hindernis könnte eine mögliche Nichterkennung einer Hypomagnesiämie sein. Der Magnesiumwert kann ebenfalls von einer Hämolyse beeinflusst werden, darüber hinaus ist der Anteil des Magnesiums im Serum nur ein kleiner Teil des Gesamtbestandes an Magnesium im Körper (Jahen-Dechent und Kettlerer 2012). Diese Problematiken gelten als unterschätzt, über tatsächliche Zahlen kann auch hier nur spekuliert werden.

In Anbetracht der beobachteten Daten ist jedenfalls die Hypothese eines unterdiagnostizierten Syndroms zu bejahen. Nicht nur die Gesamtzahl der PatientInnen unterschreitet die Prognosen, sondern vor allem die Anzahl der männlichen Patienten. Zusätzlich deutet das hohe Durchschnittsalter darauf hin, dass die Krankheit lange Zeit übersehen wurde.

Offen bleibt, inwiefern in Zukunft verhindert werden kann, dass potentielle PatientInnen nicht diagnostiziert werden. Die Diagnostik und Behandlung in der Universitätsklinik ist vorbildlich, vielmehr sollte eine frühzeitige Erkennung in der Grundversorgung im Vordergrund stehen. Dahingehend ist eine Sensibilisierung für SLTs zielführend.

5. Salzverlusttubulopathien - eine Frage der Genetik?

Die durchgeführte Arbeit hat die Komplexität der Salzverlusttubulopathien des cBS und GS im Bereich der Diagnostik und Genetik erfasst und anhand der retrospektiven Datenanalyse belegen können, dass mit großer Wahrscheinlichkeit ein unterdiagnostiziertes Syndrom vorliegt. Nicht nur die Anzahl der gefundenen Fälle sondern auch die Geschlechterverteilung lässt diesen Schluss zu.

Grund für die wenigen Diagnosen am LKH Graz ist sicher auch die Asymptomatik als Teil des Krankheitsbildes, dennoch können andere Ursachen nicht ausgeschlossen, die mögliche betroffene Patienten erst gar nicht im LKH Graz vorstellig werden haben lassen.

Seitens der Evaluierung der Arztbriefe haben sich interessante Beobachtungen ergeben. Nicht nur wurde bei einigen PatientInnen ein möglicher Einfluss auf die Schilddrüsenhormone beobachtet, auch zeichnete sich der Zusammenhang zwischen cBS und chronischer Nierenerkrankung mit hoher Komorbidität ab.

Die Einteilung der PatientInnen laut ihrer Klinik nach GS oder BS war den gestellten Diagnosen sehr ähnlich. Leider ist keine diagnostische Abklärung zwischen Klinik und Genetik möglich, was ein paar Fragen offen bzw. Vermutungen zulässt. Da fast alle PatientInnen mit einem BS (cBS) im hohen Alter diagnostiziert wurden, dies aber eigentlich für den GS-Phänotyp des cBS zutrifft, liegen entweder Mutationen im SLC12A3-Gen, Mischmutationen oder aber Mutationen im CLCNKB-Gen vor und die Variabilität des GS-Phänotyps des cBS ist wesentlich größer als gedacht.

Genanalysen sind nicht nur als Teil der Diagnostik als sinnvoll zu betrachten, sondern auch als Perspektive für die Erforschung der Salzverlusttubulopathien. Zusammen mit den Erkenntnissen über die molekulare Beschaffenheit der Proteine können möglicherweise zukünftige therapeutische Möglichkeiten geschaffen werden.

6. Anhang

6.1. Literaturverzeichnis

- Alberts; Bray; Hopkin; Johnson; Lewis; Raff et al. (2012): Lehrbuch der molekularen Zellbiologie. 4., vollst. überarb. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH.
- Al-Shibli, Amar; Yusuf, Madinah; Abounajab, Issam; Willems, Patrick J. (2014): Mixed Bartter-Gitelman syndrome: an inbred family with a heterogeneous phenotype expression of a novel variant in the CLCNKB gene. Case Study. In: *SpringerPlus* (3), S. 1–5. Online verfügbar unter <http://www.springerplus.com/content/3/1/96>
- An, Caiyan; Liang, Junqing; Zhang, Kejin; Su, Xiulan (2016): Polymorphisms in the SLC12A3 Gene Encoding Sodium-Chloride Cotransporter are Associated with Hypertension: A Family-Based Study in the Mongolian Population. In: *Kidney & blood pressure research* 41 (1), S. 18–28. DOI: 10.1159/000368543.
- Andrini, Olga; Keck, Mathilde; Briones, Rodolfo; Lourdel, Stéphane; Vargas-Poussou, Rosa; Teulon, Jacques (2015): CIC-K chloride channels: emerging pathophysiology of Bartter syndrome type 3. In: *American journal of physiology. Renal physiology* 308 (12), S. F1324-34. DOI: 10.1152/ajprenal.00004.2015.
- Asirvatham, Jaya R.; Moses, Viju; Bjornson, Loring (2013): Errors in potassium measurement: a laboratory perspective for the clinician. In: *North American journal of medical sciences* 5 (4), S. 255–259. DOI: 10.4103/1947-2714.110426.
- Berry, Miriam R.; Robinson, Caroline; Karet Frankl, Fiona E (2013): Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 28 (6), S. 1533–1542. DOI: 10.1093/ndt/gfs600.
- Bettinelli, A.; Borsa, N.; Syrén, M. L.; Mattiello, D. C.; Edefonti, A.; Giani, M. et al. (2005): Simultaneous Mutations in the CLCNKB and SLC12A3 Genes in Two Siblings with Phenotypic Heterogeneity in Classic Bartter Syndrome. In: *PEDIATRIC RESEARCH* (6), S. 1269–1273.
- Bettinelli, Alberto; Bianchetti, Mario G.; Girardin, Eric; Caringella, Angela; Cecconi, Milvia; Appiani, Aldo Claris et al. (1992): Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. In: *The Journal of Pediatrics* 120 (1), S. 38–43. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)80594-3.
- Blanchard, Anne; Vargas-Poussou, Rosa; Vallet, Marion; Caumont-Prim, Aurore; Allard, Julien; Desport, Estelle et al. (2014): Indomethacin, Amiloride, or Eplerenone for Treating Hypokalemia in Gitelman Syndrome. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. DOI: 10.1681/ASN.2014030293.
- Brambilla, Gianmaria; Perotti, Mario; Perra, Silvia; Dell'Oro, Raffaella; Grassi, Guido; Pincelli, Angela Ida (2013): It is never too late for a genetic disease: a case of a 79-year-old man with persistent hypokalemia. In: *Journal of nephrology* 26 (3), S. 594–598. DOI: 10.5301/jn.5000256.
- Brenner, Barry M. (2011): Brenner & Rector's The kidney. 9. ed. Philadelphia [u.a.]: Saunders.
- Brugnara, Milena; Gaudino, Rossella; Tedeschi, Silvana; Syrén, Marie-Louise; Perrotta, Silverio; Maines, Evelina; Zaffanello, Marco (2014): Type III Bartter-like syndrome in an infant boy with Gitelman syndrome and autosomal dominant familial neurohypophyseal diabetes insipidus. In: *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 27 (9-10), S. 971–975. DOI: 10.1515/jpem-2014-0052.
- Buselmaier, Werner; Tariverdian, Gholamali (2007): Humangenetik. 4., neu bearb. Aufl. Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch).
- Chen, Rong; Shi, Lisong; Hakenberg, Jörg; Naughton, Brian; Sklar, Pamela; Zhang, Jianguo et al. (2016): Analysis of 589,306 genomes identifies individuals resilient to severe Mendelian childhood diseases. In: *Nature biotechnology* 34 (5), S. 531–538. DOI: 10.1038/nbt.3514.
- Cho, Hee Yeon; Lee, Beom Hee; Cheong, Hae Il (2013): Translational read-through of a nonsense mutation causing Bartter syndrome. In: *Journal of Korean medical science* 28 (6), S. 821–826. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.6.821.
- Colussi, G.; Bettinelli, A.; Tedeschi, S.; De Ferrari, M. E.; Syren, M. L.; Borsa, N. et al. (2007): A Thiazide Test for the Diagnosis of Renal Tubular Hypokalemic Disorders. In: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2 (3), S. 454–460. DOI: 10.2215/CJN.02950906.
- Colussi, GianLuca; Catena, Cristiana; Sechi, Leonardo A. (2013): Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension. In: *Journal of hypertension* 31 (1), S. 3–15. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283599b6a.
- Corbetta, Samuele; Raimondo, Francesca; Tedeschi, Silvana; Syrén, Marie-Louise; Rebora, Paola; Savoia, Andrea et al. (2015): Urinary exosomes in the diagnosis of Gitelman and Bartter syndromes. In: *Nephrology*,

dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 30 (4), S. 621–630. DOI: 10.1093/ndt/gfu362.

Cruz, António José; Castro, Alexandra (2013): Gitelman or Bartter type 3 syndrome? A case of distal convoluted tubulopathy caused by CLCNKB gene mutation. In: *BMJ case reports* 2013. DOI: 10.1136/bcr-2012-007929.

de Baaij, J. H. F.; Hoenderop, J. G. J.; Bindels, R. J. M. (2012): Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. In: *Clinical Kidney Journal* 5 (Suppl 1), S. i15. DOI: 10.1093/ndtplus/sfr164.

de La Faille, R.; Vallet, M.; Venisse, A.; Nau, V.; Collet-Gaudillat, C.; Houillier, P. et al. (2011): A pseudo-dominant form of Gitelman's syndrome. In: *NDT Plus* 4 (6), S. 386–389. DOI: 10.1093/ndtplus/sfr094.

DIMI: ICD-10-GM Version 2016. Deutsches Institut für seltene Krankheiten und Orphan Drugs. Online verfügbar unter <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/index.htm>, zuletzt geprüft am 02.05.2016.

Donnelly, Bridget F.; Needham, Patrick G.; Snyder, Avin C.; Roy, Ankita; Khadem, Shaheen; Brodsky, Jeffrey L.; Subramanya, Arohan R. (2013): Hsp70 and Hsp90 multichaperone complexes sequentially regulate thiazide-sensitive cotransporter endoplasmic reticulum-associated degradation and biogenesis. In: *The Journal of biological chemistry* 288 (18), S. 13124–13135. DOI: 10.1074/jbc.M113.455394.

Dzugan, Franziska (2015): Der reale Dr. House. Wie der deutsche kardiologe Jürgen Schäfer die kniffligsten Rätsel der Medizin knackt. In: *Profil* (46), S. 89–96.

Fremont, Oliver T.; Chan, James C. M. (2012): Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. In: *World J Pediatr* 8 (1), S. 25–30. DOI: 10.1007/s12519-012-0333-9.

Gamba, Gerardo (2005): Molecular physiology and pathophysiology of electroneutral cation-chloride cotransporters. In: *Physiological reviews* 85 (2), S. 423–493. DOI: 10.1152/physrev.00011.2004.

García Castaño, Alejandro; Pérez de Nanclares, Gustavo; Madariaga, Leire; Aguirre, Mireia; Madrid, Alvaro; Nadal, Inmaculada et al. (2013): Genetics of type III Bartter syndrome in Spain, proposed diagnostic algorithm. In: *PLoS ONE* 8 (9), S. e74673. DOI: 10.1371/journal.pone.0074673.

Glaudemans, Bob; Yntema, Helger G.; San-Cristobal, Pedro; Schoots, Jeroen; Pfundt, Rolph; Kamsteeg, Erik-J et al. (2012): Novel NCC mutants and functional analysis in a new cohort of patients with Gitelman syndrome. In: *European journal of human genetics : EJHG* 20 (3), S. 263–270. DOI: 10.1038/ejhg.2011.189;

Graw, Jochen (2015): Genetik. 6., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (SpringerLink : Bücher).

Graziani, G.; Fedeli, C.; Moroni, L.; Cosmai, L.; Badalamenti, S.; Ponticelli, C. (2010): Gitelman syndrome: pathophysiological and clinical aspects. In: *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 103 (10), S. 741–748. DOI: 10.1093/qjmed/hcq123.

Grimm, P. Richard; Lazo-Fernandez, Yoskaly; Delpire, Eric; Wall, Susan M.; Dorsey, Susan G.; Weinman, Edward J. et al. (2015): Integrated compensatory network is activated in the absence of NCC phosphorylation. In: *The Journal of clinical investigation* 125 (5), S. 2136–2150. DOI: 10.1172/JCI78558.

Guder, Walter G. (Hg.) (2009): Das Laborbuch für Klinik und Praxis. 2. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.

Herrero-Morín, José David; Rodríguez, Julián; Coto, Eliecer (2011): Gitelman syndrome in Gypsy paediatric patients carrying the same intron 9 + 1 G>T mutation. Clinical features and impact on quality of life. In: *Nephrol Dial Transplant* (26), S. 151–155.

HGMD Prof: The Human Gene Mutation Database. at the Institute of Medical Genetics in Cardiff. Online verfügbar unter <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>, zuletzt geprüft am 10.05.2016.

Hoorn, Ewout J.; Walsh, Stephen B.; McCormick, James A.; Fürstenberg, Antje; Yang, Chao-Ling; Roeschel, Tom et al. (2011): The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. In: *Nature medicine* 17 (10), S. 1304–1309. DOI: 10.1038/nm.2497.

Ishimori, Shingo; Kaito, Hiroshi; Matsunoshita, Natsuki; Otsubo, Hiromi; Hashimoto, Fusako; Ninchojo, Takeshi et al. (2013): SLC26A3 Gene Analysis in Patients with Bartter and Gitelman Syndromes and the Clinical Characteristics of Patients with Unidentified Mutations. In: *Kobe Journal of Medical Sciences* (2), S. E36-E43.

Isobe, Kiyoshi; Mori, Takayasu; Asano, Takako; Kawaguchi, Hiroyuki; Nonoyama, Shigeaki; Kumagai, Naonori et al. (2013): Development of enzyme-linked immunosorbent assays for urinary thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter measurement. In: *American journal of physiology. Renal physiology* 305 (9), S. F1374-81. DOI: 10.1152/ajprenal.00208.2013.

Jahnen-Dechent, W.; Ketteler, M. (2012): Magnesium basics. In: *Clinical Kidney Journal* 5 (Suppl 1), S. i3. DOI: 10.1093/ndtplus/sfr163.

- JASN (2014): Journal of American Society of Nephrology. Abstract Supplement Kidney Week 2014. American Society of Nephrology. Online verfügbar unter <https://encrypted.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0ahUKEwi2pKPpLMAhUqG5oKHQvPDs8QFgg2MAM&url=https%3A%2F%2Fwww.asn-online.org%2Fapi%2Fdownload%2F%3Ffile%3D%2Feducation%2Fkidneyweek%2Farchives%2FKW14Abstracts.pdf&usg=AFQjCNFo0ld2mCl8CuSI0EvwoSNRUsS9Yg&sig2=0tIYM-8RSPvOrNpER0vp7w>, zuletzt geprüft am 11.05.2016.
- Ji, Weizhen; Foo, Jia Nee; O'Roak, Brian J.; Zhao, Hongyu; Larson, Martin G.; Simon, David B. et al. (2008): Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. In: *Nature genetics* 40 (5), S. 592–599. DOI: 10.1038/ng.118.
- Jiang, Lanping; Peng, Xiaoyan; Ma, Jie; Yuan, Tao; Qin, Yan; Wang, Ou et al. (2015): Normomagnesemic Gitelman Syndrome Patients Exhibit a Stronger Reaction to Thiazide than Hypomagnesemic Patients. In: *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 21 (9), S. 1017–1025. DOI: 10.4158/EP14432.OR.
- Kamel, Kamel S.; Oh, Man S.; Halperin, Mitchell L. (2002): Bartter's, Gitelman's, and Gordon's Syndromes. In: *Nephron* 92 (1), S. 18–27. DOI: 10.1159/000065373.
- Keller, Karsten; Beule, Johannes; Dippold, Wolfgang (2013): Das Gitelman-Syndrom. Diagnostik und Therapie des familiären Hypokaliämie-Hypomagnesiämie-Syndroms. In: *Kliniker* (42), S. 40–44.
- Khosravi, Maryam; Walsh, Stephen B. (2014): The long-term complications of the inherited tubulopathies: an adult perspective. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 30 (3), S. 385–395. DOI: 10.1007/s00467-014-2779-6.
- Kose, Mehmet; Pekcan, Sevgi; Ozcelik, Ugur; Cobanoglu, Nazan; Yalcin, Ebru; Dogru, Deniz; Kiper, Nural (2008): An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. In: *European journal of pediatrics* 167 (1), S. 115–116. DOI: 10.1007/s00431-007-0413-3.
- Krishnamoorthy, Suresh; Khoo, Chee Wah; Lim, Hoong S.; Lane, Deirdre A.; Pignatelli, Pasquale; Basili, Stefania et al. (2013): Prognostic role of plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels for future cardiovascular events in a 'real-world' community cohort of patients with atrial fibrillation. In: *European journal of clinical investigation* 43 (10), S. 1032–1038. DOI: 10.5199/9.
- Kurtz, I. (1998): Molecular pathogenesis of Bartter's and Gitelman's syndromes. In: *Kidney international* 54 (4), S. 1396–1410. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1998.00124.x.
- Laccone, Franco (2016): AW: retrospektive Datenanalyse hereditärer Salzverlusttubulopathien. Graz, 03.07.2016. E-Mail an Maximilian Schoeppe.
- Laghmani, Kamel; Beck, Bodo B.; Yang, Sung-Sen; Seayfan, Elie; Wenzel, Andrea; Reusch, Björn et al. (2016): Polyhydramnios, Transient Antenatal Bartter's Syndrome, and MAGED2 Mutations. In: *The New England journal of medicine* 374 (19), S. 1853–1863. DOI: 10.1056/NEJMoa1507629.
- Lee, Jae Wook; Lee, Jeonghwan; Heo, Nam Ju; Cheong, Hae Il; Han, Jin Suk (2016): Mutations in SLC12A3 and CLCNKB and Their Correlation with Clinical Phenotype in Patients with Gitelman and Gitelman-like Syndrome. In: *Journal of Korean medical science* 31 (1), S. 47–54. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.1.47.
- Lifton, Richard P. (2016): Gitelman carrier prevalence. Graz, 30.03.2016. E-Mail an Maximilian Schoeppe.
- Lippi, Giuseppe; Salvagno, Gian Luca; Danese, Elisa; Lima-Oliveira, Gabriel; Brocco, Giorgio; Guidi, Gian Cesare (2014): Inversion of lithium heparin gel tubes after centrifugation is a significant source of bias in clinical chemistry testing. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 436, S. 183–187. DOI: 10.1016/j.cca.2014.05.028.
- Lo, Yi-Fen; Nozu, Kandai; Iijima, Kazumoto; Morishita, Takahiro; Huang, Che-Chung; Yang, Sung-Sen et al. (2011): Recurrent deep intronic mutations in the SLC12A3 gene responsible for Gitelman's syndrome. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 6 (3), S. 630–639. DOI: 10.2215/CJN.06730810.
- Luo, Jie-Wei; Meng, Xiao-rong; Yang, Xiao; Liang, Ji-xing; Hong, Fu-Yuan; Zheng, Xing-Yu; Li, Wei-hua (2016): Analysis of mutations of two Gitelman syndrome family SLC12A3 genes and proposed treatments using Chinese medicine. In: *Chinese Journal of Integrative Medicine*, S. 1–8. DOI: 10.1007/s11655-016-2461-x.
- Matsunoshita, Natsuki; Nozu, Kandai; Shono, Akemi; Nozu, Yoshimi; Fu, Xue Jun; Morisada, Naoya et al. (2016): Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. In: *Genet Med* 18 (2), S. 180–188. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2015.56>.
- Maurer, Elisabeth (2016): AW:Gitelman und Bartter-Syndrom. Graz, 09.06.2016. E-Mail an Maximilian Schoeppe.
- Melander, Olle; Orho-Melander, Marju; Bengtsson, Kristina; Lindblad, Ulf; Råstam, Lennart; Groop, Leif; Hulthén, U. Lennart (2000): Genetic Variants of Thiazide-Sensitive NaCl-Cotransporter in Gitelman's Syndrome and Primary Hypertension. In: *Hypertension* 36 (3), S. 389–394. DOI: 10.1161/01.HYP.36.3.389.

- Meng, Qing H.; Wagar, Elizabeth A. (2015): Pseudohyperkalemia: A new twist on an old phenomenon. In: *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 52 (2), S. 45–55. DOI: 10.3109/10408363.2014.966898.
- Mizokami, Tetsuya; Hishinuma, Akira; Kogai, Takahiko; Hamada, Katsuhiko; Maruta, Tetsushi; Higashi, Kiichiro; Tajiri, Junichi (2016): Graves' disease and Gitelman syndrome. In: *Clinical endocrinology* 84 (1), S. 149–150. DOI: 10.1111/cen.12829.
- Moe, Sharon M. (2008): Disorders Involving Calcium, Phosphorus, and Magnesium. In: *Primary Care* (35), S. 1–19.
- Moes, Arthur D.; van der Lubbe, Nils; Zietse, Robert; Loffing, Johannes; Hoorn, Ewout J. (2014): The sodium chloride cotransporter SLC12A3: new roles in sodium, potassium, and blood pressure regulation. In: *Pflügers Archiv : European journal of physiology* 466 (1), S. 107–118. DOI: 10.1007/s00424-013-1407-9.
- Moreno, Erika; Tovar-Palacio, Claudia; de los Heros, Paola; Guzmán, Blanca; Bobadilla, Norma A.; Vázquez, Norma et al. (2004): A single nucleotide polymorphism alters the activity of the renal Na⁺:Cl⁻ cotransporter and reveals a role for transmembrane segment 4 in chloride and thiazide affinity. In: *The Journal of biological chemistry* 279 (16), S. 16553–16560. DOI: 10.1074/jbc.M400602200.
- Murken, Jan (2011): Taschenlehrbuch Humangenetik. 96 Tabellen. 8. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Orpha.net: Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs. Online verfügbar unter http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=1045&Disease_Search_diseaseGroup=Gitelman&Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheit%28n%29/Krankheitsgruppe=Gitelman-Syndrom&title=Gitelman-Syndrom&search=Disease_Search_Simple, zuletzt geprüft am 02.05.2016.
- Rittinger, Olaf (2016): AW:Genanalyse SLC12A3; CLCNKB. Graz, 11.06.2016. E-mail an Maximilian Schoeppe.
- Riveira-Munoz, Eva; Chang, Qing; Godefroid, Nathalie; Hoenderop, Joost G.; Bindels, René J.; Dahan, Karin; Devuyst, Olivier (2007): Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations: new clues for the pathogenesis of Gitelman syndrome. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 18 (4), S. 1271–1283. DOI: 10.1681/ASN.2006101095.
- Robinson, Caroline M.; Karet Frankl, Fiona E (2016): Magnesium lactate in the treatment of Gitelman syndrome: patient-reported outcomes. In: *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. DOI: 10.1093/ndt/gfw019.
- Rudin, A. (1988): Bartter's syndrome: a review of 28 patients followed for 10 years. In: *Acta Med Scand* (224), S. 165–171.
- Schöppe, M. (2015): Gitelman- und klassisches Bartter-Syndrom. zwei hereditäre Salzverlust-Tubulopathien eines Phänotyps. Bachelorarbeit. Medizinische Universität Graz, Graz. Nephrologie.
- Seyberth, Hannsjörg W.; Schlingmann, Karl P. (2011): Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. In: *Pediatr Nephrol* 26 (10), S. 1789–1802. DOI: 10.1007/s00467-011-1871-4.
- Simon, David B.; Bindra, Ranjit S.; Mansfield, Traci A.; Nelson-Williams, Carol; Mendonca, Erica; Stone, Rosario et al. (1997): Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. In: *Nat Genet* 17 (2), S. 171–178. DOI: 10.1038/ng1097-171.
- Simon, David B.; Nelson-Williams, Carol; Johnson Bia, Margaret; Ellison, David; Karet, Fiona E.; Morey Molina, Antonio et al. (1996): Gitelman's variant of Barter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. In: *Nat Genet* 12 (1), S. 24–30. DOI: 10.1038/ng0196-24.
- Stankovic, Ana K.; Smith, Shrita (2004): Elevated Serum Potassium Values. The Role of Preanalytic Variables. In: *Pathology Patterns Reviews* 121 (1), S. 105–112. DOI: 10.1309/UEPQUM11WH9P8JNY.
- Statistik Austria: Bevölkerungszahlen 2015. Statistik Austria. Online verfügbar unter http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/index.html.
- Statistik Steiermark (2015): Endgültige Bevölkerungszahl zum Stichtag 31.10.2014 für das Finanzjahr 2016 (Gebietsstand 2015). Statistik Steiermark. Graz. Online verfügbar unter http://www.statistik.steiermark.at/cms/dokumente/10004611_103034729/8c04f7d3/ST-Bevzahl%2031.10.2014%20f%C3%BCr%20Finanzjahr%202016%20%28Gebietsstand%202015%29.xls.
- Steiermärkische Krankenanstalten GmbH Anstaltsleitung des LKH-Univ. Klinikum Graz (Hg.) (2013): Informationen für Patienten. Landeskrankenhaus - Universitätsklinikum Graz. Online verfügbar unter http://www.klinikum-graz.at/cms/dokumente/10199463_2096225/3e52f0ee/Patienteninformation%20LKH_20130403.pdf, zuletzt geprüft am 27.06.2016.
- Subramanya, Arohan R.; Ellison, David H. (2014): Distal convoluted tubule. In: *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 9 (12), S. 2147–2163. DOI: 10.2215/CJN.05920613.

- Suzuki, A.; Yoshida, M.; Miura, Y.; Oiso, Y. (2006): Gitelman's syndrome with silent thyroiditis. In: *Nagoya J. Med. Sci.* (68), S. 63–65.
- TAGO, Naomi; KOKUBO, Yoshihiro; INAMOTO, Nozomu; NARABA, Hiroaki; TOMOIKE, Hitonobu; IWAI, Naoharu (2004): A High Prevalence of Gitelman's Syndrome Mutations in Japanese. In: *Hypertension Research* 27 (5), S. 327–331. DOI: 10.1291/hypres.27.327.
- Takeuchi, Yoichi; Mishima, Eikan; Shima, Hisato; Akiyama, Yasutoshi; Suzuki, Chitose; Suzuki, Takehiro et al. (2015): Exonic mutations in the SLC12A3 gene cause exon skipping and premature termination in Gitelman syndrome. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 26 (2), S. 271–279. DOI: 10.1681/ASN.2013091013.
- Tseng, Min-Hua; Yang, Sung-Sen; Hsu, Yu-Juei; Fang, Yu-Wei; Wu, Chih-Jen; Tsai, Jeng-Daw et al. (2012): Genotype, phenotype, and follow-up in Taiwanese patients with salt-losing tubulopathy associated with SLC12A3 mutation. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97 (8), S. E1478-82. DOI: 10.1210/jc.2012-1707.
- Urbanová, M.; Reiterová, J.; Stekrová, J.; Lnenicka, P.; Rysava, R. (2011): DNA Analysis of Renal Electrolyte Transporter Genes Among Patients Suffering from Bartter and Gitelman Syndromes - Summary of Mutation Screening. In: *Folia Biologica : Journal of Cellular and Molecular Biology* (57), S. 65–73.
- Viganò, Cristina; Amoruso, Chiara; Barretta, Francesco; Minnici, Giuseppe; Albisetti, Walter; Syrèn, Marie-Louise et al. (2013): Renal phosphate handling in Gitelman syndrome—the results of a case–control study. In: *Pediatr Nephrol* 28 (1), S. 65–70. DOI: 10.1007/s00467-012-2297-3.
- Wang, Fen; Shi, Chuan; Cui, Yunying; Li, Chunyan; Tong, Anli (2016): Mutation profile and treatment of Gitelman syndrome in Chinese patients. In: *Clinical and experimental nephrology*. DOI: 10.1007/s10157-016-1284-6.
- Wang, Linghong; Dong, Chao; Xi, Ya-Guang; Su, Xiulan (2015): Thiazide-sensitive Na⁺-Cl⁻ cotransporter: genetic polymorphisms and human diseases. In: *Acta biochimica et biophysica Sinica* 47 (5), S. 325–334. DOI: 10.1093/abbs/gmv020.
- Yang, Sung-Sen; Lo, Yi-Fen; Wu, Chin-Chen; Lin, Shu-Wha; Yeh, Chien-Ju; Chu, Pauling et al. (2010): SPAK-knockout mice manifest Gitelman syndrome and impaired vasoconstriction. In: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 21 (11), S. 1868–1877. DOI: 10.1681/ASN.2009121295.
- Yonath, Ada E. (2013): Curiosity and its Fruits: From Basic Science to Advanced Medicine. Online verfügbar unter <http://www.mediathèque.lindau-nobel.org/videos/31554/curiosity-and-its-fruits-from-basic-science-to-advanced-medicine-2013/laureate-yonath>, zuletzt geprüft am 25.03.2015.
- Zhang, C.; Zhu, Y.; Huang, F.; Jiang, G.; Chang, J.; Li, R. (2013): Novel missense mutations of WNK1 in patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. In: *Clinical genetics* 83 (6), S. 545–552. DOI: 10.1111/cge.12008.

6.2. sonstige Anhänge

RO

Von: **Rittinger Olaf O.** Rittinger@salk.at **Betreff:** AW:Genanalyse SLC12A3; CLCNKB

Datum: 11. Juni 2016 18:51

An: Max Schoepppe m_schoepppe@posteo.de

Lieber Herr Schöppe,

an der Salzburger Kinderklinik sind MEHRERE auf Gitelman-Syndrom positiv getestete Kinder bekannt, eine verlässliche Auskunft darüber kann Ihnen Frau Dr. Kristina Tovilo geben (k.tovilo@salk.at), auch am Kinderspital Schwarzach (maximilian.rittinger@khschwarzach.at) wurde meines Wissens neuer ein positiver GS-erhoben. Frau Tovilo kann Ihnen auch Zahlen über Patienten mit BS (Typ III und IV) geben, Typ I und II war glaube ich in Salzburg noch nicht nachgewiesen. Mein Neffe Max kann Ihnen die Daten des Schwarzscher Patienten und allfälliger weiterer BS oder GS Patienten herausbringen. An der Klinischen Genetik in Salzburg, die ich bis Ende Mai geleitet habe, führen wir diese Mutationsdiagnostik nicht durch, gute Erfahrungen wurden diesbezüglich mit Untersuchungen bei Dr. Mato Nagel, In Weisswasser/Sachsen gemacht, diesen Rat hat uns Frau Dr. Anita Mang gegeben, die über viele Jahre unsere Kindernephrologie hervorragend betreut hat, jetzt aber nicht mehr in Salzburg ist..

Ich wünsche Ihnen viel Erfolg bei Ihrer Arbeit! Olaf Rittinger

PS: es ist ja immer auch Literatur wichtig: ich empfehle Ihnen dafür speziell einen Review Artikel, den Prof. Hansjörg Seyberth in Pediatric Nephrology (ich meine es war 2010) verfasst hat; der immer auch wichtige Teil der Differentialdiagnose wird damit sicher leichter! Im Titel war Barter und Barter-like erwähnt, das finden Sie heraus! Seyberth war viele Jahre in Heidelberg und später Marburg tätig, und diese Jonenkanalkrankheiten eien besonderes Spezialgebiet von ihm.

EM

Von: **Elisabeth Maurer** elisabeth.maurer@i-med.ac.at **Betreff:** AW:Gitelman und Bartter-Syndrom

Datum: 9. Juni 2016 09:25

An: maximilian.schoeppe@stud.medunigraz.at**Kopie:** Witsch-Baumgartner Martina Witsch-Baumgartner@i-med.ac.at

Sehr geehrter Herr Schoeppe, wir haben bis jetzt eine genetische Analyse des CLCNKB und SLC12A3 nicht durchgeführt. Wir werden es jedoch in Zukunft anbieten. Mit freundlichen Grüßen, Elisabeth Maurer



Von: **Franco Laccone** franco.laccone@meduniwien.ac.at **Betreff:** AW:retrospektive Datenanalyse hereditärer Salzverlusttubulopathien

Datum: 3. Juli 2016 23:24

An: Max Schoepppe maximilian.schoepppe@stud.medunigraz.at

Sehr geehrter Herr Schoepppe

Beigefügt ist ein File mit unseren Analysen. Ich denke, dass die Angaben selbsterklärend sind. Ich hoffe, dass kann Ihnen weiter helfen.

Mit freundlichen Grüßen

Franco Laccone

--

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr.med. Franco A. Laccone Institute of Medical Genetics Head of the Section
"Clinical Genetics" Medical School of Vienna Waehringner Strasse 10 1090 Vienna Austria

Tel. 0043 1 40160 56513

Pat.Nr.	SIC12A3	MLPA	MUT		CLCNKB	MLPA	MUT
	SEQ				SEQ		
46	j	j	n				
34 0	j	n	j				
3493	j	n	j				
3901	j	j	n		j	j	n
3967	j	j	n				
7 30	j	j	n		j	j	n
57 1	j	n	j				
573	j	n	j				
6365	j	j	j aber nur 1 Mut				
7338	j	n	n (fam. Mut)				
7584	j	j	j				
81 3	j	n	j				
8 3	j	n	j		j	j	n
8656	j	j	j				
9031	j	n	Träger (Vater von 8656)				
903	j	n	Träger (Mutter von 8656)				
9533	j	n	j				
957	j	j	n				
3396					j	j	n
3397					j	j	n
3398					j	j	n
5108					j	j	n
51 8					j	j	n

nur 1 Mut
Mut