

Aus der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
(Prof. Dr. med. G. A. Müller)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Prospektive Verlaufsstudie über die Auswirkung der RAAS-Blockade bei
Trägern des Alport-Syndroms**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Niklas Glonke

aus

Salzkotten

Göttingen 2017

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Heyo Klaus Kroemer
Referent:	Prof. Dr. med. Oliver. Gross
Ko-Referent/in:	PD Dr. Hendrik Rosewich
Drittreferent/in:	Prof. Dr. Jochen Reiß

Datum der mündlichen Prüfung: 11.7.2018

Inhaltsverzeichnis

<u>1. Einleitung:</u>	1
<u>1.1 Alport-Syndrom</u>	1
<u>1.2 Pathogenese</u>	2
<u>1.3 Symptome und Krankheitsverlauf</u>	3
<u>1.4 Genetik</u>	3
<u>1.5 Diagnostik</u>	4
<u>1.6 Therapie</u>	5
<u>1.6.1 Das RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)</u>	5
<u>1.6.2 ACE-Hemmer</u>	6
<u>1.6.3 ACE-Hemmer beim Alport-Syndrom</u>	7
<u>1.6.4 AT1-Antagonisten</u>	7
<u>1.6.5 AT1-Antagonisten beim Alport-Syndrom</u>	8
<u>1.6.6 Nierenersatzverfahren</u>	8
<u>1.6.6.1 Dialyseverfahren</u>	8
<u>1.6.6.2 Nierentransplantation</u>	9
<u>1.6.6.3 Nierenersatzverfahren und Nierentransplantation beim Alport-Syndrom</u>	10
<u>1.7 Fragestellung und Hypothese</u>	10
<u>2. Material und Methoden</u>	12
<u>2.1 Das Europäische Alport Therapieregister</u>	12
<u>2.2 Datenerhebung</u>	12
<u>2.3 Patientenkollektiv</u>	13
<u>2.4 Methoden</u>	13
<u>2.5 Datenschutz</u>	14
<u>2.6 Ethikkommission</u>	14
<u>3. Ergebnisse</u>	15
<u>3.1 Patientenkollektiv</u>	15
<u>3.2 ACE-Hemmer</u>	19
<u>3.3 Ohrbeteiligung</u>	25
<u>3.4 Augenbeteiligung</u>	29
<u>3.5 Mutation</u>	32
<u>3.6 Erstes Symptom</u>	33
<u>4. Diskussion</u>	35
<u>4.1 Einleitung</u>	35
<u>4.2 Patientenkollektiv</u>	35
<u>4.2.1 Geschlechterverteilung und Altersverteilung</u>	35

<u>4.2.2 Stadien der Niereninsuffizienz</u>	35
<u>4.2.3 Mutation</u>	36
<u>4.3. ACE-Hemmer-Therapie</u>	36
<u>4.3.1 Vergleich der Niereninsuffizienzstadien unter/ohne ACE-Hemmer-Therapie</u>	36
<u>4.4 Ohrbeteiligung</u>	38
<u>4.4.1 Augenbeteiligung</u>	39
<u>4.4.2 Korrelation Augen und Ohrenbeteiligung</u>	39
<u>4.5 Mutationstyp vs. Krankheitsverlauf</u>	39
<u>4.6 Erstes Symptom/Diagnosestellung</u>	40
<u>5. Ausblick</u>	42
<u>6. Zusammenfassung</u>	43
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	45
<u>8. Abbildungsverzeichnis</u>	50
<u>9. Abkürzungsverzeichnis</u>	51
<u>10. Anhang</u>	52
<u>10.1 Ethikvotum</u>	53
<u>10.2 Fragebogen</u>	55

1. Einleitung:

1.1 Alport-Syndrom

Das Alport-Syndrom ist eine hereditäre Erkrankung der Niere, die letztlich zum Nierenversagen führt. Die Erstbeschreibung erfolgte 1927 durch den südafrikanischen Arzt Arthur Cecil Alport (Alport 1927).

Beim Alport-Syndrom findet sich der funktionelle Defekt im Bereich der Kollagenfasern Typ IV, der zu Funktionsstörungen der glomerulären Basalmembran und häufig zu einer Innenohrschwerhörigkeit und Augenveränderungen (Lentikonus, Fundus albipunctatus) führt.

Die Vererbung folgt in ca. 85% der Fälle dem X-chromosomal, in 10-15% dem autosomal rezessiven und in 5% dem autosomal dominanten Erbgang. Betroffen sind die Gene *COL4A3*, *COL4A4* und *COL4A5*, die die Proteinketten für das betroffene Kollagen Typ IV kodieren. Auf Grund des dominierenden Anteils des X-chromosomal Erbganges sind 80% der Betroffenen männlich. Die Prävalenz wird aktuell mit ungefähr 1:7500 beziffert (Gross 2012).

Als Frühsymptom der Erkrankung zeigt sich zunächst eine Mikrohämaturie. Diese geht bei Progression in eine Makrohämaturie beziehungsweise eine Proteinurie über. Im Endstadium kommt es zu einer chronischen Nierenfibrose und Niereninsuffizienz, die im fortgeschrittenen Stadium eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Nierentransplantation nötig macht (Gross und Weber 2005).

Bei der chronischen Niereninsuffizienz werden 5 Stadien unterschieden, wobei die GFR als Hauptkriterium zur Einteilung dient. (<http://www.kidney.org/kidneydisease/aboutckd.cfm>) (Abb1.)

Hauptursache der chronischen Niereninsuffizienz in Deutschland sind Diabetes mellitus (32%) und Nephrosklerose (23%) (z.B. Hypertonie-bedingte). Hereditäre Nierenerkrankungen wie das Alport-Syndrom machen ca. 1% aus (QuaSi-Niere 2006).

Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (CKD)		
		GFR ml/min/ 1,73 cm ²
CKD 1	normale GFR	>90
CKD 2	milde Einschränkung GFR	60-89
CKD 3	moderater Rückgang GFR	30-59
CKD 4	schwerer Rückgang GFR	15-29
CKD 5	Nierenversagen	<15 oder Dialyse

Abbildung 1: Einteilung der Stadien der chronischen Niereninsuffizienz nach der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

1.2 Pathogenese

Der Defekt, der zum Alport-Syndrom führt, findet sich in der Basalmembran. Basalmembranen dienen im menschlichen Organismus als Barriere zwischen verschiedenen Gewebegruppen, zum Beispiel zwischen Endothel/Epithel und Bindegewebe. Die Basalmembran besteht aus 4 Schichten. (Abb. 2) Beginnend beim Epithel finden wir zunächst die Lamina rara externa, dann die Lamina densa, worauf die Lamina rara interna folgt. Den Abschluss zum angrenzenden Gewebe bildet die Lamina fibroreticularis. Als Basallamina werden nur die drei ersten Schichten bezeichnet, d.h. Lamina rara externa, Lamina densa und Lamina rara interna (Petry und Kühnel 1964).



Abbildung 2: Aufbau der Basalmembran mit ihrer Aufteilung in die verschiedenen Laminae

Die Schichten der Basalmembran bestehen aus Proteoglykanen, vor allem aus Syndecan und Laminin sowie Nidogen. Ein weiterer wichtiger Bestandteil ist Kollagen Typ IV, das vor allem in der Lamina densa zu finden ist (Heine 2007).

Beim Alport-Syndrom liegt ein genetischer Defekt von Kollagen IV vor, dieses ist ein netzbildendes Kollagen.

Beim Alport-Syndrom sind vor allem die alpha 3 und alpha 4 Kette (autosomales Alport-Syndrom) und alpha 5 Kette (x-chromosomales Alport-Syndrom) des Kollagen Typ IV betroffen. Diese Ketten kommen speziell im Glomerulum, im Innenohr und im Auge vor (Kashtan et al. 1990).

Aus diesem Sachverhalt lässt sich der Phänotyp des Alport-Syndroms herleiten: Nierenfunktionseinschränkung, Innenohrschwerhörigkeit und Augenveränderungen. Im elektronenmikroskopischen Bild zeigt sich eine aufgesplitterte, ausgedünnte und unregelmäßig verdickte Basalmembran (Spear und Slusser 1972).

1.3 Symptome und Krankheitsverlauf

Der Defekt am Kollagen IV wirkt sich primär auf die Glomeruli der Niere, das Innenohr und das Auge aus. Die Patienten zeigen initial oftmals eine symptomlose Mikrohämaturie, die beim Fortschreiten der Erkrankung in eine Proteinurie und Makrohämaturie übergeht. Schreitet der Defekt des glomerulären Filters fort, kommt es zum Abfall der GFR und somit zur Niereninsuffizienz (Kashtan 1996).

Oftmals ist das Alport-Syndrom mit Innenohrschwerhörigkeit, verursacht durch ein eingeschränkt arbeitendes Corti-Organ und einen Lenticonus am Auge assoziiert (Fuhrmann 1963, Govan 1983).

1.4 Genetik

Drei Hauptformen des Alport-Syndroms werden unterschieden. Der erste und mit 85% häufigste Typ ist das x-chromosomale Alport-Syndrom. Hierbei findet sich der Defekt auf der Alpha-5-Kette des Kollagen IV (*COL4A5*). Auf Grund des X-chromosomalen Erbganges sind fast ausschließlich Jungen betroffen. Beim X-chromosomalen Erbgang übertragen die betroffenen Mütter das erkrankte Gen an ihre Nachkommen. Sie werden als Carrier bezeichnet und zeigen in vielen Fällen keine Krankheitssymptome, können aber manchmal auch symptomatisch bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz sein.

In 10-15 % der Fälle liegt ein autosomal rezessiver Erbgang vor. Hierbei liegt eine Mutation im *COL4A3*- oder *COL4A4*-Gen vor.

In ca. 5 % der Fälle lässt sich ein autosomal dominanter Erbgang nachweisen, auch hier findet sich die Mutation im *COL4A3*- oder *COL4A4*-Gen.

Insgesamt sind heute über 300 genetische Mutationen für die verschiedenen Erbgänge beschrieben. Ein Sonderfall ergibt sich, wenn die Mutation an das *COL4A6*-Gen heranreicht, was zum Alport-Syndrom mit diffuser Leiomyomatose führt.

Die Prävalenz für den X-chromosomalen Typ beträgt 1:5000 bis 1:10.000 und für den autosomalen 1:50.000. Die Heterozygotenfrequenz beim autosomal rezessiven Erbgang wird auf ca. 1:120 beziffert. Die Neumutationsrate liegt bei allen Erbgängen bei ca. 15 % (Gross et al 2003, Gross, Koepke und Weber 2004, Tryggvason und Patrakka 2006)

1.5 Diagnostik

Das Alport-Syndrom fällt klinisch durch unterschiedliche Symptome auf. Diese beinhalten Hämaturie, Innenohrschwerhörigkeit und Augenveränderungen.

Die Diagnose Alport-Syndrom kann anhand einer Nierenbiopsie mit

Elektronenmikroskopie oder molekulargenetischer Diagnostik mit genetischer Beratung gestellt werden (Gross 2012) (Abb. 3.).

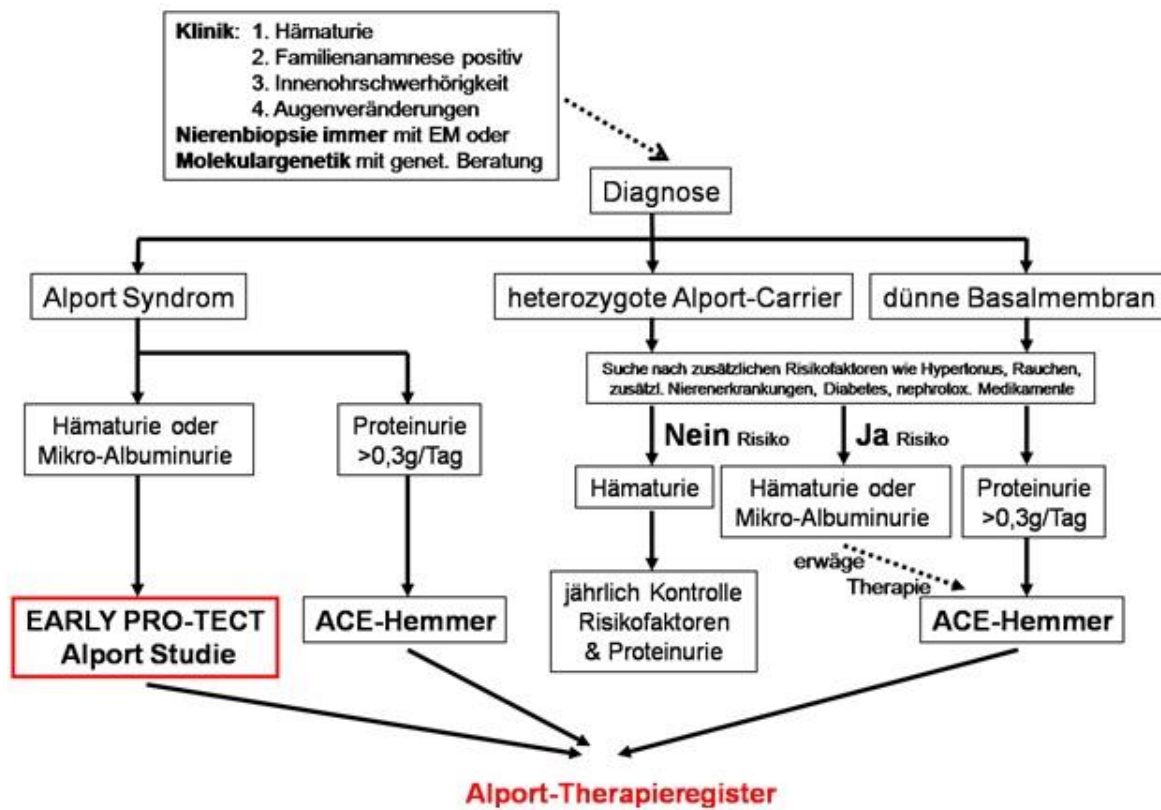


Abbildung 3: Empfehlung zur diagnostischen Vorgehensweise bei Verdacht auf Alport-Syndrom, modifiziert nach Intensivkurs Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2015.

1.6 Therapie

Eine ursächliche Therapie für das Alport-Syndrom gibt es bisher nicht. Als eine wichtige Säule für eine erfolgreiche Behandlung gilt die Früherkennung, möglichst schon im Stadium der Mikrohämaturie. Eine nephroprotektive Therapie mit ACE- Hemmern beziehungsweise AT1-Antagonisten kann dann den Krankheitsverlauf und die Lebenserwartung deutlich verbessern. Je früher die Therapie begonnen wird, desto besser ist das Outcome im Hinblick auf die Nierenfunktion, aber selbst eine spät begonnene Therapie kann noch zur Verzögerung der Progression führen (Gross et al. 2011). Seit Einführung der ACE-Hemmer-Therapie zeigt sich in Europa ein späterer Dialysebeginn bei Patienten mit Alport-Syndrom (Temme et al. 2012a). Pleiotrope Effekte der genannten Medikamente mögen hier die bedeutendste Rolle spielen.

Im Endstadium des Nierenversagens kommen verschiedene Nierenersatzverfahren wie die Hämodialyse (HD), die Peritonealdialyse (PD) und die allogene

Nierentransplantation (NTX) zum Einsatz.

1.6.1 Das RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)

Das RAAS ist ein System verschiedener Botenstoffe, die in den Flüssigkeits- und Salzhaushalt sowie die Blutdruckregulation eingreifen.

Durch verschiedene Reize (Blutdruckabfall, verminderte Nierendurchblutung, verminderte GFR (glomeruläre Filtrationsrate), erniedrigte Konzentration von NaCl im Harn, Katecholaminfreisetzung) erfolgt im juxtaglomerulären Apparat der Niere die Freisetzung von Renin. Renin katalysiert die Umwandlung von Angiotensinogen, welches in der Leber synthetisiert wird, in AT I (Angiotensinogen I). Durch das ACE (Angiotensin Converting Enzyme), das vor allem im Lungengewebe produziert wird, erfolgt die Umwandlung in AT II (Angiotensinogen II). AT II entfaltet seine Wirkung am Angiotensinrezeptor, der vor allem zur Vasokonstriktion der Gefäße und Anhebung des Blutdruckes führt. Des Weiteren führt AT II zu einer vermehrten Freisetzung von Aldosteron aus dem Nebennierenmark. Aldosteron ist ein Mineralkortikoid und wirkt am MR (Mineralkortikoidrezeptor). Dieses führt in den Tubuli und Sammelrohren der Niere zum vermehrten Einbau von Natriumkanälen. Es kommt zur Natriumretention und Wasserrückresorption, was eine Erhöhung des intravasalen Volumens bewirkt.

Über AT II und Aldosteron erfolgt eine negative Rückkopplung zum juxtaglomerulären Apparat der Niere und somit zur Reninfreisetzung (Bob A und Bob K 2012).

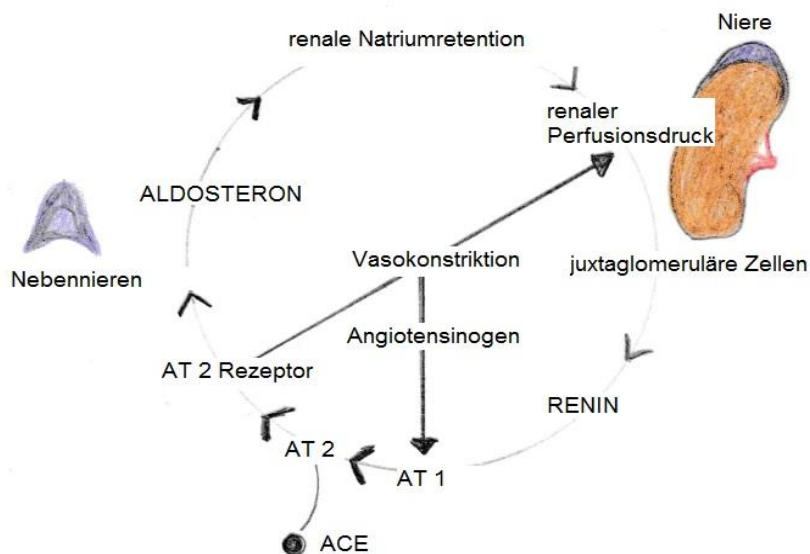


Abbildung 4: Zusammenspiel des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

1.6.2 ACE-Hemmer

Sérgio Henrique Ferreira beobachtete 1970 die Hemmung des ACE durch das Gift der Lanzenotter. Nach Bestimmung des verantwortlichen Peptids und Weiterentwicklung erfolgte 1981 mit Captopril die Zulassung des ersten ACE-Hemmers.

ACE-Hemmer wirken über eine reversible Hemmung des ACEs, so dass die Umwandlung von AT I zu AT II vermindert katalysiert wird. Folglich findet man weniger AT II-abhängige Wirkungen. Weiterhin besitzen ACE-Hemmer pleiotrope nierenprotektive Effekte, deren molekularbiologische Vorgänge noch Thema der aktuellen Forschung sind.

Hauptindikationen der Medizin sind die Hypertonie, Herzinsuffizienz und diabetische Nephropathie (Nemec und Schubert-Zsilavec 2003, <https://www.fachinfo.de/pdf/013783>).

1.6.3 ACE-Hemmer beim Alport-Syndrom

2003 veröffentlichten Gross et al. eine Studie zur ACE-Hemmer-Therapie bei COL4A3-knock-out Mäusen als Tiermodell des Alport-Syndroms. Untersucht wurden 122 COL4A3-knockout-Mäuse, welche zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit Ramipril behandelt wurden.

Eine frühe Therapie mit Ramipril steigerte die Lebenserwartung und die Zeitspanne bis Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz. Eine späte Therapie führte zur Verbesserung der Proteinurie, verbesserte die Lebenserwartung jedoch nicht (Gross et al. 2003).

2012 veröffentlichten Gross et al. eine Studie zum Nutzen von ACE-Hemmern bei Menschen mit Alport-Syndrom. Untersucht wurde der Krankheitsverlauf von 573 Patienten, deren Alport-Diagnose mittels Nierenbiopsie oder genetischer Mutationsanalyse gesichert wurde. Davon waren 297 Patienten X-chromosomale oder autosomale Träger und 276 x-chromosomale oder autosomale Carrier. 23 Patienten wurden auf Grund von fehlenden Daten, unsicherer Diagnose, zusätzlicher Therapie, zusätzlicher Erkrankung und Noncompliance ausgeschlossen. Die Daten von 283 X-chromosomalen Trägern sowie ihrer unbehandelten Verwandten und die Daten von 110 behandelten und 157 unbehandelten Carriern wurden verglichen.

Als Endpunkte wurden terminale Niereninsuffizienz und Lebenserwartung gesetzt.

Es konnte gezeigt werden, dass eine möglichst frühe ACE-Hemmer-Therapie die Zeit bis zur terminalen Niereninsuffizienz erhöht.

Die mittlere Lebenserwartung der nicht therapierten Patienten lag bei 55 Jahren. Die Gruppe der behandelten Patienten zeigte eine signifikant erhöhte Lebenserwartung (Gross et al. 2012).

1.6.4 AT 1-Antagonisten

Mit Losartan erfolgte 1995 die erstmalige Einführung eines AT1- Antagonisten. AT1-Antagonisten bewirken eine spezifische Hemmung am AT1- Rezeptor, greifen also im Gegensatz zum ACE Hemmer eine Stufe später in das RAAS ein. Die Wirkung und Indikation ist annähernd identisch mit der der ACE-Hemmer. Ein Nachteil der AT1-Antagonisten ist, dass weniger Erfahrungswerte und Studien im Gegensatz zu den ACE-Hemmern vorliegen. Vorteile sind die reduzierten Nebenwirkungen, vor allem Reizhusten, und eine längere Wirkdauer gegenüber ACE-Hemmern (Timmermans 1999, <https://www.fachinfo.de/pdf/008459>).

1.6.5 AT 1-Antagonisten beim Alport-Syndrom

2004 veröffentlichten Gross et al. eine Studie über das nephroprotektive Potential von ACE-Hemmern im Vergleich mit AT1-Antagonisten im *COL4A3*-knockout Mausmodell. Es gab 3 Gruppen von Mäusen. Eine unbehandelte Placebo Gruppe, eine mit Ramipril behandelte und eine mit Candesartan behandelte Gruppe.

Die Ergebnisse zeigten, dass Ramipril die Lebenserwartung um 111% und Candesartan um 38% im Vergleich zur unbehandelten Gruppe steigert. Beide Medikamente bewiesen eine gleich starke Wirkung bei Senkung von Blutdruck und Proteinausscheidung. Das Auftreten einer Urämie wurde durch Ramipril länger hinausgezögert im Vergleich zur Candesartan- und der Kontrollgruppe. Elektronenmikroskopisch konnte gezeigt werden, dass Ramipril den fibrotischen Schaden in der Niere besser kontrollierte als Candesartan. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass Ramipril TGF β 1 und die CTGF-Produktion, Proteine, welche etablierte Fibrosemarker darstellen, stärker reduzierte als Candesartan.

Zusammenfassend zeigte die Studie, dass Ramipril und Candesartan im *COL4A3*-Mausmodell eine nephroprotektive Wirkung haben. Ramipril erwies sich hier als potenteres Medikament (Gross et al. 2004).

1.6.6 Nierenersatzverfahren

Als Nierenersatzverfahren stehen heute die Dialyse als HD (Hämodialyse) und die Peritonealdialyse sowie die Nierentransplantation zur Verfügung.

1.6.6.1 Dialyseverfahren

Die am häufigsten im Endstadium des chronischen Nierenversagens angewandten Verfahren sind die HD (Hämodialyse) und die CAPD (kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse) (Altmeyer 1990)

Die HD erfordert den Zugang zum Gefäßsystem des Patienten. Es existieren hier verschiedene Möglichkeiten. Die häufigsten sind der operativ angelegte arteriovenöse Shunt, der Shaldonkatheter und der Demerskatheter. Vorteile des Verfahrens sind der gute Wirkungsgrad und eine gute Steuerbarkeit. Nachteile sind die Belastung für den Kreislauf und die Abhängigkeit des Patienten vom Dialysezentrum (Kuhlmann 2008).

Die Peritonealdialyse macht sich die Filtereigenschaften des Peritoneums zu Nutze. Zur Durchführung der PD wird dem Patienten ein Katheter in den Bauchraum implantiert. Über diesen Katheter wird eine spezielle Dialyseflüssigkeit in den Bauchraum gepumpt und in bestimmten Intervallen wieder abgelassen. Vorteile der CAPD sind die relative Unabhängigkeit des Patienten und die Schonung des Kreislaufs. Nachteile sind der geringere Wirkungsgrad als bei der HD sowie die erhöhte Gefahr einer Peritonitis.

1.6.6.2 Nierentransplantation

1953 erfolgte die erste erfolgreiche Nierentransplantation durch den Chirurgen Jean Hamburger in Paris. In den 1960er Jahren verzeichnete die Nierentransplantation deutliche Erfolge durch Einführung der Immunsuppression, wodurch das Transplantatüberleben deutlich gesteigert werden konnte. (Wüthrich 1995)

Generell unterscheidet man die Lebendnierenspende, die in Deutschland nur zwischen Verwandten und nahestehenden Personen möglich ist, und die postmortale Spende durch Organspender. In Deutschland, den Benelux-Ländern, Österreich, Slowenien, Kroatien und Ungarn erfolgt die Vergabe der postmortalen Spenderorgane durch Eurotransplant per Warteliste. Im Jahre 2012 warteten ca. 8000 Dialysepatienten auf ein Spenderorgan. Die durchschnittliche Wartezeit betrug 5 bis 6 Jahre.

Die Nierentransplantation wird heterotop durchgeführt. Das heißt, das Spenderorgan wird nicht an die normale Stelle, sondern in die Fossa iliaca implantiert. Der Anschluss der Nierengefäße erfolgt an die Iliacalgefäße des Empfängers und die Harnableitung direkt in die Blase. Bei nicht bestehender Kontraindikation können die Eigennieren belassen werden (Beecken und Geiger 2003).

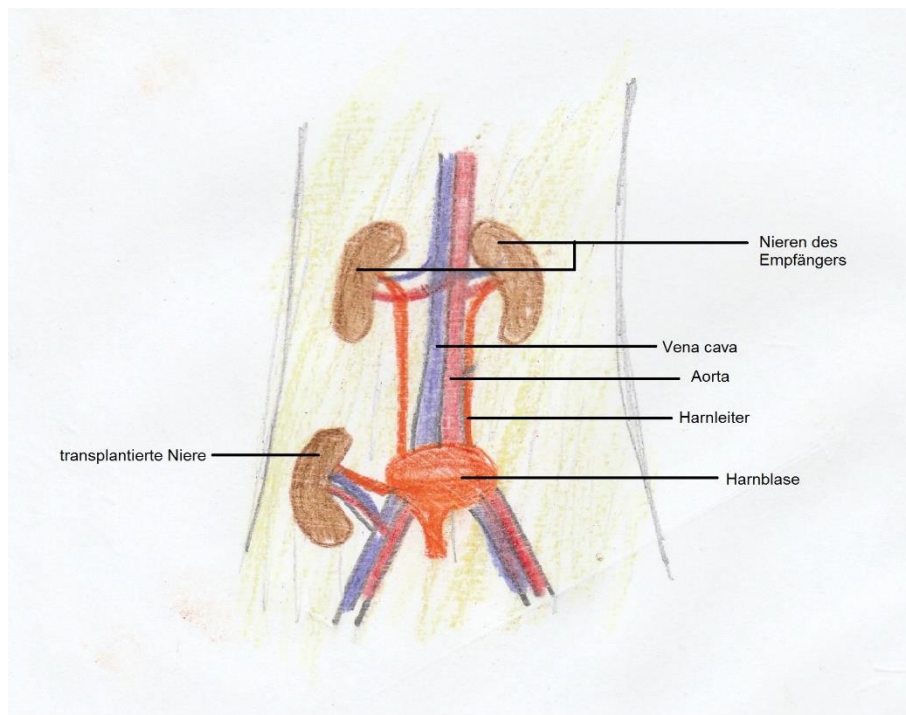


Abbildung 5: schematischer operativer Situs nach Nierentransplantation

1.6.6.3 Nierenersatzverfahren und Nierentransplantation beim Alport-Syndrom

2012 veröffentlichten Temme et al. eine Studie über das Outcome von männlichen Alport-Patienten, welche ein Nierenersatzverfahren erhielten.

Die Datenerhebung erfolgte über das ERA-EDTA (European Renal Association European Dialysis Transplantation Association) Register im Zeitraum von 1990 bis 2009. Die Lebenserwartung von Alport-Patienten an der Dialyse wurde mit Patienten, die aus anderen Gründen dialysiert wurden, verglichen. Ein weiterer Vergleich wurde zwischen nierentransplantierten Alport-Patienten und Patienten, welche aus anderen Gründen eine Nierentransplantation erhielten, gezogen.

Die Daten zeigten, dass Alport-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine höhere Lebenserwartung während der Dialyse und nach einer Nierentransplantation haben.

Gründe für ein besseres Transplantatüberleben sowie eine höhere Überlebensrate unter Dialysetherapie sind die geringeren Komorbiditäten bei Alport-Patienten im Vergleich zu anderen Patientengruppen. Eine systemische Komponente der Erkrankung spielt bei Patienten mit Diabetes, Lupusnephritis oder Vaskulitiden eine bedeutend größere Rolle als bei Patienten mit Alport-Syndrom, sodass ein Grund für erhöhte Mortalität und Morbidität in diesen Patientengruppen hier vermutet werden kann (Temme et al. 2012b).

2013 veröffentlichten Savige et al. eine Behandlungsempfehlung für Alport-Patienten. Ein erwähnter Punkt ist die Empfehlung, keine Lebendspende von betroffenen

Familienmitgliedern durchzuführen, da es möglicherweise zu schlechteren Langzeitergebnissen kommen kann. Bei den betroffenen Familienmitgliedern handelt es sich meist um Mütter und somit Carrier. Da auch ein geringer Prozentsatz der Carrier Krankheitssymptome entwickeln kann, ist die Lebendspende ethisch bedenklich. Ein weiterer ethischer Diskussionspunkt ist der starke Wunsch der Mutter, ihrem Kind zu helfen (Savige et al. 2013).

1.7 Fragestellung und Hypothese

In der vorliegenden Arbeit soll ein Hauptaugenmerk auf den Krankheitsverlauf des Alport-Syndroms gelegt werden, wobei die Evidenz der Wirksamkeit der ACE-Hemmer-Therapie eine wichtige Rolle spielt. Bisher veröffentlichte Daten wurden aus retrospektiv erhobenen Datensätzen gewonnen. In der vorliegenden Arbeit soll durch prospektive Beobachtung zusätzliche Evidenz der ACE-Hemmer-Therapie geschaffen werden.

Ein weiterer Teil der vorliegenden Arbeit wird sich mit der phänotypischen Ausprägung (Niere, Auge, Ohr) und verschiedenen Merkmalen z.B. Krankheitsverlauf, Dialysepflichtigkeit oder Mutationstyp beschäftigen.

Ziel der Arbeit soll ein zusätzlicher Informationsgewinn zur Therapie und phänotypischen Ausprägung des Alport-Syndroms sein. Die Evaluierung des derzeitigen Vorgehens und Therapieregimes steht im Vordergrund.

2. Material und Methoden

2.1 Das Europäische Alport-Therapieregister

2006 wurde das Register (NCT02378805) unter Förderung der KfH-Stiftung Präventivmedizin und der AIRG France (Association pour l'information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques) von Prof. Dr. Oliver Gross an der Universitätsmedizin Göttingen gegründet. Derzeit beinhaltet das Register Daten von ca. 500 am Alport-Syndrom erkrankten Patienten sowie Mutationsträgern aus Deutschland, Frankreich, Spanien, Belgien, Österreich, der Schweiz und England. Ziele sind unter anderem die Verlaufsbeobachtung der Krankheit unter der Therapie mit ACE-Hemmern, die Erfassung der statistischen Häufigkeit der Mutationen und der Ausprägung der Phänotypen. Die Erhebung der Patientendaten erfolgt auf freiwilliger Basis (<http://www.alport.de/register.html>).

2.2 Datenerhebung

Zur aktuellen Datenerhebung wurde ein neuer Fragebogen entwickelt. Er beinhaltet neben allgemeinen Patientendaten wie Gewicht, Größe, Risikofaktoren und dem behandelnden Zentrum spezifische Fragen zum Krankheitsverlauf beim Alport-Syndrom.

Die Diagnose wurde durch Abfrage des Nierenbiopsiebefundes oder anhand genetischer Testung validiert. Das aktuelle Stadium der Erkrankung wurde anhand von Kreatininwerten, Proteinausscheidung, Dialysepflicht und durchgeführter Nierentransplantation festgestellt.

Auf die Therapie bezogen wurde nach ACE-Hemmer-, AT1-Antagonisten- und CSE-Einnahme gefragt, außerdem wurde erfasst, ob Augenveränderungen oder Schwerhörigkeit vorliegen bzw. ob dies untersucht wurde. Des Weiteren wurde das erste Symptom der Erkrankung sowie die Dauer vom Auftreten des ersten Symptoms bis zur Diagnosestellung abgefragt.

Die Abfrage der Patientendaten erfolgte per Brief, per E-Mail oder telefonisch. Alle Patienten wurden schriftlich informiert und haben ihr Einverständnis gegeben. Ein positives Ethikvotum (Aktenzeichen 10/11/06) liegt vor.

Der Abfragezeitraum lief vom 3.1.2013 bis 11.11.2014. Zusätzlich flossen aktualisierte Daten von 5 Patienten aus den Jahren 2011 und 2012 in die Auswertung mit ein und wurden somit vor Beginn des offiziellen Abfragezeitraums erhoben.

2.3 Patientenkollektiv

Das zu untersuchende Kollektiv besteht aus 157 Patienten. Es wurden zum einen bestehende Patientendaten aus dem Alportregister aktualisiert sowie neue Patienten ins Register aufgenommen, dabei wurden nur Patienten mit Wohnsitz in Deutschland berücksichtigt.

Bei 57 Patienten handelt es sich um Mutationsträger des Alport-Syndroms („Carrier“), bei 90 Patienten um Erkrankte. In dieser Arbeit richtet sich das Augenmerk auf die 90 Erkrankten.

2.4 Methoden

Die prospektive Beobachtung dient der Beurteilung des Krankheitsverlaufes der vorliegenden Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie. Als Endpunkt wurde das Krankheitsstadium 4 bzw. 5 gesetzt. Die Einteilung der Patienten erfolgte in 5 Krankheitsstadien. (Tabelle 1)

Stadium	Merkmal
0	Mikrohämaturie oder keine Symptome
1	Mikroalbuminurie
2	Proteinurie
3	GFR <60ml/min
4	terminale Niereninsuffizienz
5	verstorben

Tabelle 1: Krankheitsstadien des Alport-Syndroms

Auf Grund teilweise fehlender Angaben sowie nicht vorhandenen Follow-up-Daten bei neuen Patienten variiert die Anzahl der Untersuchten je nach Fragestellung. Patienten wurden nicht systematisch ausgeschlossen.

Da nicht alle Patienten zum Untersuchungszeitpunkt die Endpunkte erreicht haben, erfolgte die Darstellung der Ergebnisse in Schätzkurven.

Die statistische Auswertung sowie die Erstellung der Kaplan-Meier-Schätzer erfolgte mit dem Statistikprogramm RStudio (RStudio Boston), Statistica (Statsoft) und Excel (Microsoft) unter Zuhilfenahme der Doktorandenberatung der Abteilung für Medizinische Statistik Göttingen.

2.5 Datenschutz

Die Bearbeitung und Erfassung der Patientendaten erfolgte an einem separaten Computer ohne Internetzugang. Alle Beteiligten haben eine Verschwiegenheitserklärung unterzeichnet. Den Patienten wurden Nummern zugewiesen, sodass die statistische Auswertung pseudonymisiert erfolgte.

2.6 Ethikkommission

Bei der vorliegenden Beobachtungsstudie bestanden keine ethischen Bedenken. Ein positives Ethikvotum (Aktenzeichen 10/11/06) liegt vor. Alle Patienten wurden schriftlich informiert und haben der pseudonymisierten Datenspeicherung zugestimmt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die Datensätze von 90 Patienten mit Alport-Syndrom, deren Krankheit durch Nierenbiopsie oder Mutationsanalyse gesichert wurde, flossen in die Auswertung ein. 65 von 86 untersuchten Patienten hatten ein positives Nierenbiopsieergebnis. Bei 58 Patienten erfolgte eine Mutationsanalyse. Bei 36 Patienten (62%) fand sich eine *COL4A5*-Mutation, bei 14 Patienten (24%) eine *COL4A3/4*-Mutation und bei 8 Patienten (14%) kein Mutationsnachweis. (Abbildung 6).

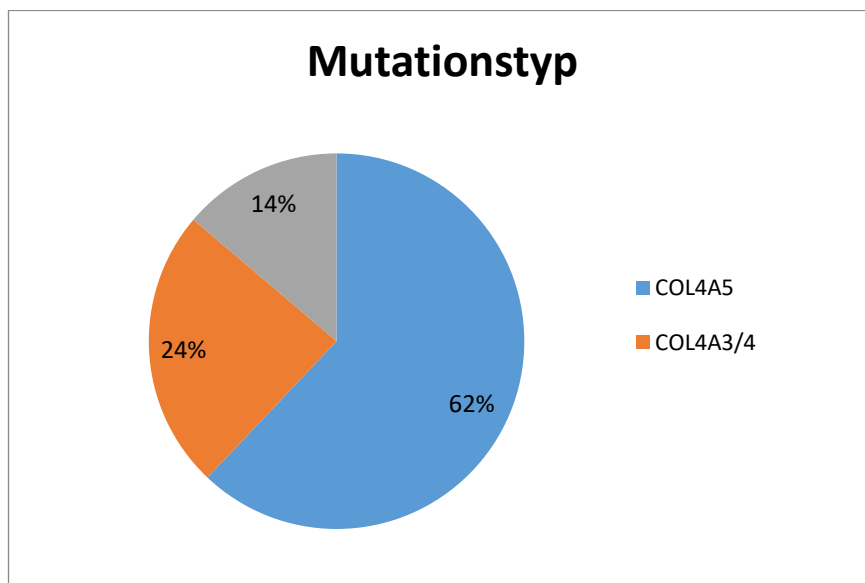


Abbildung 6: Übersicht über die Mutationsverteilung der Kohorte. Bei 58 Patienten erfolgte eine Mutationsanalyse. Bei 36 Patienten (62%) fand sich eine *COL4A5*-, bei 14 Patienten (24%) eine *COL4A3/4*-Mutation und bei 8 Patienten (14%) keine Mutationsnachweis.

81 Patienten sind männlich (90%), 9 Patienten weiblich (10%). Die Altersspanne zieht sich vom 4. bis zum 68. Lebensjahr. Das Durchschnittsalter beträgt 26,6 Jahre.

Die Patienten sind in verschiedenen Zentren in Behandlung. Aus dem Zentrum Köln 24 Patienten (31%), aus sonstigen Zentren 18 (23%), aus dem Zentrum Köln 15 (19%), aus dem Zentrum Hannover 12 (16%) aus dem Zentrum München 6 (8%) und aus dem Zentrum Tübingen 2 (3%) in die Datenerhebung mit ein. Eine Übersicht gibt Abbildung 7.

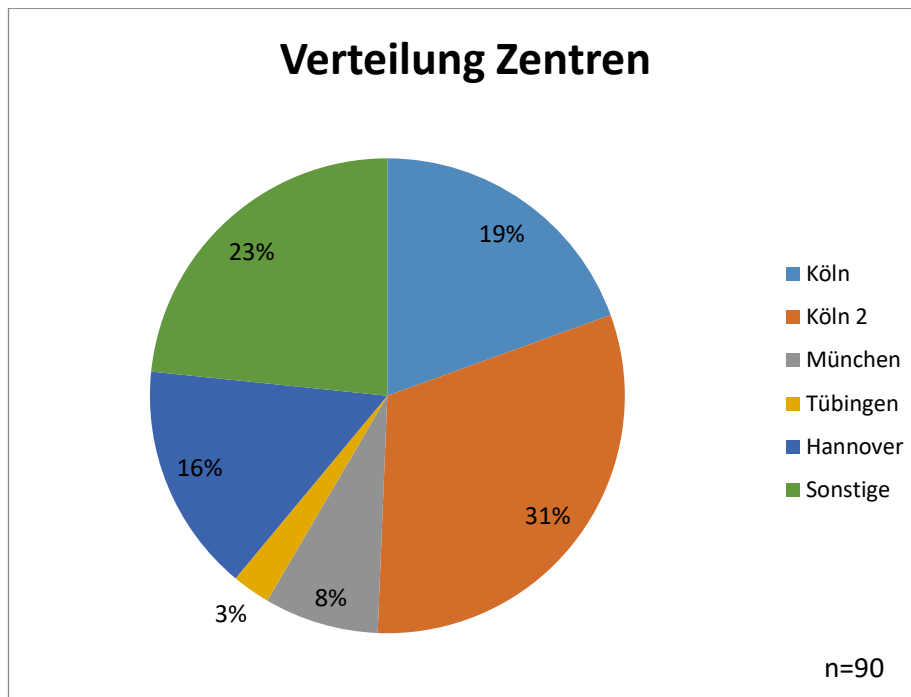


Abbildung 7: Überblick über die Verteilung der Patienten nach Zentren. Aus dem Zentrum Köln 2 flossen 24 Patienten (31%), aus sonstigen Zentren 18 (23%), aus dem Zentrum Köln 15 (19%), aus dem Zentrum Hannover 12 (16%) aus dem Zentrum München 6 (8%) und aus dem Zentrum Tübingen 2 (3%) in die Datenerhebung mit ein.

34 Patienten des Kollektivs befanden sich zum Abfragezeitpunkt im terminalen Niereninsuffizienzstadium, was einem Prozentsatz von 38% entspricht. Zum Abfragezeitpunkt befanden sich 6 Patienten im Stadium 0 (7%), 12 Patienten im Stadium 1 (14%), 25 Patienten (28%) im Stadium 2, 11 Patienten (13%) im Stadium 3, 26 Patienten (30%) im Stadium 4 und 8 Patienten (9%) im Stadium 5. Eine genaue Aufschlüsselung der Stadienverteilung zeigt Abbildung 8.

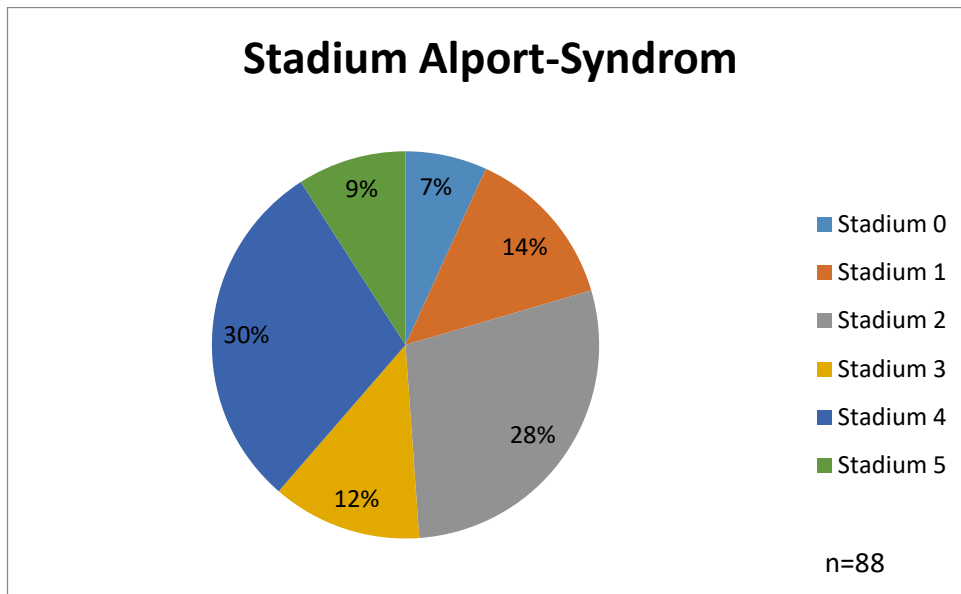


Abbildung 8: Alportstadien der Kohorte. Zum Abfragezeitpunkt befanden sich 6 Patienten im Stadium 0 (7%), 12 Patienten im Stadium 1 (14%), 25 Patienten (28%) im Stadium 2, 11 Patienten (13%) im Stadium 3, 26 Patienten (30%) im Stadium 4 und 8 Patienten (9%) im Stadium 5. (vgl. Tabelle 1)

Bei 21 Patienten im Kollektiv wurde eine Nierentransplantation durchgeführt. Bei 4 Patienten kam es zu einem Transplantatversagen. Bei 19 Patienten war eine genaue Aussage über die Funktionsdauer der transplantierten Niere möglich. Die mittlere Funktionsdauer beträgt 11,2 (Standardabweichung +/- 7,67; range 1 bis 32 Jahre) Jahre. Eine Übersicht zeigt Abbildung 9.

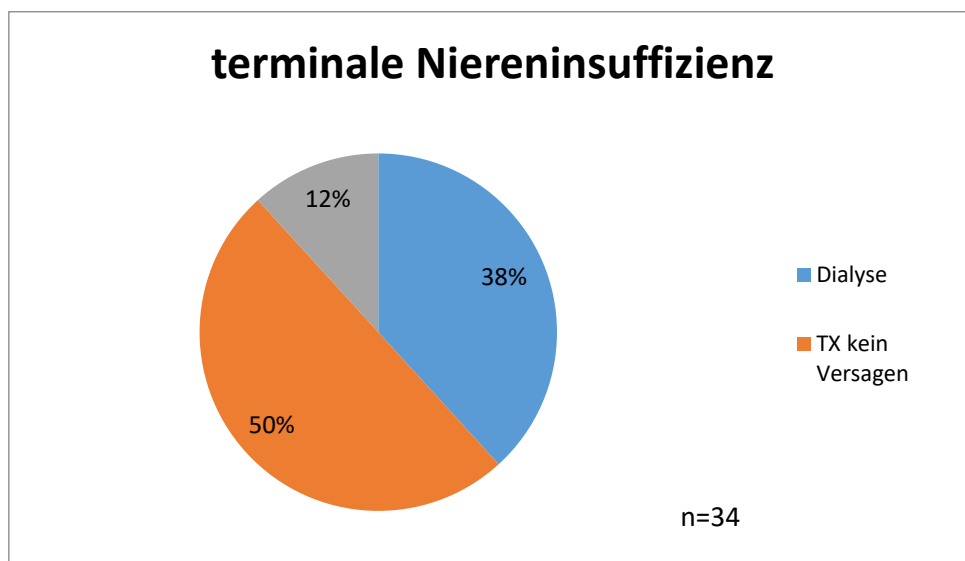


Abbildung 9: Terminale Niereninsuffizienz im Kollektiv. 34 Patienten des Kollektives befinden sich terminalen Niereninsuffizienzstadium. 13 Patienten (38%) werden dialysiert. 17 Patienten (50%) wurden nierentransplantiert ohne Transplantatversagen. 4 Patienten (12%) wurden nierentransplantiert mit Transplantatversagen.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über das untersuchte Patientenkollektiv und die ausgewerteten Daten.

Daten 2014		
Abfragezeitraum		18.2.2011 bis 11.11.2014
Anzahl eingeschlossener Datensätze		90
Geschlecht m/f		81/9
Alter		Mittelwert: 26,6 (4 bis 68)
Mutationsanalyse		58/90
	COI4A3/4	14/58
	COL4A5	36/58
	keine Mutation nachgewiesen	8/58
Information über Biopsie		86/90
	Biopsie	65/86
	LM-Befund	19/65
	FSGS	9/19
	membranöse GN	1/19
	andere GN	6/19
	kein pathologischer Befund	3/19
Information über ACE-Hemmer- Therapie		87/90
	ACE ja	62/87
Information über ACE 0/1/2/3		58/90
	ACE 0	2/58
	ACE 1	14/58
	ACE 2	30/58
	ACE 3	12/58
Information über Dialyse		90/90
	Dialyse ja	34/90
Information über Stadium (alle)		88/90
	Stadium 0	6/88
	Stadium 1	12/88
	Stadium 2	25/88
	Stadium 3	11/88
	Stadium 4	26/88
	Stadium 5	8/88
Informationen über NTX		86/90

Informationen über Ohrenbeteiligung	NTX ja	21/86
	NTX-Versagen	4/21
		47/90
	nicht untersucht	7/47
	Kein pathologischer Befund	15/47
Informationen über Augenbeteiligung	pathologischer Befund	25/47
		43/90
	nicht untersucht	5
	kein pathologischer Befund	30
	pathologischer Befund	8

Tabelle 2: Übersicht über die untersuchten Daten im Kollektiv

3.2 ACE-Hemmer

Bei 87 Patienten des Kollektives war bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern erfolgt. 62 Patienten wurden mit ACE-Hemmern therapiert, was ca. 71% entspricht. Die letzte Auswertung von Patientendaten des Alportregisters mit n=73 ergab 2010 einen Anteil mit ACE-Hemmern therapierter Patienten von 66%.

Bei 58 Patienten war eine genaue Aussage über den Therapiebeginn möglich. Die Patienten wurden hierzu in 4 Gruppen entsprechend des bei Therapiebeginn bestehenden Krankheitsstadiums (ACE 0-3) eingeteilt. Bei 2 Patienten (3%) wurde die Therapie im Stadium 0, bei 14 Patienten (24%) im Stadium 1, bei 30 Patienten (52%) im Stadium 2 und bei 12 Patienten (21%) im Stadium 3 begonnen. Die mittlere Therapiedauer mit ACE-Hemmern konnte bei 55 Patienten erfasst werden. Der Mittelwert betrug 8,69 Jahre bei einer Verteilung von 0 bis 21 Jahren, einem Median von 8 Jahren und einer Standardabweichung von 4,83 Jahren. Eine Übersicht zeigt Abbildung 10.

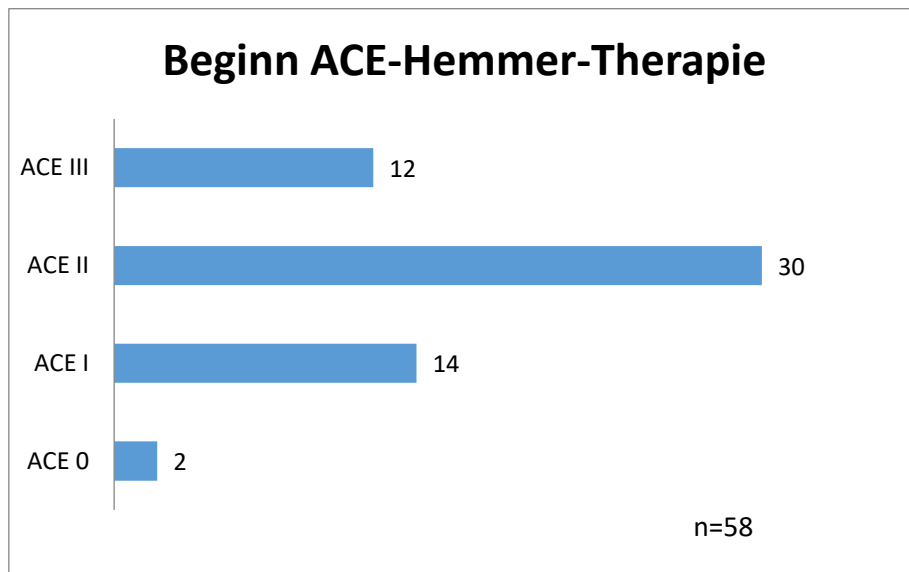


Abbildung 10: Beginn der ACE-Hemmer-Therapie in Abhängigkeit vom Stadium. Bei 2 Patienten (3%) wurde die Therapie im Stadium 0, bei 14 Patienten (24%) im Stadium 1, bei 30 Patienten (52%) im Stadium 2 und bei 12 Patienten (21%) im Stadium 3 begonnen.

Die häufigsten Nebenwirkungen von ACE-Hemmern wurden abgefragt. 4 von 90 (4,4%) mit ACE-Hemmer behandelten Patienten zeigten Nebenwirkungen. Eine Übersicht zeigt Abbildung 11.

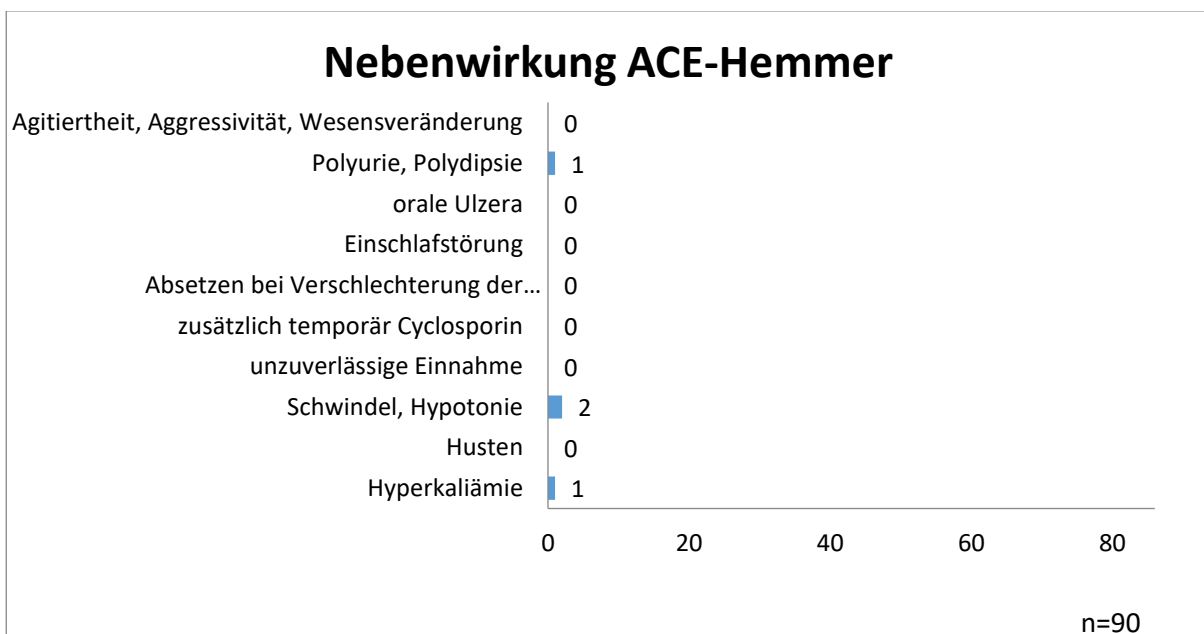


Abbildung 11: Verteilung der aufgetretenen Nebenwirkungen unter der ACE-Hemmer-Therapie. Es zeigten sich 4 Fälle (4,4%). Bei 2 Patienten (2,2%) kam es zu Hypotonie und Schwindel, bei einem Patienten zu Polyurie und Polydipsie (1,1%) und bei einem Patienten zu einer Hyperkaliämie (1,1%).

9 von 81 der zu beurteilenden Patienten erhielten einen AT1-Antagonisten, wobei davon bei 7 Patienten zusätzlich eine Therapie mit ACE-Hemmern erfolgte.

Abbildung 12 und 13 zeigen die Alportstadienverteilung der Patienten mit und ohne ACE-Hemmer-Therapie 2014. Unter ACE-Hemmer-Therapie zeigte sich eine breite Streuung der Stadien, wobei sich die meisten Patienten (36,6%) im Stadium 2 befanden.

Ohne ACE-Hemmer-Therapie zeigte sich eine Verschiebung zum Stadium 4 und 5. Die meisten Patienten befanden sich im Stadium 4.

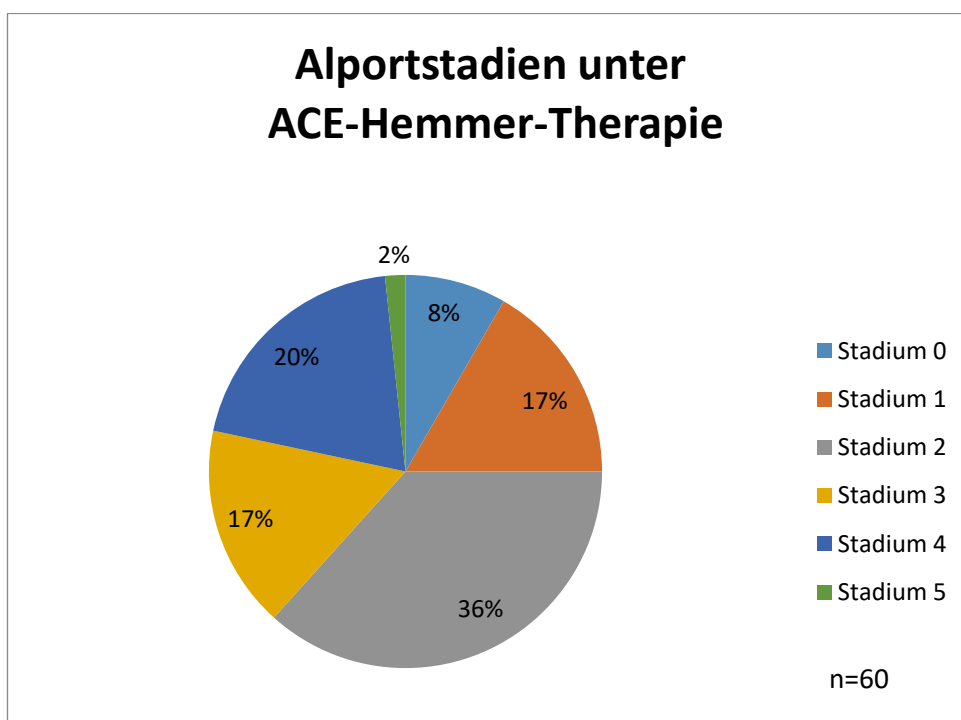


Abbildung 12: Niereninsuffizienzstadienverteilung der Kohorte unter ACE-Hemmer-Therapie. 5 Patienten (8%) befinden sich in Stadium 0, 10 Patienten (16%) befinden sich in Stadium 1, 22 Patienten (36%) in Stadium 2, 10 Patienten (16%) in Stadium 3, 12 Patienten (20%) befinden sich in Stadium 4 und 1 Patient (2%) in Stadium 5. (d.h. verstorben unter ACE-Hemmer-Therapie)

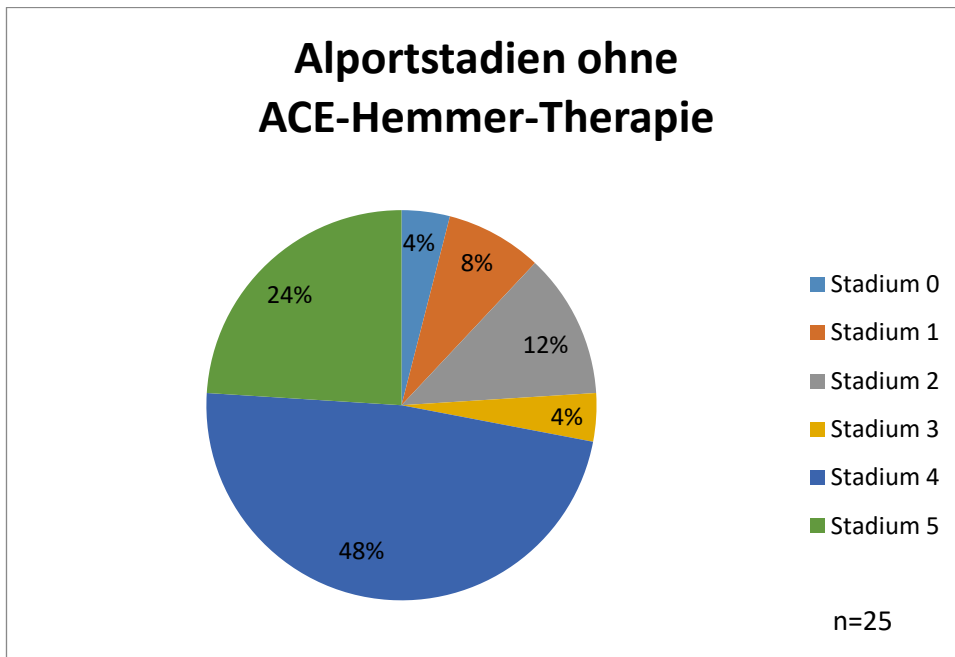


Abbildung 13: Niereninsuffizienzstadienverteilung der Kohorte ohne ACE-Hemmer-Therapie. 1 Patient (4%) befand sich in Stadium 0, 2 Patienten (8%) befinden sich in Stadium 1, 3 Patienten (12%) in Stadium 2, 1 Patient (4%) befindet sich in Stadium 3, 12 Patienten (48%) befinden sich in Stadium 4 und 6 Patienten (24%) in Stadium 5 d.h. verstorben ohne ACE-Hemmer-Therapie).

Bei 66 Patienten war eine prospektive Verlaufsbeobachtung bezüglich der Niereninsuffizienzstadien möglich. Der Mittelwert des Follow-up betrug 3,8 Jahre bei einer Verteilung von 1 bis 4,8 Jahren, einer Standardabweichung von 0,61 Jahren und einem Median von 3,91 Jahren. 44 Patienten (69,8%) erhielten eine ACE-Hemmer-Therapie. Im Stadium 0 und Stadium 1 fand kein Stadienwechsel statt. Ein Patient fiel von Stadium 2 auf 3. 4 Patienten fielen von Stadium 3 auf 4. Ein Patient aus Stadium 4 verstarb. Abbildung 14 und 15 geben eine Übersicht über die Stadienverteilung 2010 und 2014 mit und ohne Therapie.

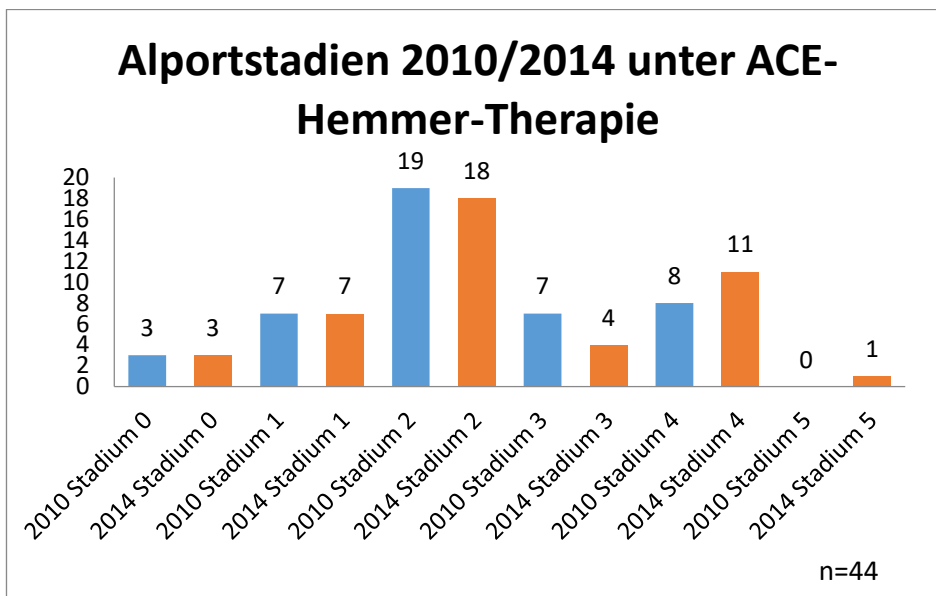


Abbildung 14: Alportstadienverteilung der Kohorte mit ACE-Hemmer-Therapie im Vergleich 2010 und 2014. Im Stadium 0 und Stadium 1 fand kein Stadienwechsel statt. Ein Patient fiel von Stadium 2 auf 3. 4 Patienten fielen von Stadium 3 auf 4. Ein Patient aus Stadium 4 verstarb.

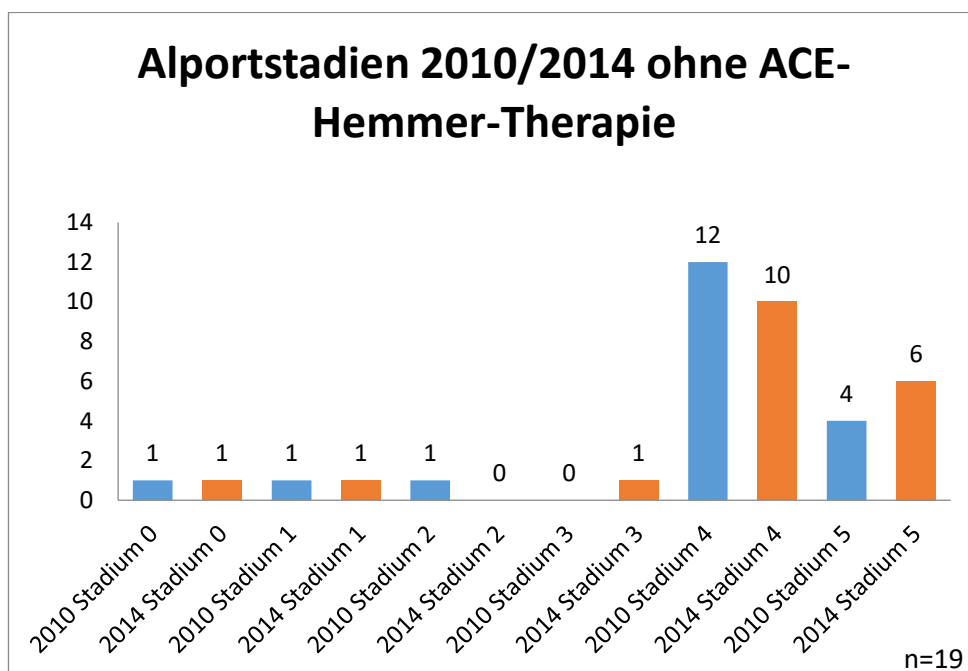


Abbildung 15: Alportstadienverteilung der Kohorte ohne ACE-Hemmer-Therapie im Vergleich 2010 und 2014. Im Stadium 0 und 1 fand kein Stadienwechsel statt. Ein Patient fiel von Stadium 2 auf 3. 2 Patienten aus Stadium 4 verstarben.

Abbildung 16 zeigt eine Kaplan-Meier-Schätzkurve bezüglich des Eintritts der Dialysepflichtigkeit abhängig von erfolgter ACE-Hemmer-Therapie. Der Log-Rank Test ergab einen p-Wert von 0,655. Es besteht somit kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne ACE-Hemmer-Therapie. Gründe hierfür sind die überschaubare

Kollektivgröße sowie die überproportional vorhandene spät begonnene Therapie (Stadium 3). In Abbildung 17 erfolgt die feinere Unterteilung der einzelnen ACE-Hemmer-Therapiegruppen.

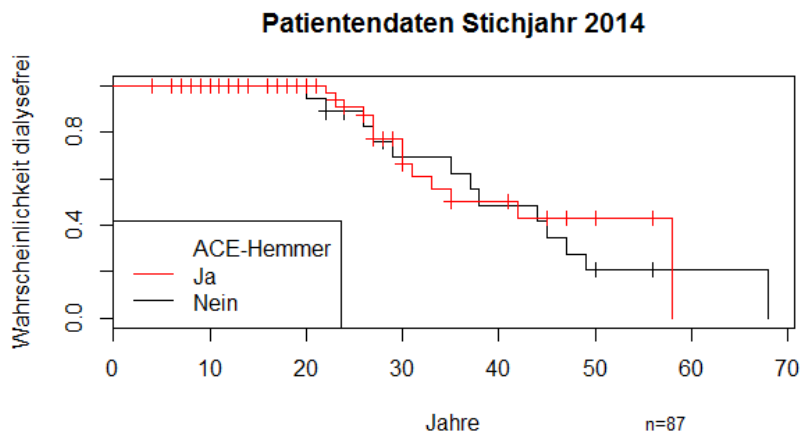


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Schätzkurve bezüglich zeitabhängiger Wahrscheinlichkeit dialysefrei zu sein mit und ohne ACE-Hemmer-Therapie

Abbildung 17 vergleicht die Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie unterteilt nach dem Therapiebeginn in Form einer Kaplan-Meyer-Schätzkurve. ACE1 bedeutet Therapie bei Mikroalbuminurie (Stadium 1), ACE2 bedeutet Therapie bei Proteinurie (Stadium 2), ACE3 bedeutet Therapie bei GFR <60ml/min (Stadium 3). Der Log Rank Test ergab einen p-Wert von 0,0621. Ein Vergleich mit der Therapiegruppe ACE 0 (Therapie bei Krankheitsnachweis ohne Symptome oder Mikrohämaturie d.h. Stadium 0) war auf Grund zu geringer Patientenanzahl nicht möglich.

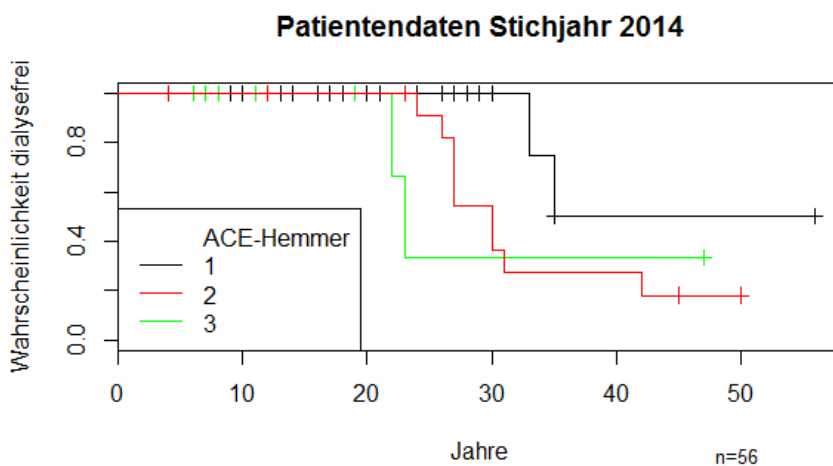


Abbildung 17: Kaplan-Meyer-Schätzkurve bezüglich zeitabhängiger Wahrscheinlichkeit dialysefrei zu sein der einzelnen ACE-Hemmer-Therapiegruppen. ACE1 bedeutet Therapie bei Mikroalbuminurie (Stadium 1), ACE2 Therapie bei Proteinurie (Stadium 2), ACE3 bedeutet Therapie bei GFR <60ml/min (Stadium 3).

Deskriptiv wurde auch der Anteil an Patienten erfasst, welcher eine Therapie mit AT1 Antagonisten sowie Cholesterinesterasehemmern erhält. 9 von 81 Patienten (11,1%) erhielten einen AT1-Antagonisten. Eine duale Therapie mit ACE-Hemmern und AT1 Antagonisten lag bei 7 von 81 Patienten (8,64%) vor. Bei 12 von 82 Patienten (14,6%) erfolgte eine Therapie mit Cholesterinesterasehemmern.

3.3 Ohrbeteiligung

Bei 47 von 90 Patienten (52,2%) lagen Informationen über eine Untersuchung auf Schwerhörigkeit vor. Eine Übersicht über die Verteilung der Untersuchungsergebnisse gibt Abbildung 18. Bei 25 Patienten (53%) lag eine Schwerhörigkeit vor. Bei 15 Patienten (32%) lag keine Schwerhörigkeit vor. 7 Patienten (15%) wurden nicht untersucht.

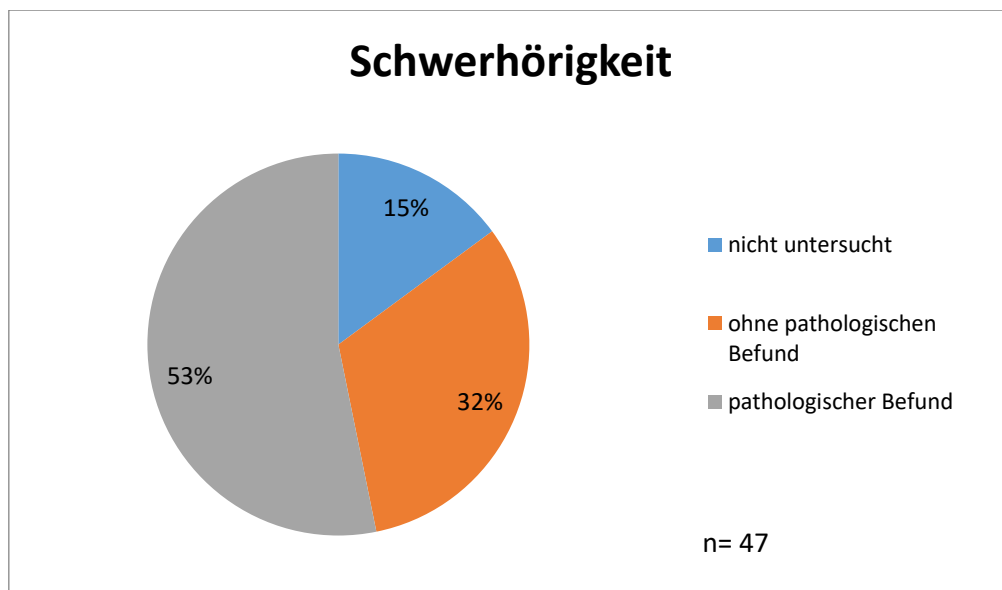


Abbildung 18: Anteil an Schwerhörigkeit der untersuchten Kohorte. Bei 25 Patienten (53%) lag eine Schwerhörigkeit vor. Bei 15 Patienten (32%) lag keine Schwerhörigkeit vor. 7 Patienten (15%) wurden nicht untersucht.

Abbildung 19 und 20 zeigen die Altersverteilung der Patientengruppe mit und ohne Schwerhörigkeit. Beide Gruppen zeigen eine breit gefächerte Altersverteilung (Abbildung 19 und 20), sodass angenommen werden kann, dass der Störfaktor einer Presbyakusis vernachlässigbar ist.

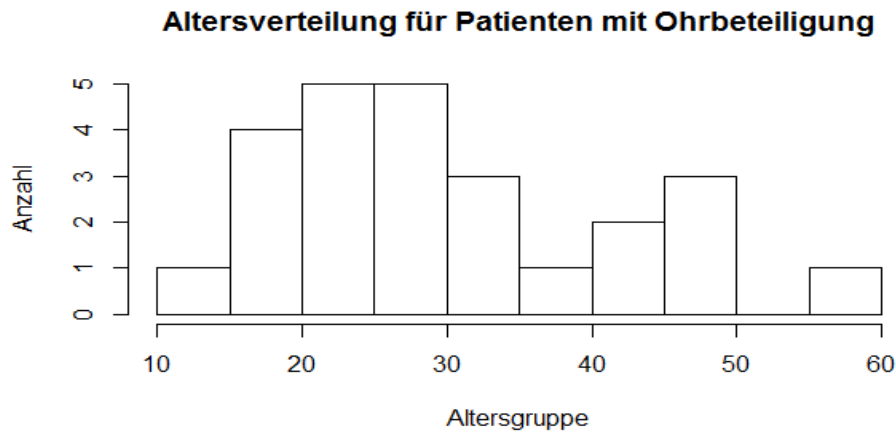


Abbildung 19: Altersverteilung der Patienten mit Ohrenbeteiligung

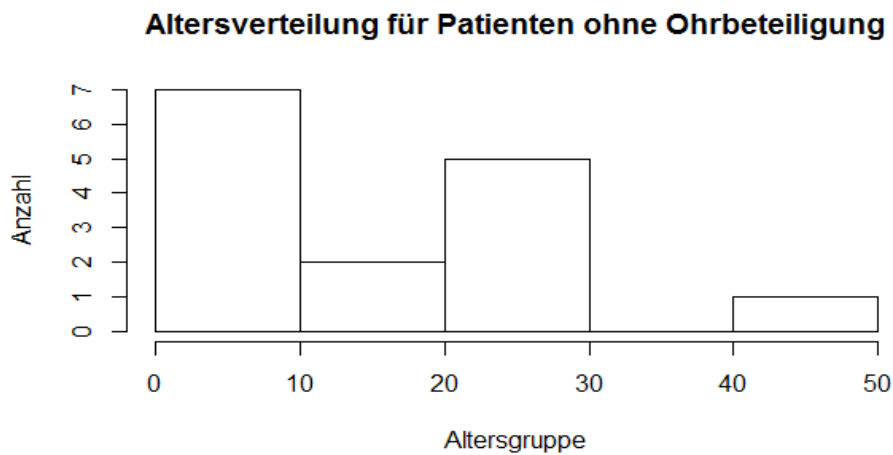


Abbildung 20: Altersverteilung der Patienten ohne Ohrenbeteiligung

Bei 41 Patienten mit Ohrbeteiligung lagen Informationen über das Krankheitsstadium vor. Eine Übersicht über die prozentuale Verteilung gibt Tabelle 3.

	Stadium 0	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4	Stadium 5
Schwerhörigkeit ja	33%	0%	58,33%	85,71%	90,90%	100%
Schwerhörigkeit nein	66%	100%	41,66%	14,28%	9,09%	0%

Tabelle 3: prozentuale Verteilung der Alportstadien der Patienten mit und ohne Schwerhörigkeit.

Abbildung 21 gibt eine Übersicht. Bei 19 Patienten mit nachgewiesener Mutation *COL4A5* lagen Informationen über Schwerhörigkeit vor, bei nachgewiesener Mutation *COL4A3/4* gab es Informationen zu 10 Patienten. Mutationsträger *COL4A5* hatten in 63 % der Fälle eine Ohrbeteiligung. Patienten mit Mutation *COL4A3/4* hingegen nur in 40% der Fälle.

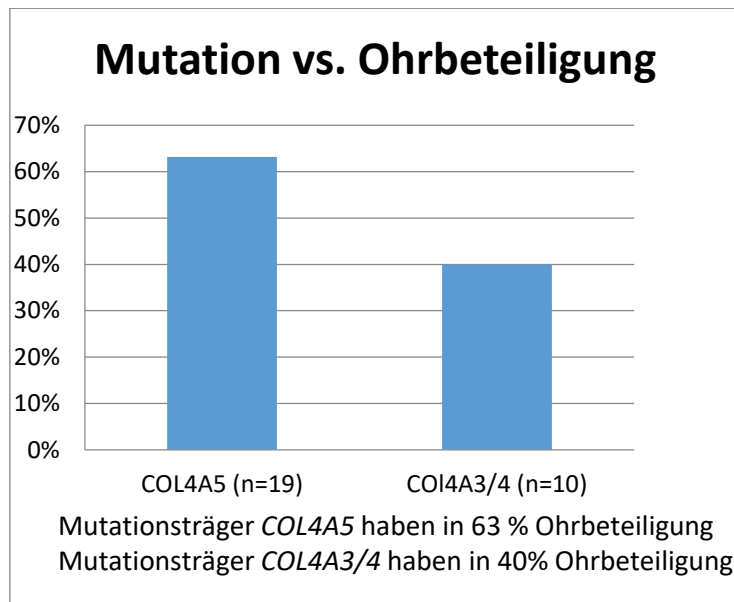


Abbildung 21: Ohrenbeteiligung in Abhängigkeit von der Mutation. 12 von 19 Patienten (63%) mit der Mutation *Col4A5* haben eine Ohren-beteiligung. 4 von 10 Patienten (40%) mit der Mutation *Col4A3/4* haben eine Ohrenbeteiligung

Abbildung 22 dient der Veranschaulichung der Ergebnisse. Bei allen Patienten, die auf Schwerhörigkeit untersucht wurden, gab es Informationen zur Dialysepflichtigkeit. Patienten mit Ohrbeteiligung waren in 40% der untersuchten Fälle dialysepflichtig, Patienten ohne Ohrbeteiligung in 7% der Fälle.

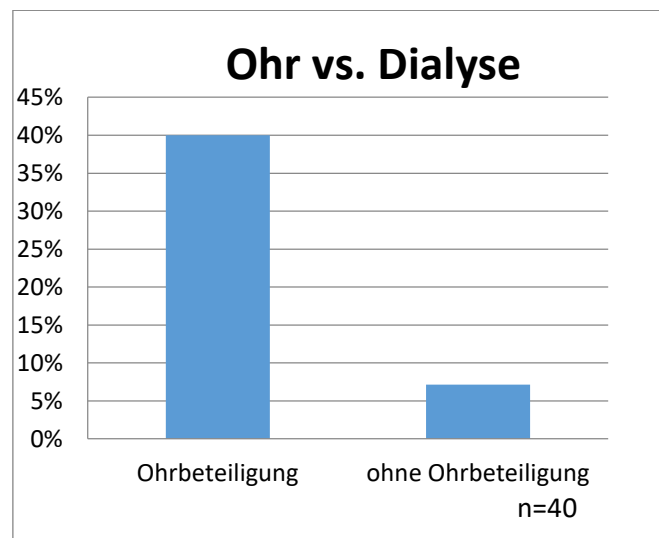


Abbildung 22: Dialysepflichtigkeit in Abhängigkeit von der Ohrenbeteiligung. Bei 10 von 25 Patienten (40%) mit Ohrenbeteiligung bestand Dialysepflichtigkeit. Bei 1 von 15 Patienten (7%) ohne Ohrenbeteiligung bestand Dialysepflichtigkeit.

In Abbildung 23 wird die zeitabhängige Wahrscheinlichkeit dialysefrei zu sein des Kollektives mit und ohne Ohrbeteiligung dargestellt.

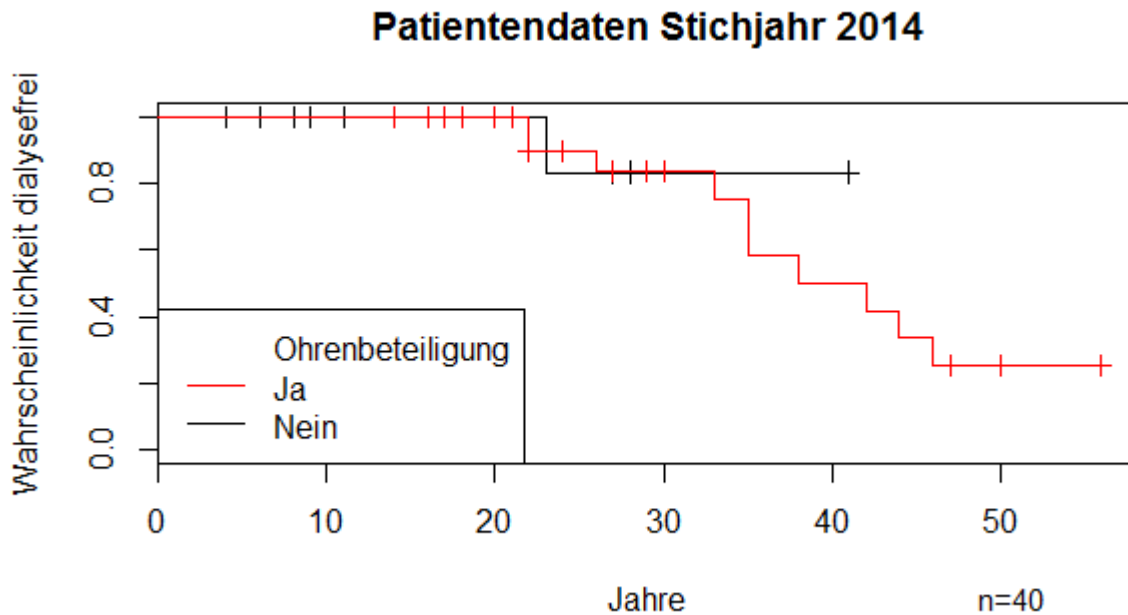


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Schätzkurve bezüglich zeitabhängiger Wahrscheinlichkeit dialysefrei zu sein der Kohorte mit und ohne Ohrbeteiligung

3.4 Augenbeteiligung

Bei 43 Patienten (47,7%) lagen Informationen über eine Untersuchung auf Augenbeteiligung vor. Abbildung 24 zeigt eine Übersicht über die Verteilung der Untersuchungsergebnisse. Bei 8 Patienten (18%) lag eine Augenbeteiligung vor. Bei 30 Patienten (70%) lag keine Augenbeteiligung vor. 5 Patienten (12%) wurden nicht untersucht.

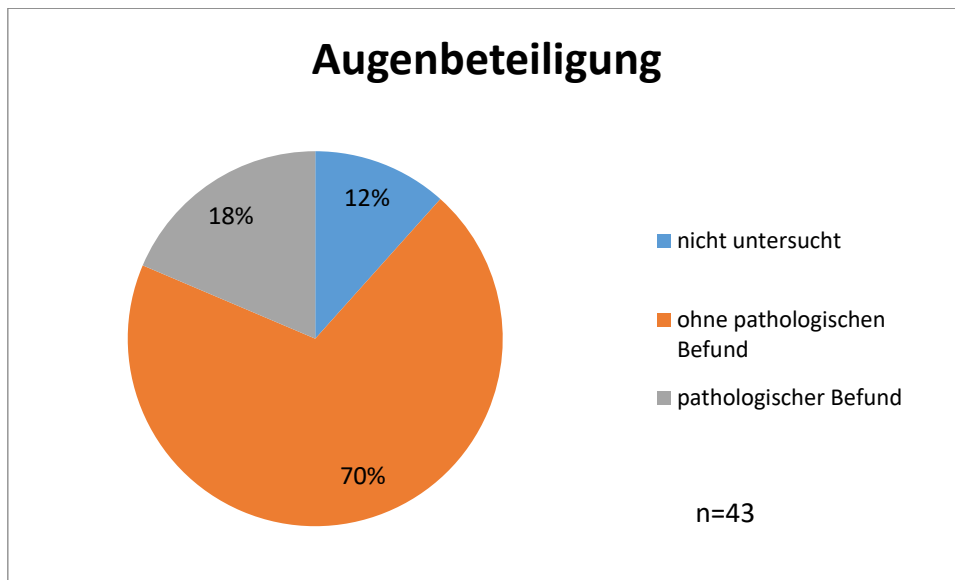


Abbildung 24: Anteil an Augenbeteiligung der untersuchten Kohorte. Bei 8 Patienten (18%) lag eine Augenbeteiligung vor. Bei 30 Patienten (70%) lag keine Augenbeteiligung vor. 5 Patienten (12%) wurden nicht untersucht.

Abbildung 25 und 26 zeigen die Altersverteilung der Patientengruppe mit und ohne Augenbeteiligung. Beide Gruppen zeigen eine breit gefächerte Altersverteilung (siehe Abbildung 25 und 26), sodass angenommen werden kann, dass der Störfaktor der Presbiopsie vernachlässigbar ist.

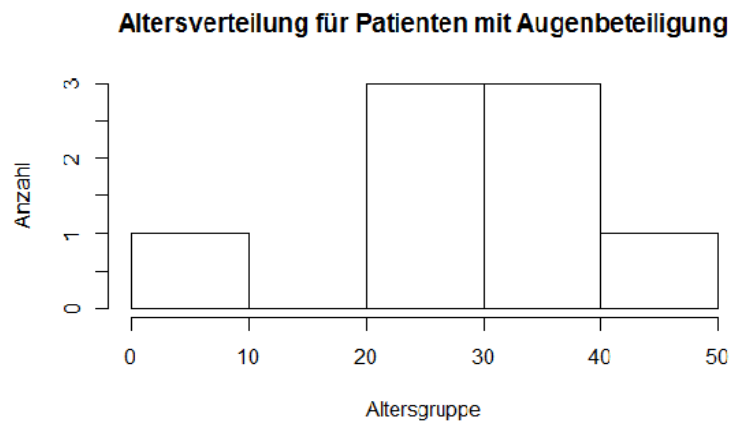


Abbildung 25: Altersverteilung der Patienten mit Augenbeteiligung

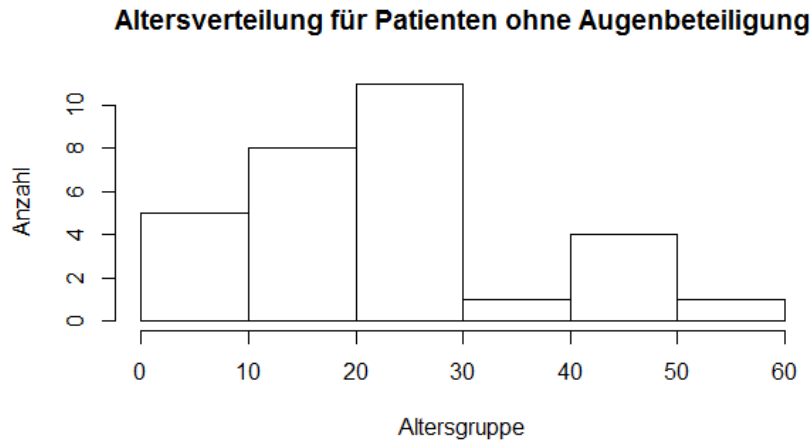


Abbildung 26: Altersverteilung der Patienten ohne Augenbeteiligung

Bei 37 Patienten mit Augenbeteiligung lagen Informationen über das Krankheitsstadium vor. Eine Übersicht über die prozentuale Verteilung gibt Tabelle 4:

	Stadium 0	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4	Stadium 5
Augenbeteiligung ja	25%	0%	9,09%	28,57%	44,44%	100%
Augenbeteiligung nein	75%	100%	90,90%	71,42%	55,55%	0%

Tabelle 4: prozentuale Verteilung der Stadien der Patienten mit und ohne Augenbeteiligung.

Bei 17 Patienten mit nachgewiesener Mutation von *COL4A5* lagen Informationen über Augenbeteiligung vor, bei nachgewiesener Mutation *COL4A3/4* gab es Informationen zu 10 Patienten. Mutationsträger *COL4A5* haben in 29 % der Fälle eine Augenbeteiligung, Patienten mit Mutation *COL4A3/4* hingegen nur in 10% der Fälle. Abbildung 27 gibt eine Übersicht.

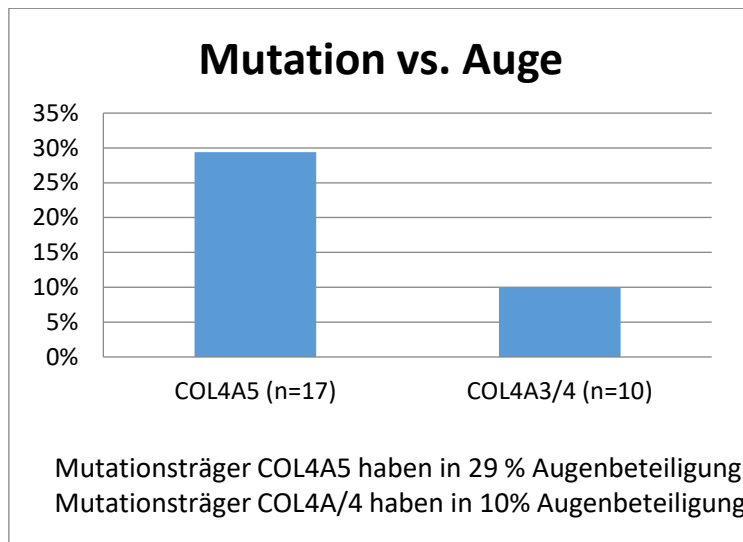


Abbildung 27: Anteil der Augenbeteiligung in Abhängigkeit von der Mutation. 5 von 17 Patienten (29%) mit Mutationen im COL4A5-Gen haben eine Augenbeteiligung. 1 von 10 Patienten (10%) mit Mutationen im COL4A3/4-Gen haben eine Augenbeteiligung

Bei allen Patienten, die auf Augenbeteiligung untersucht wurden, gab es Informationen zur Dialysepflichtigkeit. Patienten mit Augenbeteiligung sind in 50% der untersuchten Fälle dialysepflichtig, Patienten ohne Augenbeteiligung in 20% der Fälle. Abbildung 28 dient der Veranschaulichung der Ergebnisse.

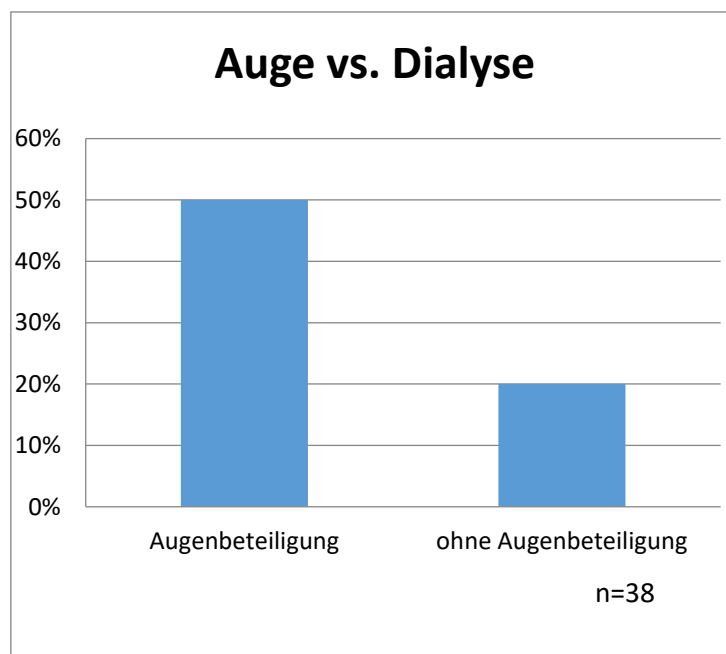


Abbildung 28: Anteil an Dialysepflichtigkeit in Abhängigkeit von der Augenbeteiligung. Bei 4 von 8 Patienten (50%) mit Augenbeteiligung bestand Dialysepflichtigkeit. Bei 6 von 30 Patienten (20%) ohne Augenbeteiligung bestand Dialysepflichtigkeit.

Die Erstellung eines Kaplan Meier Graphen bezüglich der Wahrscheinlichkeit dialysefrei zu sein war auf Grund der geringen Anzahl an Patienten mit Augenbeteiligung (n=8) nicht möglich.

3.5 Mutation

Bei 57 Patienten des untersuchten Kollektivs lagen Informationen über die Mutationsanalyse vor. Das entspricht einem Untersuchungsanteil von 63,3 %. Die Mutation im *COL4A5*-Gen ließ sich bei 36 (=64,2%), die Mutation im *COL4A3/4*-Gen bei 14 (=25 %) Patienten nachweisen. In 6 Fällen (=10,7%) konnte keine Mutation nachgewiesen werden. Bei 34 Patienten mit Mutation im *COL4A5*-Gen lagen Informationen zur Dialysepflichtigkeit vor, bei der Mutation im *COL4A3/4*-Gen zu allen Patienten. Der Anteil der Patienten an der Dialyse lag bei der Mutation im *COL4A5*-Gen bei 38% und bei der Mutation im *COL4A3/4*-Gen bei 13%. Abbildung 29 dient der Veranschaulichung.

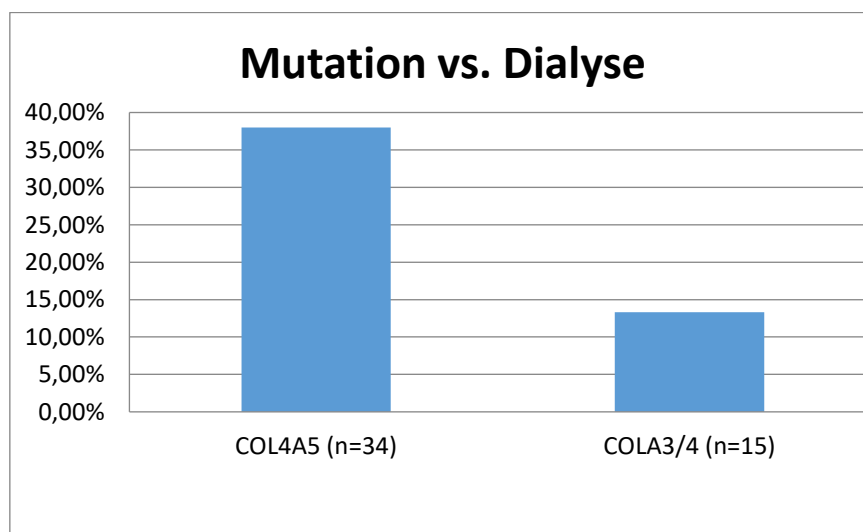


Abbildung 29: Dialysepflichtigkeit in Abhängigkeit vom betroffenen Gen. 13 von 34 Patienten (38%) mit der Mutation im *COL4A5*-Gen sind dialysepflichtig. 2 von 15 Patienten (13%) mit der Mutation im *COL4A3/4*-Gen sind dialysepflichtig.

3.6. Erstes Symptom

Bei 33 Patienten des Kollektivs lagen Informationen über das erste bekannte Symptom des Alport-Syndroms vor. In 46% der Fälle lag eine Mikrohämaturie und in 27% der Fälle eine Proteinurie oder eine Makrohämaturie vor. Abbildung 30 gibt eine Übersicht.

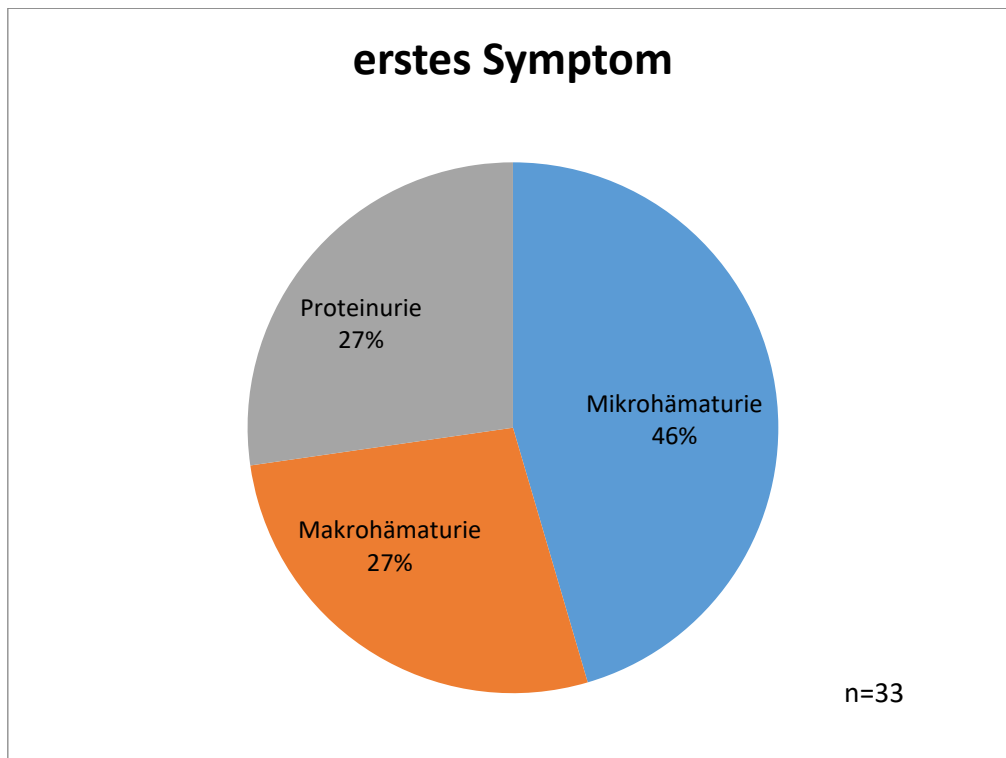


Abbildung 30: prozentuale Verteilung des ersten Symptoms des Alport-Syndroms. Bei 15 von 33 Patienten (46%) lag eine Mikrohämaturie vor. Bei 9 von 33 Patienten (27%) lag jeweils eine Makrohämaturie oder Proteinurie vor.

Bei 28 Patienten lagen Information über die Zeitdauer zwischen dem ersten Symptom des Alport-Syndroms und der Diagnosestellung vor. Das Intervall umfasste einen Zeitraum von 0 bis 20 Jahren bei einem Mittelwert von 4,38 Jahren.

Eine Korrelation zwischen dem erstem Symptom und Alter bei terminaler Niereninsuffizienz wurde auf Grund zu geringer Patientenzahlen nicht dargestellt.

4. Diskussion

4.1 Einleitung

In der vorliegenden Arbeit soll der Krankheitsverlauf des Alport-Syndroms anhand von prospektiv erhobenen Daten untersucht werden. Hauptaugenmerke sollen die ACE-Hemmer-Therapie und Beobachtung des Krankheitsverlaufes sein. Zusätzlich werden die phänotypische Ausprägung (Auge, Niere, Ohr) und weitere Merkmale wie Mutationstyp und Nierentransplantationsrate erfasst.

Anhand der erhobenen Daten sollen allgemeine Merkmale wie Geschlechter- und Altersverteilung sowie krankheitsdefinierende Merkmale der Patientenkohorte beschrieben werden. Das Hauptaugenmerk liegt auf der Diskussion der Auswirkung der ACE-Hemmertherapie bezüglich des Krankheitsverlaufes sowie der Korrelation von phänotypischen Erscheinungen und der Krankheitsschwere. Es wurde zudem der gegenwärtige Stand der Diagnostik untersucht, z.B. zu welchem Zeitpunkt die Diagnose üblicherweise erhoben wird, wie viel Zeit zwischen dem Auftreten des ersten Symptoms und der endgültigen Diagnosestellung verstreicht sowie auf welche Weise die Diagnose gesichert wird (z.B. durch genetische Diagnostik oder per Nierenbiopsie).

4.2 Patientenkollektiv

Bei der überschaubaren Größe des vorhandenen Patientenkollektivs besteht die Gefahr einer Selektion bezüglich fast aller erfassten Parameter. Im Vergleich zu den Kollektiven anderer Alport Studien mit größtenteils ähnlichen Fallzahlen lässt sich dennoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Kollektivcharakteristika wie Altersverteilung, Geschlechterverteilung sowie Krankheitscharakteristika finden.

4.2.1 Geschlechterverteilung und Altersverteilung

Im vorliegenden Patientenstamm zeigte sich eine Geschlechterverteilung von 90% männlich zu 10% weiblich, eine Altersspanne von 4 bis 68 bei einem Durchschnittsalter von 26,6 Jahren. Ähnliche Arbeiten zeigten eine Geschlechterverteilung von 90,6% männlich zu 9,4% weiblich bei vergleichbarer Altersverteilung (Gross 2011) bzw. eine Geschlechterverteilung von 93,6% männlich zu 6,4% weiblich bei vergleichbarer Altersverteilung (Temme et al. 2012a).

4.2.2 Stadien der Niereninsuffizienz

Beim vorhandenen Patientenkollektiv zeigte sich eine ausgeglichene Verteilung bezüglich der Alport-Stadien sowie eine Dialysepflichtigkeit von 29% und eine Nierentransplantationsrate von 23%. Von den 18 dialysepflichtigen Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt 14 transplantiert (78%). Im Vergleich zeigte sich eine ähnliche Verteilung der Krankheitsschwere sowie einem Dialyseanteil von 14,74% (Temme et al. 2012a). Das führt zu der Annahme, dass das vorhandene Kollektiv keinen Selektionsvorteil zu Gunsten milderer Verlaufsformen zeigt.

4.2.3 Mutation

In 62% der Fälle lag eine Mutation im *COL4A3*-Gen vor. In 24% der Fälle lag eine Mutation im *COL4A5*-Gen vor. In 13% der Fälle lag eine unbekannte Mutation vor. Betrachtet man nur die bekannten Mutationen, zeigt sich ein prozentuales Verhältnis von 72% Mutation im *COL4A5*-Gen zu 28% im *COL4A3/4*-Gen. Im Vergleich zeigte sich eine Verteilung von 87,6% Mutation im *COL4A5*-Gen zu 12,39% *COL4A3/4*-Gen (Temme et al. 2012a) sowie 83,6% Mutation im *COL4A5*-Gen zu 16,9% *COL4A3/4*. (Gross et al. 2011).

In der Zusammenschau zeigt sich hiermit, dass eine mit der zum Thema vorhandenen internationalen Literatur weitgehend übereinstimmende Verteilung bezüglich Alter, Krankheitsschwere und Mutationsform im untersuchten Kollektiv vorliegt.

4.3. ACE-Hemmer-Therapie

Der Anteil der mit ACE-Hemmer therapierten Patienten betrug im vorhandenen Kollektiv 71%. In Abhängigkeit von den Alportstadien bei Therapiebeginn zeigte sich von früher zu später Therapie folgende Verteilung: ACE0: 3,4%, ACE1: 24,1%, ACE2: 51,72%, ACE3: 20,6%. Im Literaturvergleich zeigte sich ein Therapieanteil mit ACE Hemmern von 63,3% mit folgender Verteilung ACE0: 0%, ACE1: 18,6%, ACE2: 64,1%, ACE3: 14,3% (Gross et al. 2011) sowie ein Therapieanteil mit ACE Hemmern von 47% (Temme et al. 2012a).

Es zeichnet sich somit im vorhandenen Kollektiv ein Trend zu höherer Therapierate und früherem Beginn ab. Die präemptive ACE-Hemmer-Therapie scheint sich immer mehr durchzusetzen, wie auch andere Daten gezeigt haben (Temme et al. 2012a).

4.3.1. Vergleich der Progression der Niereninsuffizienz unter/ohne ACE-Hemmer-Therapie

Im untersuchten Patientenstamm zeigte sich bei den Therapierten die größte Anzahl der Patienten im Stadium 2 (36,7%). In der Gruppe der Nicht-Therapierten zeigte sich der größte Anteil im Stadium 4 (48%).

In der Gruppe der Therapierten (47 Patienten) stellten sich 4 Verschlechterungen der Stadien im Stadium 2 bis 5 dar. Im Stadium 0 und 1 traten keine Ereignisse auf. (vgl. Abbildung 14)

In der Gruppe der nicht Therapierten traten 2 Stadiumverschlechterungen auf. Ein Patient fiel von Stadium 2 auf 3. Ein Patient aus Gruppe 4 verstarb. (vgl. Abbildung 15)
Anzumerken ist die unterschiedliche Therapiegruppengröße. (Therapierte n=47, Nicht Therapierte n=19)

Anhand von Kaplan Meier Graphen wurde die Wahrscheinlichkeit nach x Jahren dialysefrei in den unterschiedlichen Therapiegruppen untersucht. Im Vergleich der Therapierten und der nicht Therapierten zeigte sich kein Unterschied bezüglich der dialysefreien Lebenszeit zugunsten der Patienten, die mit einem ACE-Hemmer therapiert wurden. Der Log-Rank Test ergab einen p-Wert von $p=0,655$ (vgl. Abbildung 16). Es ist anzunehmen, dass es auf Grund der Gruppengröße zu einem Selektionsvorteil und somit nicht signifikanten p-Wert kam. Es zeigte sich in der Gruppe der Nicht-Therapierten ein deutlicher Trend zu höheren Niereninsuffizienzstadien. Des Weiteren fiel eine Verschiebung zu niedrigen Stadien bei den Therapierten sowie zu höheren bei den Nicht-Therapierten auf. (vgl. Abbildung 12 und 13). Verschiedene Gründe können hier als Ursache eine Rolle spielen. Zum einen kann es auf Grund fehlender ACE-Hemmer-Therapie zu einer Verschiebung in die schlechteren Stadien gekommen sein, zum anderen wird ein hoher Prozentsatz an Patienten möglicherweise auf Grund terminaler Niereninsuffizienz keinen ACE Hemmer erhalten. Zudem zeigte sich ein überproportionaler Anteil an Patienten mit spätem ACE-Hemmer-Therapiebeginn.

Im Vergleich der Gruppen ACE 1/2/3 zeigte sich ein Unterschied bei allen Therapiegruppen. Der im Log-Rank Test ermittelte signifikante p-Wert lag bei $p=0,0621$. (vgl. Abbildung 17) Dieser vom Krankheitsstadium abhängige Effekt spricht für Wichtigkeit einer frühen Diagnose und Therapie.

In der Gruppe ACE 1 fanden sich 2 Ereignisse von Dialysepflichtigkeit. Aufgrund der geringen Patientengruppengröße und der wenigen Ereignisse in Gruppe 1 ist eine

Verzerrung der Ergebnisse der Therapiegruppe ACE 1 ab Jahr 20 statistisch sehr wahrscheinlich. Grund hierfür ist die Anzahl weniger Ereignisse ab Jahr 20 in der Gruppe ACE 1.

In der Therapiegruppe ACE 2 und ACE 3 war die Patientengruppe und Anzahl der Ereignisse groß genug um einen signifikanten Unterschied bezüglich der Wahrscheinlichkeit, dialysefrei zu bleiben, aufzuzeigen.

Zusammenfassend findet sich wie erwartet in der durchgeführten Analyse ein besseres Outcome bezüglich Verschlechterung der Nierenfunktion und dialysefreier Lebensjahre bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie. Patienten in Stadium 0 und 1 unter ACE-Hemmer-Therapie zeigten in der hier durchgeführten prospektiven Verlaufsbeobachtung über einen Zeitraum von vier Jahren eine erfreulich stabile Nierenfunktion. Der, auch durch die Therapie, verlängerte Krankheitsverlauf beim Alport-Syndrom erschwert eine systematische Beobachtung der Patienten. In der vorliegenden Arbeit wurde dies erstmals in Form einer Längsschnittstudie an einem Kollektiv von Alport-Patienten untersucht.

4.4 Ohrbeteiligung

In 62,5% der Fälle zeigte sich eine Ohrenbeteiligung im untersuchten Patientenkollektiv, bei 37,5% lag keine Ohrenbeteiligung vor. Im Vergleich zeigte sich eine Ohrenbeteiligung in 52,2% der Fälle (Chen et al. 2014).

Die Altersverteilung der Patienten mit Ohrenbeteiligung zeigte sich breit gefächert, so dass der Störfaktor Presbyakusis vernachlässigbar erscheint. (vgl. Abbildung 19 und 20)

Es zeigte sich, dass im untersuchten Kollektiv Mutationsträger *COL4A5* in einem höheren Maß (63%) eine Ohrenbeteiligung aufweisen als Träger der Mutation *COL4A3/4* (40%). Weiter fiel eine deutlich höhere Dialysepflichtigkeit bei Patienten mit Ohrenbeteiligung auf. (40% vs 7 %)

Die mittlere Wahrscheinlichkeit dialysefrei zu sein, lag bei Patienten ohne Ohrenbeteiligung deutlich höher. (vgl. Abbildung 23)

Zusammenfassend zeigt sich im vorhandenen Kollektiv ein milderer Krankheitsverlauf bei Patienten ohne Ohrenbeteiligung. Des Weiteren ist der Anteil der Ohrenbeteiligung bei *COL4A5* höher als bei Trägern der Mutation *COL4A3/4*.

Die Vermutung, dass ein Selektionsvorteil bezüglich Patienten mit schwererem Krankheitsverlauf vorliegt, soll nicht unerwähnt bleiben, ist aber auf Grund der

Stichprobengröße nicht zu verifizieren. Im Vergleich zu einer ähnlichen Studie zeigte sich jedoch keine signifikante Verschiebung. (Alves et al. 2008)

Die teilweise unterschiedlichen prozentualen Anteile an Ohrenbeteiligung in verschiedenen Studien zeigen die Notwendigkeit von routinemäßigen Untersuchungen vor allem bei betroffenen Kindern im Vorschulalter. Die Etablierung einer möglichst frühen Therapie sowie weitere Forschung zur Quantifizierung der Häufigkeit von Ohrenbeteiligung bei größeren Kollektiven ist erforderlich.

4.4.1 Augenbeteiligung

In 21,9% der Fälle zeigte sich eine Augenbeteiligung im untersuchten Patientenkollektiv, bei 78,9% lag keine Augenbeteiligung. Im Vergleich zeigte sich eine Augenbeteiligung in 23,8% der Fälle (Thompson et al. 1987).

Die Altersverteilung der Patienten mit Augenbeteiligung zeigte sich breit gefächert, sodass der Störfaktor Presbyopie vernachlässigbar erscheint. (vgl. Abbildung 25 und 26)

Es zeigte sich, dass Mutationsträger *COL4A5* in einem höheren Maß (29%) eine Augenbeteiligung aufweisen als Träger der Mutation *COL4A3/4* (10%). Weiter fiel eine deutlich höhere Dialysepflichtigkeit bei Patienten mit Augenbeteiligung auf. (40% vs 7 %) Zusammenfassend zeigt sich im vorhandenen Kollektiv ein milderer Krankheitsverlauf bei Patienten ohne Augenbeteiligung. Des Weiteren ist der Anteil der Augenbeteiligung bei *COL4A5* höher als bei Trägern der Mutation *COL4A3/4*. Dies bestätigt die Daten früherer Arbeiten für eine mildere Verlaufsform bei Patienten ohne Augenbeteiligung.

4.4.2 Korrelation Augen- und Ohrenbeteiligung

Augen- und Ohrenbeteiligung zeigen eine ähnliche Korrelation bezüglich Mutationstyp und Krankheitsverlauf. Generell zeigt sich im vorhandenen Kollektiv jedoch eine höhere Rate an Ohrenbeteiligung gegenüber Augenbeteiligung. Auf Grund der geringen Kollektivgröße hat dies jedoch nur eine deskriptive Aussagekraft und untermauert die Notwendigkeit der HNO- und augenärztlichen Mitbetreuung von Alport-Patienten.

4.5. Mutationstyp vs. Krankheitsverlauf

Dialysepflichtigkeit lag bei 38% der Mutationsträger des *COL4A5*-Gens und bei 13% der Mutationsträger des *COL4A3/4*-Gens im untersuchten Patientenkollektiv vor. Im Vergleich

lag der Anteil der Dialysepflichtigkeit bei Mutationsträgern des *COL4A5*-Gens bei 15,4% und 10,3 % bei vorhandener Mutation des *COL4A3/4*-Gens (Temme et al. 2012a).

Es zeigt sich demnach ein milderer Krankheitsverlauf bei Patienten mit der Mutation des *COL4A3/4*-Gens als bei Patienten, die unter der Mutation des *COL4A5*-Gen leiden. Dies korreliert mit der aktuellen Literatur (Kashtan et al. 1990, Temme et al 2012a).

4.6 Erstes Symptom/Diagnosestellung

Als erstes krankheitsspezifisches Syndrom lag in 46% der Fälle eine Mikrohämaturie, in 27% Prozent der Fälle Makrohämaturie oder Proteinurie vor. Es zeigte sich ein Mittelwert von 4,38 Jahren vom ersten Symptom bis zur Diagnosestellung eines Alport-Syndroms bei einem Intervall von 0 bis 20 Jahren.

Diese Daten verdeutlichen die Unspezifität der ersten Symptome und die daraus resultierenden Schwierigkeiten einer Früherkennung des Alport-Syndroms neben der ohnehin erschwerten Diagnosestellung auf Grund der Seltenheit der Erkrankung. Eine Korrelation zwischen der Dauer der Diagnosestellung bzw. erstem Symptom und Krankheitsverlauf war auf Grund der zu geringen Anzahl der Patienten nicht möglich. Die Annahme, dass eine frühe Diagnosestellung durch die damit verbundene möglichst frühzeitige (präemptive) Therapie zu einem mildereren Krankheitsverlauf bzw. eine Herauszögerung der terminalen Niereninsuffizienz führen kann, kann z.B. auf Grund der Ergebnisse der 2012 von Gross et al. veröffentlichten Arbeit vermutet werden (Gross et al. 2012).

Die Ergebnisse bestärken die Notwendigkeit der besseren Aufklärung der Kinderärzte, um Verdachtsfälle des Alportssyndroms frühzeitig durch Kindernephrologen abzuklären. Die Notwendigkeit einer Nierenbiopsie verliert aktuell durch immer kostengünstigere, sensitivere und häufiger verfügbare humangenetische Untersuchungsmethoden an Bedeutung, sodass ein minimal invasiver Krankheitsnachweis erfolgen kann. Die Mutationsanalyse bietet zudem den Vorteil des Screenings betroffener Familienmitglieder. Im Gegensatz zur Biopsie bietet die Mutationsanalyse eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität, zumal sich bei der Lichtmikroskopie häufig kein alportspezifisches Bild bietet und somit eine aufwändige elektronenmikroskopische Untersuchung erforderlich ist. Das unspezifische lichtmikroskopische Bild des Alport-Syndroms konnte auch in dieser Arbeit gezeigt werden. Es zeigte sich in knapp der Hälfte der Fälle eine fokal segmentale Glomerulussklerose (9

von 19). In knapp einem Drittel der Fälle zeigten sich andere Glomerulonephropathien (6 von 19). Membranöse Glomerulonephropathie (1 von 19) und nicht pathologische Befunde (3 von 19) waren selten. Der hohe technische und personelle Aufwand sowie die Invasivität der Probegewinnung lässt die Nierenbiopsie in Zukunft möglicherweise in den Hintergrund rücken.

Eine möglichst frühe Diagnostik und Therapie ermöglicht den Patienten, entscheidende Phasen des Lebens wie Schule, Ausbildung und Berufsbeginn dialysefrei und so mit erhöhter Lebensqualität zu verbringen.

5. Ausblick

Die Behandlung des Alport-Syndroms mit ACE-Hemmern findet bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen eines Offlabel Use statt. Eine offizielle Zulassung existiert bis heute nicht. In der vorliegenden Untersuchung konnte erstmals prospektiv gezeigt werden, dass unter einer ACE-Hemmer-Therapie eine langsamere Krankheitsprogression erreicht werden kann sowie der Endpunkt des terminalen Nierenversagens verzögert wird. Erstmals konnte dies in der vorliegenden Arbeit anhand der derzeit längsten prospektiven Beobachtungsstudie gezeigt werden. Um valide Aussagen zum Therapie und Krankheitsverlauf des Alport-Syndroms zu treffen sind längere Beobachtungszeiträume und größere Patientenkollektive nötig. (Temme et al. 2012a, Gross et al. 2012).

Bisher existieren Empfehlungen und Expertenmeinungen zur Therapie des Alport-Syndroms (Gross et al. 2012).

Die seit 2012 laufende klinische Phase 3 Studie EARLY PROTECT ALPORT befasst sich vor allem mit der Sicherheit und Effizienz der Therapie des Alport-Syndroms. Ziel sollte es sein, eine klinisch gut belegte Aussage zum günstigsten Therapiebeginn zu erhalten und damit eine terminale Niereninsuffizienz und eine Dialysepflichtigkeit möglichst lange hinauszuzögern.

Verbesserte und vereinfachte genetische Mutationsanalysen sowie Diagnostik per Augenuntersuchung sind Teil der aktuellen Entwicklungen der Diagnostik des Alport-Syndroms. Ziel ist hier die möglichst minimal invasive Diagnosestellung (King et al. 2006, Hertz et al. 2001).

Die aktuelle Therapie des Alport-Syndroms besteht in der alleinigen Krankheitsfrüherkennung und Krankheitsverzögerung durch medikamentöses Eingreifen. In Zukunft könnte auch die kausale Therapie z.B. durch Gentherapie eine Rolle spielen (Heikkilä et al. 2000, Noon und Licht 2013)

In der durchgeführten Arbeit zeigte sich ein mittlere Dauer von 4,38 Jahren (Intervall 0 bis 20 Jahre) von erstem Symptom bis zur endgültigen Diagnosestellung des Alport-Syndroms. Auch hierdurch wird die Wichtigkeit einer Verbesserung der frühzeitigen Diagnosestellung und Therapie deutlich.

6. Zusammenfassung

Das Alport-Syndrom ist auf einem hereditären Defekt des Kollagens Typ IV begründet und zeigt phänotypisch eine Funktionsstörung im Bereich der Niere sowie in Ohr und Auge. Die Erstbeschreibung erfolgte 1927 durch Arthur Cecil Alport (Alport 1927).

Die Prävalenz der Erkrankung beläuft sich auf 1:7500 . Es findet sich in 85% der Fälle ein X-chromosomaler, in 10-15% ein autosomal rezessiver und in bis zu 5% ein autosomal dominanter Erbgang. Betroffen sind die Gene *COL4A3*, *COL4A4* sowie *COL4A5*, die für die betroffenen Proteinketten des Kollagen IV kodieren (Gross et al. 2012).

Als Erstsymptom zeigt sich meist eine unspezifische Mikrohämaturie und in der Folge eine Makrohämaturie bzw. Proteinurie. Während der Progression entsteht eine chronische Nierenfibrose und Niereninsuffizienz.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die prospektive Verlaufsbeobachtung von Alport -Patienten bezüglich der Krankheitsprogression. Ein Hauptaugenmerk lag auf der Betrachtung der unterschiedlichen Therapiegruppen, welche nach Therapiebeginn sowie Krankheitsstadium eingeteilt wurden. Einen weiteren Punkt stellte die Erfassung von phänotypischen Merkmalen dar. Dazu zählen Augen- und Ohrenbeteiligung und deren Korrelation zum betroffenen Gen und Krankheitsverlauf sowie die Erfassung aktueller diagnostischer Standards mittels Erfragung des Zeitintervalls von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung.

In der vorliegenden prospektiven Beobachtungstudie zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,0621$) zwischen den einzelnen ACE-Hemmer-Therapiegruppen zugunsten der frühen Therapie. Es kann somit bestätigt werden, dass eine frühe Intervention mit ACE-Hemmern die Krankheitsprogression deutlicher verzögert als eine spätere Intervention. In der Gruppe der Frühtherapierten (Stadium 0 und 1) fand keine Verschlechterung der Stadien statt.

Bezüglich der phänotypischen Veränderungen konnten die jeweiligen Merkmale erfasst werden. Es zeigte sich in 62,5% der Fälle eine Ohrenbeteiligung sowie in 21,1% eine Augenbeteiligung. Träger der Mutation *COL4A5* sind in einem höheren Maß als *COL4A3/4* betroffen. Patienten mit einer Mutation im *COL4A5*-Gen hatten in 63% der Fälle Ohrbeteiligung sowie in 29% der Fälle Augenbeteiligung. Demgegenüber zeigten Patienten mit einer Mutation im *COL4A3/4*-Gen in 40% eine Ohrbeteiligung sowie in 10% eine Augenbeteiligung. Patienten mit Augen und Ohrbeteiligung waren häufiger dialysepflichtig als Patienten ohne Beteiligung.

Die vorliegende Untersuchung zeigt die Korrelation zwischen phänotypischen Veränderungen der Augen und Ohren mit dem Krankheitsverlauf und dem Zeitpunkt des Dialysebeginns. Eine Ohr- bzw. Augenbeteiligung geht mit einem schwereren Krankheitsverlauf und erhöhter Dialyserate einher.

Die vorliegende Arbeit konnte erstmals in einer prospektiven Untersuchung Hinweise auf einen Therapieerfolg von ACE-Hemmern beim Alport-Syndrom liefern. Weitere größere prospektive Studien könnten dazu führen, dass ACE-Hemmer in der Therapie des Alport-Syndroms zugelassen werden. Die Erfassung von phänotypischen Merkmalen und deren Korrelation zum Krankheitsverlauf untermauert die Notwendigkeit der Mitbetreuung der Alport-Patienten durch HNO- und Augenärzte

Die vorliegenden prospektiv erhobenen Daten können zusammen mit Ergebnissen der EARLY PRO-TECT Alport Studie als Fundament für ein Therapieregime beim Alport-Syndrom, insbesondere zur Therapie der Patienten in sehr frühen Stadien, dienen.

7. Literaturverzeichnis

Alport A C (1927): Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Br Med J 1(3454), 504–506

Alves F R A, de Andrade Q R, Fernando (2008): Clinical data and hearing of individuals with Alport-Syndrome. In: Braz J Otorhinolaryngol 74 (6), 807–814

Beecken W D, Geiger H, Geiger J (Hrsg): Nierenerkrankungen. Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie; Schattauer, Stuttgart

Bob A und Bob K (Hrsg.): Duale Reihe Physiologie. 2., aktualisierte Auflage; Thieme, Stuttgart 2012

Chen L, Xue J, Zhang Y, Wang F, Chen S, Duan J et al. (2014): Analysis of the clinical audiological characteristics in 92 Chinese Alport-Syndrome cases. In: Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 49 (11), 902–907

Cosgrove D, Rodgers K, Meehan D, Miller C, Bovard K, Gilroy A, Gardner H, Kotelianski V, Gotwals P, Amatucci A (2000): Integrin $\alpha 1\beta 1$ and Transforming Growth Factor- $\beta 1$ Play Distinct Roles in Alport Glomerular Pathogenesis and Serve as Dual Targets for Metabolic Therapy. Am J Pathol 157(5), 1649-1659

Franz HE (Hrsg.): Blutreinigungsverfahren. Technik und Klinik; Hämodialyse, CAPD, CCPD, Hämofiltration, Hämodiafiltration, Hämo-perfusion, Plasmapherese, 4. neubearb. und erw. Auflage, Thieme, Stuttgart [u.a.] 1990

Fuhrmann W (1963): The syndrome of hereditary nephropathy with inner ear deafness (Alport-Syndrome). In: Dtsch. Med. Wochenschr. 88, 525–532

Frei U, Schober-Halstenberg H-J (2005/2006): Nierenersatztherapie in Deutschland. QuaSi-Niere Jahresbericht Berlin, http://www.bundesverband-niere.de/files/QuaSi-Niere-Bericht_2005-2006.pdf

Govan J A (1983): Ocular manifestations of Alport's syndrome: a hereditary disorder of basement membranes? In: Br J Ophthalmol. 67 (8), 493–503

Gross O (2012): Alport-Syndrom und Syndrom der dünnen Basalmembran – Update 2012. In: Nephrologe 7 (6), 511–514

Gross O, Netzer KO, Lambrecht R, Seibold S, Weber M (2003): Novel COL4A4 splice defect and in-frame deletion in a large consanguine family as a genetic link between benign familial haematuria and autosomal Alport-Syndrome. Nephrol Dial Transplant 18, 1122-1127

Gross O, Koepke ML, Weber M (2004): Alport-Syndrom und familiäre benigne Hämaturie. Eine Übersicht über hereditäre Erkrankungen des Typ-IV-Kollagens der Gefäßbasalmembran. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 7, 348-356

Gross O, Schulze-Lohoff E, Koepke ML, Beirowski B, Addicks K, Bloch W, Smyth N, Weber M (2004): Antifibrotic, nephroprotective potential of ACE inhibitors vs AT1 antagonist in a murine model of renal fibrosis. Nephrol Dial Transplant 19, 1716-1723

Gross O, Beirowski B, Harvey SJ, McFadden C, Chen D, Tam S, Thorner PS, Smyth N, Addicks K, Bloch W (2004): DDR1-deficient mice show localized subepithelial GBM thickening with focal loss of slit diaphragms and proteinuria. Kidney Int 66, 102-111

Gross O, Weber M: Von der Molekulargenetik des Alport-Syndroms zu Prinzipien der Organprotektion bei chronischen Nierenerkrankungen. In: Medizinische Klinik, Band 12, hrsg. v. Ertl G, Fölsch UR, Köbberling J, Märker-Herrmann E, Schölmerich J, Schultze-Werninghaus G, Trümper L, Weber M, Urban & Vogel, München 2005, 826-831

Gross O, Licht C, Anders H J, Hoppe B, Beck B, Tönshoff B et al. (2011): Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport-Syndrome delays renal failure and improves life expectancy. In: Kidney Int 81 (5), 494–501

Gross O, Friede T, Hilgers R, Görlitz A, Gavénis K, Ahmed R, Dürr U (2012): Safety and Efficacy of the ACE-Inhibitor Ramipril in Alport-Syndrome: The Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Phase III EARLY PRO-TECT Alport Trial in Pediatric Patients. In: ISRN pediatrics 2012, 436-446

Gross O: Kapitel „Syndrom der dünnen Basalmembran, Alport-Syndrom“. In Akademie Niere (Hrsg.): X. Intensivkurs Nieren- und Hochdruckkrankheiten der Akademie Niere, Pabst Science Publishers, Lengerich, Berlin, Bremen. 2015

Heikkilä P, Tryggvason K, Thorner P (2000): Animal Models of Alport-Syndrome. Advancing the Prospects for Effective Human Gene Therapy. In: Exp Nephrol 8 (1), 1–7

Heine H (Hrsg.): Lehrbuch der biologischen Medizin. Grundregulation und extrazelluläre Matrix. 3., vollständig überarb. und erw. Auflage; Hippokrates, Stuttgart 2007

Hertz J M, Juncker I, Persson U, Matthijs G, Schmidtke J, Petersen M B et al. (2001): Detection of mutations in the COL4A5 gene by SSCP in X-linked Alport-Syndrome. In: Hum mutat. 18 (2), 141–148

Kashtan C E, Kleppel M M, Butkowski R J, Michael A F, Fish A J (1990): Alport-Syndrome, basement membranes and collagen. In: Ped nephrolo. (Berlin, Germany) 4 (5), 523–532.

Kashtan CE, Michael AF (1996): Alport-Syndrome. Kidney Int 50, 1445-1463

King K, Flinter Frances A, Green P M (2006): A two-tier approach to mutation detection in the COL4A5 gene for Alport-Syndrome. In: Hum mutat. 27 (10), 1061

<http://www.kidney.org/kidneydisease/aboutckd.cfm>: kidneydesease.

Kuhlmann U, Böhler J, Luft F, Walb D (Hrsg.): Nephrologie. 5., überarbeitete und erweiterte Auflage; Thieme, Stuttgart 2008

Nagel M, Nagorka S, Gross O (2005): Novel COL4A5, COL4A4, and COL4A3 Mutations in Alport-Syndrome. Hum Mutat 26(1), 60

Nemec K, Schubert-Zsilavec M (2003): Rationales Design von Hemmern: Vom Teprotid zum Captopril. In: Pharm unserer Zeit 32(1), 11–16.

Noone, D, Licht, C (2013): An update on the pathomechanisms and future therapies of Alport syndrome. In: *Ped nephrol.* (Berlin, Germany) 28 (7) 1025-1036

Petry G, Kühnel W (1964): Beitrag zur Kenntnis des Baues von Basalmembranen. In: *Z Zellforsch* 64 (4), 533–540

Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F (2013): Expert Guidelines for the Management of Alport-Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy. In: *Clin J Am Soc Nephrol* 24 (3), 364–375.

Spear G S, Slusser R J (1972): Alport's Syndrome: Emphasizing Electron Microscopic Studies of the Glomerulus. In: *Am J Pathol* 69 (2), 213–224.

Temme J, Peters F, Lange K, Pirson Y, Heidet L, Torra R, Grunfeld JP, Weber M, Licht C, Müller GA, Gross O (2012a): Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations. *Kidney Int* 81, 779-783

Temme J, Kramer A, Jager K J, Lange K, Peters F, Müller G A et al. (2012b): Outcomes of male patients with Alport-Syndrome undergoing renal replacement therapy. In: *Clin J Am Soc Nephrol* 7 (12), 1969–1976

Thompson S M, Deady J P, Willshaw H E, White R H (1987): Ocular signs in Alport's syndrome. In: *Eye (London, England)* 1 (Pt 1), 146–153

Timmermans P (1999): Angiotensin II Receptor Antagonists: An Emerging New Class of Cardiovascular Therapeutics. In: *Hypertens Res* 22 (2), S. 147–153

Tryggvason K, Patrakka J (2006): Thin Basement Membrane Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 17, 813–822

Wüthrich R P (Hrsg.): Nierentransplantation. Grundlagen, Vor- und Nachsorge, Langzeitüberwachung. Zweite, überarbeitete und erweiterte Auflage; Springer Berlin Heidelberg, Berlin Heidelberg 1995

<http://www.alport.de/homepage/Alport-%DCbersicht%20Gross%202004.pdf>; Zugriff am 22.5.2017

<http://www.alport.de/register.html>; Zugriff am 22.5.2017

<https://www.fachinfo.de/pdf/013783>; Zugriff am 22.5.2017

<https://www.fachinfo.de/pdf/008459>; Zugriff am 22.5.2017

8. Abbildungsverzeichnis

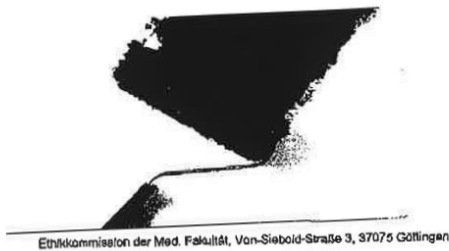
Abbildungen		Seite
Abbildung 1	Stadien der chronischen Niereninsuffizienz	2
Abbildung 2	Aufbau der Basalmembran	2
Abbildung 3	Empfehlungen zur diagnostischen Vorgehensweise	4
Abbildung 4	Zusammenspiel Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	6
Abbildung 5	schematischer operativer Situs nach Nierentransplantation	9
Abbildung 6	Mutationsverteilung der Kohorte	15
Abbildung 7	Verteilung Zentren	16
Abbildung 8	Stadium Alport-Syndrom	17
Abbildung 9	Nierentransplantationen im Kollektiv	17
Abbildung 10	Beginn ACE-Hemmer_therapie	20
Abbildung 11	Nebenwirkung ACE-Hemmer	20
Abbildung 12	Alportstadien unter ACE-Hemmer-Therapie	21
Abbildung 13	Alportstadien ohne ACE-Hemmer-Therapie	22
Abbildung 14	Stadienverteilung mit ACE-Hemmer-Therapie	23
Abbildung 15	Stadienverteilung ohne ACE-Hemmer-Therapie	23
Abbildung 16	Kaplan-Meier-Schätzkurve Dialysefreiheit	24
Abbildung 17	Kaplan-Meier-Schätzkurve Dialysefreiheit der Therapiegruppen	24
Abbildung 18	Anteil Schwerhörigkeit	25
Abbildung 19	Altersverteilung der Patienten mit Ohrenbeteiligung	26
Abbildung 20	Altersverteilung der Patienten ohne Ohrenbeteiligung	26
Abbildung 21	Mutation vs. Ohrbeteiligung	27
Abbildung 22	Ohr vs. Dialyse	28
Abbildung 23	Kaplan-Meier-Schätzkurve Dialysefreiheit bei Ohrbeteiligung	28
Abbildung 24	Anteil Augenbeteiligung	29
Abbildung 25	Altersverteilung der Patienten mit Augenbeteiligung	29
Abbildung 26	Altersverteilung der Patienten ohne Augenbeteiligung	30
Abbildung 27	Mutation vs. Augenbeteiligung	31
Abbildung 28	Auge vs. Dialyse	32
Abbildung 29	Muation vs. Dialyse	33
Abbildung 30	erstes Symptom	34
Tabellen		
Tabelle 1	Krankheitsstadien des Alport-Syndroms	13
Tabelle 2	Übersicht Datensätze	18
Tabelle 3	Alportstadien Schwerhörigkeit	26
Tabelle 4	Alportstadien Augenbeteiligung	30

9. Abkürzungsverzeichnis

ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>
AIRG	Association pour l'information et la Recherche sur les maladies Rénales Génétiques
AT	Angiotensin
CSE	Cholesterinsyntheseenzym
CTGF	<i>Connective tissue growth factor</i>
ERA EDATA ..	European Renal Association European Dialysis Transplantation Association
GFR	glomeruläre Filtrationsrate, glomeruläre Filtrationsrate
HD.....	Hämodialyse
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
MR	Mineralkortikoidrezeptor
PD	Peritonealdialyse
RAAS.....	Renin Angiotensin Aldosteron System
TGF	<i>Tumor growth factor</i>

10. Anhang

10.1 Ethikvotum



Herrn
Prof. Dr. med. Oliver Gross
Abt. Nephrologie und Rheumatologie
Robert-Koch-Straße 40

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN **UMG**

Medizinische Fakultät
Ethikkommission
Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Brockmüller
Referentin
Regierungsrätin Doris Wettschereck
0551 / 39-8644 Telefon
Von-Siebold-Straße 3, 37075 Göttingen
Adresse
0551 / 39-8629 Telefon
0551 / 39-9536 Fax
ethik@med.uni-goettingen.de E-Mail
www.ethikkommission.med.uni-goettingen.de
07.03.2013 br – fr - g8 Datum

vorab per Fax: 8906

Antragsnummer: 10/11/06 (beim Schriftwechsel **bitte stets** angeben)
Studientitel: „European initiative towards delaying renal failure in Alport syndrome“
Antragsteller: Prof. Dr. med. O. Gross, Abt. Nephrologie und Rheumatologie

Folgende Unterlagen wurden zur Bewertung vorgelegt:

- Anschreiben mit Stellungnahmen vom 07.02.2013
- Überarbeitete Information für Kinder und Jugendliche
- Überarbeitete Patienteninformation (mit und ohne Kürzungen)
- Überarbeitete Einverständniserklärung

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Gross, sehr geehrte Damen und Herren,

wir bestätigen den Eingang Ihres Schreibens am 13.02.2013. Nach Ergänzung der vorliegenden Dokumente und Beantwortung der im vorläufigen Votum aufgeführten Fragen bestehen nunmehr keine ethischen und rechtlichen Bedenken gegen die beantragten Änderungen zu oben genannten Forschungsvorhaben. Wie zuvor (2007) geklärt, gehen wir davon aus, daß die Teilnahme an dem Register mit keinerlei Vorgaben bezüglich der Arzneitherapie oder Arznei-Prävention einhergeht.

Die Patientenschriften bedürfen einer Anpassung an die aktuellen Anforderungen. Wir bitten Sie deshalb die Patientenschriften in folgenden Punkten zu überarbeiten und der Kommission vorzulegen:

Informationsschriften:

1. Bitte beginnen Sie mit einer Anrede und einer Einladung zur freiwilligen Studienteilnahme.
2. Bitte informieren Sie die Patienten und Sorgeberechtigten welche Maßnahmen therapiebedingt und welche studienbedingt erfolgen.
3. Bitte machen Sie einheitliche Angabe, wie (pseudonymisiert oder anonymisiert) welche Daten erhoben, wo gespeichert und an wen weitergeben werden.
4. In Ergänzung zu Punkt 3: Die Angaben zur Datenerhebung sind widersprüchlich: Im Anschreiben zum Amendment vom 04.01.2013 geben Sie an, daß pseudonymisierte Daten nach USA versandt werden sollen, während in den Patientenschriften anonymisiert Daten weitergegeben werden.
5. Bitte versichern Sie den Patienten und Sorgeberechtigten, daß er die Teilnahme an der Studie ohne Angaben von Gründen widerrufen kann.
6. Bitte erweitern Sie die Informationsschrift um einen ausführlichen Datenschutzpassus, der die Patienten über die Datenerhebung, pseudonymisierte Datennutzung, Speicherung (Speicherungszeit), Weitergabe und Löschungsmöglichkeit bei Widerruf informiert. Erklären Sie dabei das Wort „pseudonymisiert“ (Pseudonymisierung bedeutet Verschlüsselung von Daten/Proben ohne Namensnennung nur mit Nummern codiert. Die Zuordnung der Daten oder Proben zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden. Die personenbezogenen Daten/Proben werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von den pseudonymisierten Daten aufbewahrt. Eine Entschlüsselung ist nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich. Dritte erhalten keinen Einblick in Originalunterlagen.)

Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Stiftung Öffentliches Rechts Vorstand Prof. Dr. Hoyo K. Kroemer (Forschung & Lehre, Sprecher des Vorstands)
Dr. Martin Siess (Krankenversorgung) Dr. Sebastian Freytag (Wirtschaftsführung & Administration) Sparkasse Göttingen (260 500 0) Kto: 448

S. 01/02

ETHIKKOMMISSION UMG

11/03/2013 07:20 +49-51-399536

Einverständniserklärung:

7. Bitte fügen Sie einen Briefkopf in der Einverständniserklärung ein, mit Kontaktdaten (Anschrift, Telefonnummer) des verantwortlichen Ansprechpartners für die wissenschaftliche Studie.
8. Bitte ergänzen Sie in der Einverständniserklärung, dass der Patient freiwillig an der Studie teilnimmt, über Nutzen und Risiko aufgeklärt wurde und er sein Widerrufsrecht und dessen Folgen kennt. Auch ist die Einwilligung über einen **optisch** hervorgehobenen Datenschutzpassus, der alle relevanten Informationen zusammenfasst, zu ergänzen.
9. Jugendliche sollen bei entsprechender Einsichtsfähigkeit neben den Sorgeberechtigten ebenfalls selbst Ihre Zustimmung zur Studienteilnahme erteilen. Bitte erstellen Sie eine entsprechend angepasste Version der Einverständniserklärung für Jugendliche.
10. Bitte ergänzen Sie ein Unterschriftenfeld für den aufklärenden Arzt.

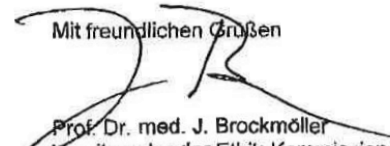
Wir wünschen viel Erfolg bei der Durchführung Ihres Projektes.

Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass die ärztliche und juristische Verantwortung bei den jeweiligen Prüfarzten verbleibt.

Auf die Einhaltung einschlägiger Gesetze und Rechtsvorschriften wird hingewiesen. Die nach Rechtslage notwendigen Unterrichtungen (u. A. Prüfplanänderungen, entsprechende Zwischenfallereignisse, neue Datenlage, Nachmeldung von Prüfzentren, Abschlussbericht) sind den jeweils zuständigen Ethik-Kommissionen unverzüglich vorzulegen.

Die Ethik-Kommission bestätigt, dass sie auf Grundlage nationaler Gesetze, Vorschriften sowie der GCP/ICH-Richtlinie arbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. J. Brockmöller
Vorsitzender der Ethik-Kommission

10.2 Fragebogen

Alportregister Aktualisierung 2013			
Datum Kontakt		Patientennummer	
Name		Telefon/Email	
Geburtsdatum		Geschlecht	
Zentrum		Familienkürzel	
Größe		Gewicht	
Tod		wann/ Alter	
Rauchen _{0/1}		Hypertonie _{0/1}	
1. Symptom		Dauer 1. Symptom bis Diagnose	
<small>† Mikrohämaturie, 2: Makrohämaturie, 3: Proteinurie</small>			
Alter bei 1. Symptom			
Diagnostik			
Biopsie _{0/1}		LM Diagnose	
<small>†FSGS, 2:membranöse GN, 3:mesangioproliferative GN, 4:minimal change GN, 5: andere GN</small>			
Mutation		Vererbung	
Träger _{0/1}		Carrier _{0/1}	
Protein		Crea	
aktuelles Stadium			
<small>0: nur Hämaturie, 1:Mikroalbuminurie 30-300mg/d, 2: Proteinurie >300mg/d, 3: GFR <60ml/min, 4: Dialyse, 5: Tod</small>			
Schwerhörigkeit		Augenveränderung	
<small>0: n.u., 1: p.B., 2: mp.B.</small>		<small>0: n.u., 1: p.B., 2: mp.B.</small>	
Therapie			
ACE _{0/1}		seit wann	
AT1 _{0/1}		seit wann	
CSE _{0/1}		seit wann	
Nebenwirkungen		welche	
Dialyse _{0/1}		seit wann	
Tx _{0/1}		wann	
Tx Abstoßung _{0/1}		TxFunktionsdauer	
Geschwister _{0/1}		Geschwister Therapie (früh/spät)	
Bemerkungen			

Lebenslauf

Geboren wurde ich am 19.03.1988 in Salzkotten als Kind von Dr. med. Klaus Glonke und Magdalena Maria Glonke. Nach Besuch der Grundschule Bad Wünnenberg-Haaren, der Grundschule Kaarst-Vorst und des Gymnasium Korschenbroich erlangte ich die Allgemeine Hochschulreife 2007. Von 2007 bis 2009 absolvierte ich die Ausbildung zum Rettungssanitäter und Rettungsassistenten bei der Berufsfeuerwehr Düsseldorf und beim Institut für Rettungsmedizin Velbert. Die Praktische Ausbildung erfolgte beim Deutschen Roten Kreuz Neuss. Von 2009 bis 2015 studierte ich Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen. Im Rahmen der Famulaturen erfolgten 2012 und 2013 Aufenthalte am Krankenhaus der russischen Wissenschaftsakademie Troisk, Region Moskau im Bereich Anästhesie und Intensivmedizin. Während des chirurgischen Tertials des Praktischen Jahres war ich in der Chirurgischen Klinik des Krankenhauses Duderstadt sowie im Spital Lachen, Schweiz, tätig. Das Tertial der Inneren Medizin absolvierte ich im Spital Lachen sowie im Klinikum Wilhelmshaven. Das dritte Tertial führte ich in der Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin der Universitätsklinik Göttingen durch. Im Dezember 2015 schloss ich das Studium der Humanmedizin erfolgreich ab. Seit Anfang 2016 absolviere ich meine Facharztausbildung in Anästhesiologie an der Universitätsklinik Düsseldorf.

Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. Dr. O. Groß und Frau Dr. Johanna Stock für die tatkräftige Unterstützung und Beratung sowie für die konstruktiven Vorschläge danken. Johannes Künanz danke ich für die gute Zusammenarbeit und gemeinsame Problemlösungen.

Ebenfalls möchte ich dem Team der medizinischen Statistik Göttingen für die tatkräftige Hilfe bei der statistischen Auswertung danken.

Den Alport-Patienten danke ich für die zeitintensive Beantwortung der Fragen und Einreichung der erforderlichen Unterlagen.