

Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)

Pathogenese, Klinik und neue Therapieansätze

Andreas L. Serra, Rudolf P. Wüthrich

Klinik für Nephrologie, Universitätsspital Zürich

Quintessenz

- Etwa 10 000 Patienten sind in der Schweiz von der autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) betroffen.
- Das bereits *in utero* einsetzende progressive Wachstum von unzähligen Zysten in beiden Nieren vergrössert die Niere und verdrängt sukzessive das normale Nierengewebe.
- Die Diagnose kann meist einfach mittels Ultraschalluntersuchung der Nieren gestellt werden.
- Eine arterielle Hypertonie begleitet die ADPKD sehr häufig und sollte mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-Rezeptorblockern behandelt werden.
- Extrarenale Manifestationen beinhalten ausgeprägte Leberzysten, beidseitige Leistenhernien, Dickdarmdivertikulose sowie diverse kardiovaskuläre Abnormitäten; gefürchtet sind Hirnbasisaneurysmen.

Einleitung

Die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (Englisch: autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) ist die häufigste monogenetische potentiell letale Erkrankung des Menschen. Die Erkrankung ist charakterisiert durch die progressive Entwicklung von unzähligen Zysten in beiden Nieren, welche das normale Nierengewebe sukzessive verdrängen und letztlich ersetzen. Dies führt über Jahrzehnte zu einem progressiven Funktionsverlust, welcher mit Dialyse oder Nierentransplantation therapiert werden muss. Die Diagnose kann im Kontext einer positiven Familienanamnese meist sehr einfach mittels Ultraschalluntersuchung der Nieren gestellt werden. Therapeutisch standen bisher die Blutdruckkontrolle und die Behandlung der Komplikationen (Zysteninfekte, Zystenblutungen) im Vordergrund. Patienten mit ADPKD dürfen aber in neuerer Zeit auf einige vielversprechende medikamentöse Therapieansätze hoffen.



Andreas L. Serra

Erbgang und Epidemiologie

In der Schweiz sind circa 10 000 Patienten von ADPKD betroffen, weltweit sind es etwa 10 Millionen Menschen. Bei der ADPKD unterscheidet man zwei Formen, welche durch Mutationen im Gen *PKD1* (lokalisiert auf Chromosom 16p13.3) und *PKD2* (Chromosom 4q21) verursacht sind (Tab. 1 ↻). In einigen Fällen kann trotz

gründlicher genetischer Analyse keine krankheitsverursachende Mutation in den Genen *PKD1* und *PKD2* gefunden werden, was darauf hinweist, dass weitere Gene in der Pathogenese von ADPKD involviert sein könnten. Die Krankheit wird autosomal dominant vererbt und befallt Frauen und Männer in gleichem Mass. Durch die autosomal dominante Vererbung bedingt, sind Familien in jeder Generation betroffen. Neumutationen in den Genen *PKD1* oder *PKD2* kommen in 15 bis 25% der Fälle vor.

Pathogenese

Polycystin-1 ist ein grosses und komplexes Membranprotein, welches luminal im Primärzilium von Nierenepithelzellen exprimiert wird und dort den Fluss des Primärharns misst. Polycystin-2 ist ebenfalls ein ziliäres Membranprotein, welches bei Aktivierung extrazelluläres Kalzium in tubuläre Zellen transportiert. Polycystin-1 und Polycystin-2 sind intrazellulär durch Proteindomänen verbunden und bilden den Polycystinkomplex. Verschiedene intrazelluläre Signalübertragungskaskaden und Mediatoren werden durch den Polycystinkomplex kontrolliert. Mutationen im *PKD1*- und im *PKD2*-Gen bewirken, dass pathogenetische Prozesse der Zystenbildung in Gang gesetzt werden, unter anderem eine vermehrte Proliferation und verminderte Apoptose von tubulären Epithelzellen, verstärkte Bildung von Zystenflüssigkeit und Matrixproteinen und Umbau der tubulären Basalmembran durch Matrixmetalloproteinasen. Die Zystenbildung beginnt bereits *in utero* und setzt sich progressiv fort, so dass die Zahl sowie die Grösse der Zysten bis ins mittlere Erwachsenenalter stetig zunehmen.

Klinisches Krankheitsbild

Renale Manifestationen der ADPKD

Der klinische Verlauf ist abhängig von der Genetik der Erkrankung. Bei der Typ-1-Erkrankung (Mutationen im *PKD1*-Gen) beträgt das mediane Alter bei Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz 54 Jahre. Beim Typ 2 (*PKD2*-Mutationen) beträgt dieses Alter 74 Jahre, weshalb ein Nierenersatzverfahren erheblich später notwendig wird oder gar nicht eingesetzt werden muss. Bei gleichem Typ der ADPKD gibt es zusätzlich grosse intrafamiliäre und interfamiliäre Schwankungen bezüglich des Lebensalters bei Dialysebeginn, was auf den Einfluss von Umweltfaktoren und modifizierenden

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Tabelle 1. Genetik der ADPKD.

Gen (Lokus)	Genprodukt	Häufigkeit der pathogenen Mutation	Mittleres Alter bis zur terminalen Niereninsuffizienz (Jahre)
PKD1 (16p13.3)	Polycystin-1	85%	54
PKD2 (4q21)	Polycystin-2	15%	74

Tabelle 2. Extrarenale Manifestationen der autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung.**Zystische Manifestationen**

Extrarenale Zysten	Leberzysten, Pankreaszysten, Milzzysten, Arachnoidalzysten
--------------------	--

Nichtzystische Manifestationen

Kardiovaskulär	Arterielle Hypertonie
	Linksventrikuläre Hypertrophie
	Intrakranielle Gefässaneurysmen
	Extrakranielle Aneurysmen (Aorta, Koronarien, Nieren- und Milzarterien)
	Herzklappen (Mitralklappenprolaps, leichte Aorteninsuffizienz)
	Dolichoektasie (Aorta)
Lunge	Dissektion (Koronarien)
	Bronchiektasien
Abdomen	Leistenhernien, Kolondivertikulose, Divertikulitis

Genen auf den Krankheitsverlauf hinweist. Auch besteht ein Geschlechtsdimorphismus, da Männer im Vergleich zu Frauen mit einer *PKD2*-Mutation früher sterben oder eine terminale Niereninsuffizienz erreichen (68 vs. 71 Jahre). Charakteristisch für beide ADPKD-Typen ist die lange oligo- oder asymptotische Phase. Die *PKD1*-Erkrankung manifestiert sich klinisch ab dem 3. bis 4. Lebensjahrzehnt mit Abdominal- und Flankenschmerzen sowie Zystenblutungen, welche sich in einer Mikro- oder gar Makrohämaturie äussern können. Zysteninfekte manifestieren sich typischerweise mit Schmerzen, Fieber und erhöhten Entzündungswerten. Bei 50% der jüngeren Patienten (20–35 Jahre) wird bereits eine behandlungs-

**Abbildung 1**

Zystennieren, welche während einer Nierentransplantation entfernt wurden. Längsdurchmesser der Nieren ca. 30 cm. Gewicht beider Nieren ca. 3 kg.

bedürftige Hypertonie festgestellt. Die Niereninsuffizienz manifestiert sich erst in einem späteren Stadium, verläuft dann aber rasch progredient. Nicht selten wird ein Patient innert weniger Jahre dialysepflichtig, obwohl der Ausgangswert des Kreatinins noch in einem relativ normalen Bereich lag. Das lebenslange Zystenwachstum mit der begleitenden parenchymalen Entzündung und Fibrose zerstört kontinuierlich die funktionelle Nierenreserve. Nach deren Erschöpfung fällt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) innert weniger Jahre rasch ab. Etwa 7–10% aller Dialysepatienten haben als Ursache für ihr chronisches Nierenversagen eine ADPKD. Abbildung 1 zeigt die eindrücklich vergrösserten polyzystischen Nieren, welche bei einem ADPKD-Patienten im Rahmen einer Lebendnierentransplantation entfernt wurden.

Extrarenale Manifestationen der ADPKD*Extrarenale zystische Manifestationen*

Neben der Niere sind weitere Organe in unterschiedlichem Ausmass durch zystische Manifestationen der ADPKD betroffen. Sie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Zysten können in Pankreas, Milz, Arachnoidea und weitaus am häufigsten in der Leber auftreten. Letztere entstehen durch exzessive Proliferation und Dilatation der Gallengangkanälchen. Das Leberzystenwachstum wird durch Östrogene stimuliert, weshalb die Zysten bei Frauen oft viel ausgeprägter sind. Meist sind die Leberzysten asymptomatisch, sie können jedoch mit der Zeit durch das grosse Volumen zu abdominalen Platzproblemen führen. Zysten in den anderen Organen als Nieren und Leber sind meist ohne Krankheitsrelevanz. Ovarialzysten kommen bei ADPKD-Patientinnen nicht gehäuft vor.

Extrarenale nichtzystische Manifestationen*Kardiovaskuläre Komplikationen*

Die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bei Patienten mit ADPKD hoch. Insbesondere die arterielle Hypertonie und deren Komplikationen betreffen die Mehrheit der Patienten, meist noch bevor eine Reduktion der GFR nachweisbar ist. So haben bereits 50–60% der Patienten mit noch normaler GFR eine Hypertonie im Alter von 30 bis 35 Jahren und werden damit etwa 10 Jahre früher manifest als Patienten mit einer essentiellen Hypertonie. Es besteht die Hypothese, dass das Zystenwachstum zu lokaler Ischämie führt mit anschliessender lokaler Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Die Folge sind eine linksventrikuläre Hypertrophie und eine biventrikuläre diastolische Dysfunktion mit negativer Auswirkung auf das Nieren- und Gesamtüberleben.

Häufig sind auch Herzklappenanomalien bei ADPKD. Vor allem ein Mitralklappenprolaps kann in bis zu 25% der Patienten vorliegen. Auch eine leichte Aorteninsuffizienz kann entstehen mit Dilatation der Aortenwurzel. Ein Mitralklappen- oder Aortenklappenersatz ist nur sehr selten nötig.

Die gefürchtetste vaskuläre Manifestation der ADPKD ist die Ausbildung von intrakraniellen Aneurysmata.

Diese finden sich nur bei ca. 6% der Patienten mit negativer Familienanamnese für Aneurysmata, sie treten jedoch bei 16% der Patienten mit positiver Familienanamnese auf. Die Rupturgefahr dieser Aneurysmata ist von verschiedenen Faktoren abhängig, einschliesslich Grösse, Blutdruckkontrolle und Alter des Patienten. Andere vaskuläre Komplikationen wie die Dolichoektasie der Aorta oder die Dissektion von Koronargefässen wurden beschrieben, sind jedoch sehr selten.

Abdominale Komplikationen

Zu den abdominalen extrarenalen Manifestationen zählen Leistenhernien. Diese treten oft beidseits auf und werden in der Regel operativ angegangen. Die Kolondivertikulose ist vor allem bei ADPKD-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ein Problem und kann mit Divertikulitisschüben manifest werden.

Diagnostik

Beim Vorliegen einer typischen Familienanamnese von Zystennieren wird die Diagnose ADPKD in den meisten Fällen durch den sonographischen Nachweis von Nierenzysten gestellt. Diese Kriterien wurden kürzlich überarbeitet, um die Testsensitivität für jüngere Patienten mit ADPKD Typ 2 zu erhöhen. Sie sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Bei bekannter positiver Familienanamnese haben diese sonographischen Kriterien einen positiven Prädiktivwert von nahezu 100% bei einem negativen Prädiktivwert zwischen 97 und 100% (je nach Alterskategorie und ADPKD-Typ). Bei Patienten, welche älter als 40 Jahre sind und weniger als zwei Zysten aufweisen, kann eine ADPKD praktisch ausgeschlossen werden (negativer Prädiktivwert gleich 100%), auch wenn

die Familienanamnese für ADPKD positiv ist. In ausgewählten Fällen kann es sinnvoll sein, die Diagnose mittels Nachweis von krankheitsrelevanten Mutationen in den Genen *PKD1* oder *PKD2* zu bestätigen. Auf Grund der Grösse und Komplexität der Gene ist der Nachweis anspruchsvoll, gelingt aber in ca. 80% der Fälle. Die beiden molekulargenetischen Labors Dr. M. Nagel (www.moldiag.de) in Deutschland und Athena Diagnostics (www.athenadiagnostics.com) in den USA bieten eine solche Sequenzanalyse für beide Gene an.

Monitoring der Krankheitsprogression

Da die Nierenfunktion bei ADPKD trotz beträchtlichem Zystenwachstum durch Kompensationsmechanismen über lange Zeit erhalten bleibt, ist die GFR in frühen Stadien ein ungeeigneter Marker der Krankheitsprogression. Abbildung 2 zeigt das abdominale MRI eines 35-jährigen ADPKD-Patienten, welcher trotz stark vergrösserten zystischen Nieren eine normale Nierenfunktion aufweist. Diese bildgebende Untersuchung ermöglicht die Messung des Nieren- und Zystenvolumens. Untersuchungen des «Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease» (CRISP) wie auch unsere eigenen Untersuchungen an einer Kohorte von Schweizer ADPKD-Patienten konnten kürzlich belegen, dass mittels serieller MRI-Nieren volumetrie die Grössenveränderung der Niere präzise gemessen werden kann. Da die Nieren volumenzunahme allein durch das Zystenwachstum verursacht wird und prädiktiv für den Nierenfunktionsverlust ist, dient das so gemessene Nierenwachstum als Surrogatmarker für die Krankheitsprogression. Die Untersuchung ist aufwendig und technisch anspruchsvoll und wird deshalb vorderhand nur in klinischen Studien eingesetzt.

Therapie

Bislang konnte die ADPKD nicht kausal therapiert werden. Es gibt noch kein klinisch erprobtes therapeutisches Verfahren zur Hemmung des progressiven Zystenwachstums. Die Therapie beschränkt sich deshalb im Wesentlichen auf das optimale Management der Hypertonie und die Behandlung von ADPKD-spezifischen Komplikationen wie Flankenschmerzen, Zystenblutungen und -infektionen.

Behandlung der Hypertonie bei ADPKD

Patienten mit ADPKD sprechen gut auf ACE-Hemmer an. Welches Blutdruckziel angestrebt werden soll und ob und in welchem Ausmass damit ein Fortschreiten der Nierenerkrankung reduziert werden kann, ist Gegenstand laufender Studien. Bei Patienten mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie oder Albuminurie ist ein Blutdruckziel von 120/80 mm Hg anzustreben. Möglicherweise profitieren aber alle hypertensiven ADPKD-Patienten von einer Blutdruckeinstellung in diesem Zielbereich, zumindest aus kardialer Sicht. Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter muss bedacht werden, dass bei Schwangerschaft ACE-Hemmer und

Tabelle 3. Sonographische Kriterien zur Diagnose der ADPKD bei Patienten mit positiver Familienanamnese (nach Pei et al.).

Patientenalter	Sonographischer Befund
<40 Jahre	Mindestens 3 Zysten (uni- oder bilateral)
40 bis 60 Jahre	Mindestens 2 Zysten in jeder Niere
>60 Jahre	Mindestens 4 Zysten in jeder Niere

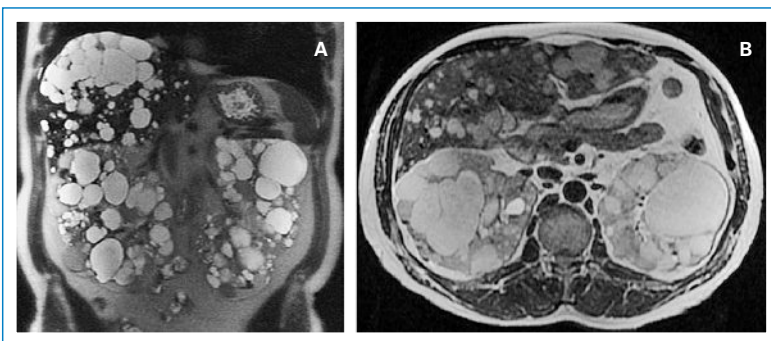


Abbildung 2

Abdominale Magnetresonanztomographie bei einem Patienten mit ADPKD und normaler Nierenfunktion.

A Koronales Bild.

B Transversales Bild. Prominente Zystenbildung in beiden Nieren und der Leber.

Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) kontraindiziert sind. Bei Patienten mit bereits stark eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Therapie mit ACE-Hemmern oder ARB zu einer akuten, meist reversiblen Abnahme der glomerulären Filtrationsrate führen. Die Gründe sind nicht klar, aber möglicherweise interferiert die Therapie mit den renalen Autoregulationsmechanismen, wie sie auch bei der bilateralen Nierenarterienstenose vorhanden sind. Da im Tierversuch Verapamil die Krankheitsprogression verstärkt, sollten Kalziumantagonisten nicht eingesetzt werden. Daneben sollten die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren einschliesslich Nikotinkonsum therapeutisch angegangen werden, da die Inzidenz für Atherosklerose bei ADPKD-Patienten unabhängig vom Blutdruck hoch ist.

Flankenschmerzen

Die wichtigste Differentialdiagnose von Flankenschmerzen bei ADPKD-Patienten beinhaltet Zystenblutungen und Zysteninfekte. Blutungen in Zysten kommen sehr häufig vor und erfolgen oft schmerzlos, können aber auch von heftigen, abrupt einsetzenden Schmerzen begleitet sein. Sofern die Zyste Anschluss an die ableitenden Harnwege hat, was die Ausnahme ist, kann auch eine Makrohämaturie entstehen. Eine symptomatische Schmerztherapie genügt in diesen Fällen meistens, und die Makrohämaturie sistiert in der Regel spontan. Selten kann eine Harnabflussstörung durch Koagelbildung entstehen, welche dann aber urologisch und mittels Spülkatheter behandelt werden muss.

Etwa die Hälfte aller Patienten mit ADPKD erlebt mindestens einmal im Leben eine bakterielle Niereninfektion. In den meisten Fällen handelt es sich um gramnegative Bakterien, welche eine Pyelonephritis und/oder einen Zysteninfekt verursachen. Die Bildgebung mittels CT oder MRI hilft nicht zur Unterscheidung zwischen Zysteninfekt und Pyelonephritis, weshalb zur Therapie meist ein Antibiotikum gewählt wird, welches beides therapiert und gut in die Zysten diffundiert. Diese Bedingungen erfüllen die gut fettlöslichen Antibiotika wie Fluorochinolone und Trimethoprim-Sulfamethoxazol. Die Dauer der Antibiotikatherapie sollte mindestens vier Wochen betragen. Mittels der 18F-FDG-PET/CT-

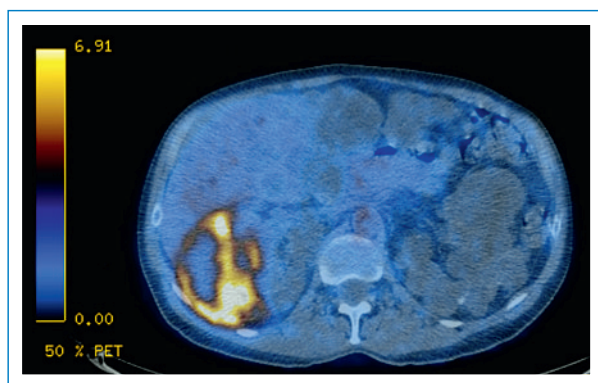


Abbildung 3

PET/CT-Untersuchung mit 18F-FDG bei Zysteninfekt. Infizierte Nierenzyste bzw. Abszess dorsolateral der polyzystisch veränderten Eigenniere rechts, bis an das Zwerchfell reichend mit pathologischer 18F-FDG-Anreicherung.

Untersuchung ist es möglich, einen Abszess in der Zystenniere nachzuweisen. Abbildung 3 zeigt einen solchen eindrücklichen Befund.

Intrakranielle Aneurysmata

Ein generelles Screening für das Vorliegen von Aneurysmata mittels MRI wird bei asymptomatischen Patienten nicht empfohlen, weil dadurch oft nur kleine Aneurysmata mit niedrigem Rupturrisiko gefunden werden. Gründe für die spezifische Suche nach Aneurysmata beinhalten eine positive Familienanamnese für Aneurysmata oder Subarachnoidalblutung, eine frühere Aneurysmatablutung, vor grossen Operationen, Hochrisikoberufe (Piloten), und Patientenangst trotz adäquater Information. Kleine intrakranielle Aneurysmata (i.e. <7 mm) können in der Regel konservativ behandelt werden (optimale Blutdruckeinstellung, Behandlung der Hyperlipidämie, Nikotinabstinenz). Bei grösseren oder bei wachsenden Aneurysmata wird ein operatives *clipping* oder ein endovaskuläres *coiling* empfohlen.

Nierenersatzbehandlung

Bei Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz werden die meisten ADPKD-Patienten mit Hämodialyse behandelt. Die Peritonealdialyse ist möglich, bietet aber manchmal Probleme auf Grund des grossen Volumens der Zystennieren und der Gefahr von Peritonitiden bei rezidivierenden Zysteninfekten. ADPKD-Patienten sind in der Regel sehr gute Kandidaten für eine Nierentransplantation und werden vielfach auch präemptiv, d.h. vor Einleiten der Dialysepflicht, transplantiert.

Therapieoptionen in klinischer Prüfung

Da die Krankheit langsam über Jahre bis Jahrzehnte voranschreitet, besteht ein Zeitfenster für eine therapeutische Intervention, bevor es zu einem irreversiblen Verlust der Nierenfunktion kommt. Trotz dieser guten Voraussetzungen fehlten bis vor wenigen Jahren präklinische Daten, welche erlaubt hätten, potentiell therapeutische Substanzen in klinischen Studien für ADPKD-Patienten zu prüfen. Erst kürzlich wurden – basierend auf den vielversprechenden tierexperimentellen Daten – medikamentöse Therapien im Rahmen von grossen internationalen Studien untersucht.

- Wegen der Vasopressin-vermittelten Erhöhung von cAMP in Zystennieren sind die selektiven V₂-Rezeptorantagonisten (z.B. Tolvaptan) sehr gute Kandidaten. In Tiermodellen hemmen sie die Zystogenese sehr effektiv. Phase-II-Studien wurden bereits komplettiert, und Phase-III/IV-Studien sind zurzeit im Gang.
- Vor kurzem wurde beobachtet, dass Polycystin-1 intrazellulär mit Tuberin interagiert. Defekte im Polycystin-1-Protein führen dazu, dass das «mammalian target of rapamycin» (mTOR) überaktiviert ist bei ADPKD. Studien in verschiedenen Tiermodellen haben gezeigt, dass die mTOR-Inhibitoren Rapamycin (Sirolimus) und Everolimus sehr effektiv das Zystenwachstum hemmen und die Progression des Nierenversagens aufhalten können. Zurzeit läuft am Uni-

Tabelle 4. Medikamentöse Therapien zur Verminderung der Krankheitsprogression bei ADPKD-Patienten, welche zurzeit in klinischen Studien getestet werden.

Intervention	Studiendauer (Monate)	Anzahl Patienten	Land	Studienende (Jahr)
Tolvaptan	36	1500	J, USA, EU	2011
Sirolimus	18	100	CH	2010
Everolimus	24	400	D, F, A	2010
Somatostatin	36	66	I	2010
Pravastatin	36	100	USA	2011
ACE-I, ARB	48	1018	USA	2013
Triptolid	24	150	China	2011

AEC-I: ACE-Hemmer, ARB: Angiotensin-Rezeptor-Blocker.

versitätsspital Zürich eine klinische Studie, die sogenannte «SUISSE ADPKD Study», welche die Wirksamkeit von Sirolimus auf die Krankheitsprogression untersucht. Weitere Studien zur Wirksamkeit der mTOR-Inhibitoren laufen in Deutschland, Italien und in den USA. Erste Resultate dürften im Jahr 2010 zu erwarten sein.

- In weiteren Studien wird gegenwärtig der Einfluss einer Therapie mit Somatostatin, einer Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern und ARB und einer Therapie mit einem Statin auf die Krankheitsprogression untersucht.

Tabelle 4  gibt eine Übersicht über die wichtigsten klinischen Studien, welche Medikamente zur Hemmung der Krankheitsprogression bei ADPKD-Patienten testen.

Zusammenfassung und Perspektiven

Bei der ADPKD handelt es sich um eine monogenetische Erkrankung, welche viele Patienten in der Schweiz be-

trifft. Der klinische Verlauf ist abhängig von der Genetik der Erkrankung. Patienten mit ADPKD Typ 1 (Mutationen im Gen *PKD1*) erreichen im Vergleich zu Patienten mit ADPKD Typ 2 (Mutationen im Gen *PKD2*) früher eine terminale Niereninsuffizienz. Charakteristisch für ADPKD ist der jahrzehntelange asymptotische Krankheitsverlauf. Bisherige Therapien beschränkten sich auf die Behandlung von Krankheitskomplikationen wie die arteriellen Hypertonie, Zystenblutungen und Zysteninfekte. Basierend auf vielversprechenden tierexperimentellen Daten, wird aktuell die Wirksamkeit von mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus), V₂-Rezeptorantagonisten (Tolvaptan) und Somatostatin zur Hemmung der Krankheitsprogression in klinischen Studien geprüft.

Verdankung

Wir danken Herrn Dr. Beat Gürtler, Facharzt FMH für Innere Medizin sowie Nephrologie in Zürich, für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Andreas L. Serra
Klinik für Nephrologie
Universitätsspital
CH-8091 Zürich
andreas.serra@usz.ch

Empfohlene Literatur

- Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369(9569):1287–301.
- Pei Y, Obaji J, Dupuis A, Paterson AD, Magistroni R, Dicks E, et al. Unified Criteria for Ultrasonographic Diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):205–12.
- Chapman AB. Improving clinical trial design for inquiries into the mechanisms of cyst growth in ADPKD. *Kidney Int*. 2009;75(2):139–41.