

Friedhelm Hildebrandt¹
 Manfred Weber²
 Matthias Brandis¹

Molekulare Genetik von Nierenerkrankungen

Molekularbiologische Techniken haben in den vergangenen Jahren zur Aufklärung der molekularen Pathogenese einer Reihe genetisch bedingter primärer Nierenerkrankungen und syndromatischer Krankheitsbilder mit Nierenbeteiligung geführt. Zwei unterschiedliche Wege wurden zur chromosomalen Kartierung beziehungsweise Identifizierung dieser Gene beschritten:

Der Weg der sogenannten Funktionsklonierung zur Isolierung eines Gens kann gewählt werden, wenn Vorstellungen darüber existieren, welches pathologisch veränderte Protein für eine Erkrankung verantwortlich ist. Bei dieser Vorgehensweise wird, ausgehend von der teilweise oder vollständig bekannten Aminosäuresequenz des Proteins, unter Verwendung des genetischen Codes eine partielle cDNA konstruiert, die ihrerseits genutzt wird, um die gesamte für dieses Protein kodierende cDNA zu isolieren. Durch Sequenzierung dieser cDNA kann anschließend deduktiv mit Hilfe des genetischen Codes die gesamte Aminosäuresequenz des Proteins abgeleitet werden.

Der Weg der sogenannten Positionsklonierung (9) muß beschritten werden, wenn unklar ist, welches Protein an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt ist. Hierbei wird das die Erkrankung verursachende Gen zunächst in einer chromosomalen Region kartiert. Im weiteren versucht man, durch Isolierung von DNA-Fragmenten aus dieser Region (physikalische Kartierung) zum Nachweis von relevanten Mutationen zu gelangen.

In dieser Übersicht werden erbliche Nierenerkrankungen vorgestellt, bei denen die direkte Isolierung und Identifizierung eines Krankheitsgens gelang (*Tabelle 1*), und solche, bei denen bisher nur eine chromosomale Genkartierung erfolgte (*Tabelle 2*). Durch dieses Wissen ist es möglich, mit Hilfe molekulargenetischer Methoden diagnostische Aussagen über betroffene Patienten oder Genträger

Die **polyzystische Nierendegeneration vom Erwachsenentyp stellt mit einem Erkrankten in 1 000 Lebendgeburten die häufigste autosomal erbliche Erkrankung in Europa und Nordamerika dar. In jüngster Zeit konnte das verantwortliche Gen nicht nur für diese Erkrankung, sondern auch für die tuberöse Sklerose, den nephrogenen Diabetes insipidus, die Zystinurie und für eine Vielzahl weiterer genetisch bedingter renaler Erkrankungen identifiziert werden. Es ergibt sich aus dieser Entwicklung erstmals die Möglichkeit, die komplexe Pathogenese dieser Erkrankungen aufzuschlüsseln. Um das Studium weiterer renaler genetischer Erkrankungen zu fördern, wurde eine neue, über das Internet zugängliche Datenbank, „Kidbase“, eingerichtet.**

zu erhalten. *Tabelle 1* faßt die Erkrankungen zusammen, bei denen das verantwortliche Gen identifiziert und charakterisiert wurde, so daß bei weiterer Optimierung der Analysetechniken zukünftig eine direkte Gendiagnostik möglich werden dürfte.

Alport-Syndrom

Das Alport-Syndrom ist ein genetisch bedingtes Krankheitsbild, welches durch eine progrediente Niereninsuffizienz mit Innenohrschwerhörigkeit charakterisiert ist. Histologisch finden sich in der Elektronenmikroskopie typische Veränderungen

gen der glomerulären Basalmembran (GBM) mit Verlust der charakteristischen trilaminären Struktur, Verdickungen sowie Aufsplitterungen und Lamellierungen, so daß eine netz- bis korbgeflechtartige Struktur imponiert. Augenveränderungen wie ein Lenticonus anterior oder fleckige Pigmentierungen der Retina finden sich darüber hinaus bei 15 Prozent der Patienten. Das Krankheitsbild weist insofern eine phänotypische Variabilität auf, als die Innenohrschwerhörigkeit lediglich bei 50 Prozent der Patienten auftritt. Auch findet sich eine deutliche Altersvariabilität bis zur Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz. Bei etwa 80 bis 85 Prozent der Familien folgt das Krankheitsbild einem X-chromosomal-dominanten Erbgang, die verbliebenen Fälle folgen einem autosomal-dominanten oder autosomal-rezessiven Erbgang. Der Anteil der Neumutationen wird auf etwa 15 Prozent der Fälle, die Prävalenz auf 1 : 5000 geschätzt. Bei dem verantwortlichen Gen für die X-chromosomale Form der Erkrankung handelt es sich um das COL4A5 Gen, welches für die $\alpha 5(IV)$ -Kette des Typ-IV-Kollagens kodiert. Das Gen wurde zytogenetisch auf dem langen Arm des X-Chromosoms Xq22 lokalisiert (17). Mehr als 80 verschiedene Mutationen wurden bei Analyse von etwa 300 Alport-Familien zwischenzeitlich beschrieben (18, 34, 35, 57). Mutationen in den COL4A3- und COL4A4-Genen, die für die $\alpha 3(IV)$ - oder $\alpha 4(IV)$ -Kette des Typ-IV-Kollagens kodieren und die in direkter Nachbarschaft auf Chromosom 2 (2q35–36) liegen (33), wurden vor kurzem als Ursache einer autosomal-rezessiven Form des Alport-Syndroms beschrieben (32).

Alport-Syndrom mit diffuser Leiomyomatose

In seltenen Fällen tritt das Alport-Syndrom in Kombination mit einer ösophagealen Leiomyomatose

¹ Universitäts-Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. med. M. Brandis), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

² Medizinische Klinik IV mit Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. med. B. Sterzel), Universität Erlangen-Nürnberg

auf (AS/DL-Syndrom). Kürzlich konnte nachgewiesen werden, daß Deletionen am 5'-Ende des COL4A5-Gens, die sich in die ersten Exons des benachbart liegenden COL4A6-Gens ausdehnen, regelmäßig bei diesen Patienten nachzuweisen sind (1, 58). Vermutet wird, daß die Mutationen im COL4A6-Gen, die zu einem veränderten oder fehlenden $\alpha 6(IV)$ -Protein und somit zu einer verändert zusammengesetzten extrazellulären Matrix führen, durch den Wegfall matrixvermittelter inhibitorischer Wachstumssignale eine kausale Rolle bei der Entstehung der Leiomyomatose spielen können.

Zystinurie

Die autosomal-rezessive Zystinurie war eine der ersten von Garrod 1908 als „inborn errors of metabolism“ beschriebenen Erkrankungen. Sie tritt in Europa einmal pro 2 000 Geburten auf. Durch einen Defekt des renalen Zystintransportes kommt es zur Zystinurie und Bildung von Zystinsteinen, welche für 6 bis 8 Prozent aller Harnkonkremente bei Kindern verantwortlich sind. Kürzlich konnten Pras et al. (40) durch Kopplungsanalyse und Calonge et al. (8) durch den Nachweis spezifischer Mutationen zeigen, daß Mutationen in dem Gen eines Membrantransporters für dibasische Aminosäuren (4, 48, 53) sehr wahrscheinlich für die meisten Fälle mit Zystinurie verantwortlich sind.

Gitelman-Syndrom

Kürzlich konnten Mutationen im Gen für den Thiazid-sensitiven NaCl-Kotransporter als Ursache für das Gitelman-Syndrom, eine Variante des Bartter-Syndroms, identifiziert werden (46).

Nephrogener Diabetes insipidus

Der nephrogene Diabetes insipidus (5, 23) ist durch fehlende Ansprechbarkeit des distalen Nephrons gegenüber Arginin-Vasopressin gekennzeichnet. Durch den Verlust der

renalen Konzentrierungsfähigkeit kommt es zu schwer verlaufenden Episoden mit Exsikkose und Hypernatriämie. Die kindlichen Patienten leiden an einer exzessiven Polyurie und Polydipsie sowie an einer Wachstumsretardierung. Eine Genlokalisierung für den X-chromosomal-rezessiven nephrogenen Diabetes insipidus (NDI) auf Xq28 gelang durch Kopplungsanalyse (22). Schließlich konnte durch den Nachweis spezifischer Mutationen das Gen für den Vasopressin-Typ 2-Rezeptor als Gen für NDI identifiziert werden (43, 52). Für die autosomal-rezessive Form des Diabetes insipidus konnten kürzlich Defekte im Wassertransportkanal „Aquaporin 2“ des renalen Sammelrohrs verantwortlich gemacht werden (10).

Nephrolithiasis

Monogene Ursachen der Nephrolithiasis konnten bei der primären Hyperoxalurie Typ 1 (29, 46) identifiziert werden, dem Adenin-Phosphoribosyltransferase-Mangel (19), welcher zu einer Bildung von 2,8-Dihydroxyadenin enthaltenden Harnkonkrementen führt, und bei der Osteopetrose mit renal-tubulärer Azidose (Tabelle 1). Ein Genort für X-chromosomal gebundene Nephrolithiasis wurde auf Xp11.22 kartiert (44) (Tabelle 2).

Polyzystische autosomal-dominante Nierendegeneration

Die Erwachsenenform einer polyzystischen Nierendegeneration (ADPKD) ist eine der häufigsten autosomal-dominant erblichen Erkrankungen. Etwa 10 bis 15 Prozent der Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz leiden an einer ADPKD als Grundkrankheit. Die lebenslange Prävalenz in der Bevölkerung liegt bei etwa 1 : 1 000. Das Auftreten des terminalen Nierenversagens weist einen Altersgipfel zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf. Reeders et al. haben bereits 1985 einen Genort für ADPKD auf Chromosom 16p13.3 kartiert (41, 42). Einem europäischen Konsortium gelang kürzlich die Klo-

nierung der cDNA dieses Gens, welches PBP („polycystic breakpoint gene“) genannt wird (50). Seine Funktion ist bisher unklar. Ein zweiter Genort für ADPKD wurde auf 4q21-q23 kartiert (21, 39) (Tabelle 2).

Kallmann-Syndrom

Das X-chromosomal erbliche Kallmann-Syndrom ist gekennzeichnet durch die Kombination von hypogonadotropem Hypogonadismus und Anosmie. Oft geht die Erkrankung mit einer unilateralen Nierenagenesie einher. Das Gen ist auf Xp22.3 lokalisiert. Hardelin et al. (13) konnten durch den Nachweis relevanter Mutationen bei Patienten mit Kallmann-Syndrom zeigen, daß das Kandidatengen ADMLX (30) („adhesion molecule-like from the X chromosome“) das Gen für die Erkrankung darstellt. Als molekularer Pathomechanismus wird angenommen, daß der Defekt die embryonale Migration der olfaktorischen Nervenzellen und der Gonadotropin-synthetisierenden Neurone verhindert.

Lowe-Syndrom

Das X-chromosomal-rezessiv erbliche Lowe-Syndrom (okulo-zerebrorenales Syndrom) ist durch kongenitale Katarakte, eine renal-tubuläre Dysfunktion im Sinne eines Fanconi-Syndroms und die Entwicklung einer Muskelhypotonie sowie mentaler Retardierung gekennzeichnet. Die Kartierung eines Gens für das Lowe-Syndrom auf Xq24-26 gelang durch die Entdeckung eines assoziierten zytogenetischen Defekts (3). Das Gen OCRL-1 kodiert für ein Protein, welches in seiner Sequenz der Inositol-Polyphosphat-5'-Phosphatase stark verwandt ist.

Tuberöse Sklerose

Die tuberöse Sklerose (M. Bourneville-Pringle) ist eine autosomal-dominant erbliche Phakomatose mit inkompletter Penetranz, die durch eine Beteiligung der Haut (70 Prozent), des Gehirns (75 Prozent), des Herzens (50 Prozent), der Lunge und der

Niere (80 Prozent) gekennzeichnet ist. Die Veränderungen in der Hirnrinde können im Säuglingsalter zu Blitz-Nick-Salaam-Krämpfen und später zu fokalen Krampfanfällen mit

intrazerebralen Verkalkungen führen. Der Ausprägungsgrad einer geistigen Retardierung ist sehr variabel. An der Haut finden sich typischerweise ein Adenoma sebaceum im Mittel-

gesicht und Depigmentierungsherde („white spots“) am gesamten Integument. Infolge zystischer Lungenveränderungen kann ein rezidivierender Spontanpneumothorax auftreten. Be-

Tabelle 1

Erfolgreiche Genidentifikation bei renalen Erkrankungen

Erkrankung	Vererbung	Symptomatik	chromosomale Lokalisation	Genprodukt
Primäre Nierenerkrankungen				
Alport-Syndrom (AS)	XD	Nephritis, Innenohrschwerhörigkeit	Xq22	α5(IV)-Kollagen
AS mit Leiomyomatose	AR	s. o.	2q35–q36	α3(IV)-Kollagen
	AR	s. o.	2q35–q36	α4(IV)-Kollagen
	XD	s. o. und Leiomyomatose des Ösophagus	Xq22	α6(IV)-Kollagen
Zystinurie	AR	Harnkonkremente (Zystinsteine)	2p	dibasische Aminosäuren-Transporter
Gitelman-Syndrom	AR	Hypokaliämie, met. Alkalose	16q13	Thiazidsensitiver (b.w.) Vasopressin-Rezeptor V2
Nephrogener Diabetes insipidus	XR		Xq28	
Nephrolithiasis	AR	Minderwuchs, Nephrolithiasis, Osteopetrose	12q12–q13	Aquaporin-2
	AR		2q36–q37	Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase
	AR		16q24	Adenin-Phosphoribosyltransferase
	XR		8q22	Carboanhydrase 2
	AD		16p13.3	„polycystic breakpoint gene“
ADPKD1 (ADPKD2)	AD	Zystennieren, intrakranielle Aneurysmen, NV	4q21–q23	?
Klinische Syndrome				
Kallmann-Syndrom	XR	Anosmie, hypogonadotroper Hypogonadismus, unilaterale Nierenagenesie	Xp22.3	„adhesion molecule-like from the X chromosome“
Lowe-Syndrom (Okulozerebro-renales-Syndrom)	XR	Katarakt, Vit.-D-resistente Rachitis, mentale Retardierung, renal-tubuläre Azidose, NV	Xq24–q26	Inositolpolyphosphat-5'-Phosphatase
Tuberöse-Sklerose-Komplex	AD	Adenoma sebaceum, depigmentierte Nävi, Krampfleiden, variable mentale Retardierung, Zystennieren	9q34.3 (TSC1)	–
	AD		16p13.3 (TSC2)	Tuberin
von-Hippel-Lindau-Erkrankung	AD	Hypernephrom, Phäochromozytom, Hämangiome in Leber, Lunge, Nebenniere, Retina	3p25–26	Tumor-Suppressor-Gen „g7“
Wilms-Tumor (WT)	AD	Wilms-Tumor, ggfs. Aniridie, Wachstumsretardierung	11p13	Zinkfinger-Protein
WT mit Denys-Drash-Syndrom	AD	Wilms-Tumor, Pseudohermaphroditismus	11p15.5	Zinkfinger-Protein
			11p13	

AD = autosomal-dominant; AR = autosomal-rezessiv; XR = X-chromosomal-rezessiv; XD = chromosomal-dominant
 NV = Nierenversagen

sonders häufig ist die Nierenbeteiligung, typischerweise in Form von bilateralen, multilokulären und in der Regel asymptomatischen Angiomyolipomen. Ein chronisches Nierenversagen entwickelt sich selten (59).

Für die tuberöse Sklerose gelten zwei Genorte als gesichert (Tabelle 1). Die Erkrankungsformen werden deshalb unter dem Begriff des Tuberöse-Sklerose-Komplexes zusammengefaßt. Mit Hilfe der Untersuchung von Deletionen konnte kürzlich die cDNA des Gens für TSC2, welche auf 16p13.3 kartiert worden ist, kloniert werden (49). Sie kodiert für das Genprodukt „Tuberin“, welches Eigen-

schaften eines Tumor-Suppressorgens aufweist. Vor kurzem konnte gezeigt werden, daß die infantile autosomal-dominante polyzystische Nierendegeneration bei Patienten mit TSC2 auf Deletionen der direkt benachbarten Gene für TSC2 und ADPKD zurückzuführen ist (6).

Von-Hippel-Lindau-Syndrom

Bei dem autosomal-dominant erblichen von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) finden sich vaskuläre Hamartome an Retina und Gehirn so-

wie Zysten des Pankreas. Auch die Niere weist zystische Veränderungen auf. Zudem kommt es gehäuft zur Entwicklung eines Hypernephroms (36). Die Kartierung der Erkrankung in der Region 3p25–26 durch Positionsklonierung (16) wurde gefolgt von der Identifikation des Gens für das VHL (28). Die cDNA kodiert für ein in seiner Struktur neuartiges Protein mit den Eigenschaften eines Tumor-Suppressor-Gens.

Wilms-Tumor

Bei der Identifikation eines Wilms-Tumor-Gens (WT1) war der Befund zytogenetisch erkennbarer Deletionen auf 11p13 bei Patienten mit dem sogenannten WAGR-Symptomenkomplex („Wilms tumor/aniridia/ growth retardation“) ausschlaggebend (7). WT1 kodiert für ein „Zinkfinger“-Protein, das wahrscheinlich als Transkriptions-Regulator eine Rolle spielt. Das Wilms-Tumor-Gen verhält sich wie ein rezessives Onkogen, das heißt, nach der Knudson-Hypothese müssen im Sinne eines „second hit“ beide Kopien des Gens von einem Defekt betroffen sein, bevor ein Zellklon im Sinne eines Wilms-Tumors maligne entartet. Das bedeutet auch, daß in Familien, in denen eine defekte Kopie des Gens vererbt wird, das Risiko deutlich erhöht ist, an einem Wilms-Tumor zu erkranken. In solchen Familien treten dann entsprechend häufiger multilokulär wachsende Wilms-Tumoren auf, da das Risiko für die Zellen eines Organismus, einen „second hit“ zu erleben, gegenüber einem Organismus ohne vorbestehende Mutation deutlich erhöht ist. Ein zweiter Genort für Wilms-Tumor (24) wurde auf 11p15.5 beschrieben, und Hinweise auf das Bestehen eines dritten liegen vor (45).

Wilms-Tumor mit Denys-Drash-Syndrom

Ein Symptomenkomplex, zu dem ein Wilms-Tumor gehört, ist das Denys-Drash-Syndrom. Hier liegt eine Assoziation von Wilms-Tumor, diffuser mesangialer Sklerose und Hermaphroditismus maskulinus vor. Mutationen in WT1 wurden für das Denys-

Tabelle 2

Chromosomal kartierte Gene für renale Erkrankungen

Erkrankung	Vererbung	Symptomatik	chromosomale Lokalisation
Primäre Nierenerkrankungen			
Nephronophthise, familiäre juvenile	AR	Polyurie, Polydipsie, Anämie, NV in der Adoleszenz	2q13
Nephrolithiasis	XR	Nephrolithiasis, Nephrokalzinose, NV	Xp11.22
polyzystische Nierendegeneration (infantiler Typ)	AR	Zystennieren, zum Teil bereits präpartal, Leberfibrose, NV	6p21-cen
kongenitales nephrotisches Syndrom (finnischer Typ)	AR	schwere kongenitale Nephrose	19q12–q13.1
Klinische Syndrome			
Bardet-Biedl-Syndrom Typ1 – Typ 2 – Typ 3	AR AR	Hypogonitismus, Polydaktylie, mentale Retardierung, Retinopathie, NV	11q13 16q21
Branchio-otorenales Syndrom	AD	Nierendysplasie, laterale Halsfistel	3p 8q
Nagel-Patella-Syndrom	AD	Nagelhypoplasie, hypoplastische Patella, Nephropathie	9q34
Rubinstein-Taybi-Syndrom	AD	Nierenagenesie, dysplastische Stigmata, leichte geistige Retardierung	16p13.3

AD = autosomal-dominant; AR = autosomal-rezessiv; XR = X-chromosomal-rezessiv; NV = Nierenversagen

Drash-Syndrom verantwortlich gemacht (37). Die Tatsache, daß WT1 in den sich entwickelnden Gonaden exprimiert wird, könnte eine Erklärung für den Befund abgeben, daß urogenitale Fehlbildungen gehäuft bei Patienten mit doppelseitigem Wilms-Tumor oder Denys-Drash-Syndrom gefunden werden (38).

Bei den im folgenden besprochenen, in *Tabelle 2* aufgelisteten Erkrankungen konnte das verantwortliche Gen bisher nicht identifiziert werden. Es gelang jedoch die genetische Kartierung auf einem menschlichen Chromosom. Bei diesen Erkrankungen kann in manchen Fällen bei Vorliegen bereits erkrankter Individuen in großen Familien eine indirekte Genotypdiagnostik durchgeführt werden.

Familiäre juvenile Nephronophthise

Die familiäre juvenile Nephronophthise (NPH) ist eine autosomal-rezessive erbliche zystische Nierenerkrankung. Etwa im Alter von vier bis sechs Jahren entwickeln sich Polyurie und Polydipsie und darauf folgend eine zunehmende Anämie und Wachstumsretardierung. Unter der Ausbildung tubulo-interstitieller Infiltrationen und von Zysten an der Rinde-Mark-Grenze der Nieren kommt es zum terminalen Nierenversagen im Alter von etwa 14 Jahren. Die NPH stellt die häufigste genetisch bedingte Ursache für chronisches Nierenversagen bei Kindern dar. Ein Genort für NPH („NPH1“) wurde kürzlich auf 2q13 kartiert (2, 14, 15, 31). Ein zweiter Genort für NPH ist wahrscheinlich (31). Auch konnte gezeigt werden, daß das Senior-Løken-Syndrom, eine Assoziation von NPH mit Retinitis pigmentosa, nicht in der NPH1-Region lokalisiert ist.

Autosomal-rezessive polyzystische Nierendegeneration

Die autosomal-rezessive polyzystische Nierendegeneration (ARPKD) führt in der Regel zum chronischen Nierenversagen im frühen Kin-

desalter, wobei jedoch Überlappungen in bezug auf das Erkrankungsalter mit der ADPKD möglich sind (55). Die Erkrankung tritt in der Regel in Kombination mit einer Leberfibrose auf. Zerres et al. gelang es durch Kopplungsanalyse, einen Genort für ARPKD auf einem menschlichen Chromosom in der Region 6p21-cen zu kartieren (56), ohne daß ein Hinweis auf Genlokusheterogenität vorliegt.

Nephrotisches Syndrom

Das kongenitale nephrotische Syndrom vom finnischen Typ ist eine autosomal-rezessiv erbliche Erkrankung, bei der bereits intrauterin eine massive Proteinurie auftritt. Der Tod der Patienten kann in der Regel nur durch eine Nierentransplantation im ersten Lebensjahr abgewendet werden. Ein Genort für diese Erkrankung konnte kürzlich auf 19q12-q13.1 kartiert werden (20).

Bardet-Biedl-Syndrom

Das autosomal-rezessiv erbliche Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom präsentiert sich mit Fettsucht, Hypogonitismus, Polydaktylie, mentaler Retardierung und kann mit einer zystischen Dysplasie der Nieren einhergehen (11). Auch bei dieser Erkrankung scheint eine Genlokusheterogenität vorzuliegen. Für den sogenannten Typ 2 der Erkrankung konnte ein Genort auf 16q21 oder 16q13 lokalisiert werden (26). Ein weiterer Genort wurde kürzlich für 3q beschrieben (27).

Branchio-oto-renales Syndrom

Bei dem Branchio-oto-renalen Syndrom (Melnick-Fraser-Syndrom) bestehen Halsfisteln oder Halszysten, präaurikuläre Grübchen, eine Schwerhörigkeit und renale Veränderungen im Sinne einer renalen Dysplasie oder Hypoplasie mit Nierenversagen. Für diese autosomal-dominante Erkrankung wurde vor kurzem ein Genort auf 8q bekannt (25).

Nagel-Patella-Syndrom

Beim autosomal-dominanten Nagel-Patella-Syndrom (Onycho-Osteo-Dysplasie) finden sich Dysplasien der Fingernägel und Patella. Eine renale Beteiligung tritt in 30 bis 55 Prozent der Fälle auf mit Proteinurie, Hämaturie und der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz im Erwachsenenalter bei 5 bis 8 Prozent der Fälle (54). Eine Kartierung des Gens erfolgte auf Chromosom 9 in einer Region, in der die $\alpha 1(V)$ -Kette des Typ-V-Kollagens ebenfalls lokalisiert ist (12). Bei COL5A1 handelt es sich somit um ein aussichtsreiches Kandidatengen.

Rubinstein-Taybi-Syndrom

Das Rubinstein-Taybi-Syndrom ist charakterisiert durch breite Daumen, eine prominente Nase, Minderwuchs und leichte geistige Retardierung. Sporadische und autosomal-dominante Formen wurden beschrieben. Es können eine Agenesie oder Doppelnieren vorkommen. Durch den Nachweis einer Translokation wurde ein Genort für diese Erkrankung auf 16p13 kartiert (51).

Ausblick

Die Fortschritte in der Molekularbiologie haben auch für die Diagnostik erblicher renaler Erkrankungen neue Möglichkeiten eröffnet, wobei derzeit sowohl die direkte wie auch die indirekte Genotypdiagnostik eingesetzt werden kann. Die Indikation zu einer präsymptomatischen Diagnostik sollte jedoch mit großer Vorsicht gestellt werden, unter Berücksichtigung ihrer Bedeutung für die untersuchten Individuen und unter Beachtung klinischer und psychosozialer Besonderheiten des jeweiligen Krankheitsverlaufs.

Vielfach wird die physiologische Rolle der beteiligten Gene noch nicht verstanden. Die Beispiele des Alport-Syndroms und auch des nephrogenen Diabetes insipidus zeigen, daß durch die Analyse derartiger Krankheitsbilder allgemeine biologische Erkenntnisse gewonnen werden können. Ein

besseres Verständnis der Rolle von Tumor-Suppressor-Genen, wie sie möglicherweise beim von-Hippel-Lindau-Syndrom und dem M. Bourneville-Pringle vorliegen, weist auf die Relevanz derartiger Untersuchungen für die Aufklärung pathogenetisch bedeutsamer Gene bei der Tumorentstehung hin. Für die molekulargenetische Aufklärung dieser Zusammenhänge bei erblichen renalen Erkrankungen sind wegen der Seltenheit der einzelnen Krankheitsbilder heute nicht mehr die zur Verfügung stehenden Methoden, sondern die klinischen Informationen und die Zahl von DNA-Proben aus betroffenen Familien begrenzend.

Aus diesem Grunde wurde vor kurzem das ISGRD-Konsortium (In-

ternational Studies of Genetic Renal Diseases) ins Leben gerufen. Es stellt eine elektronische Datenbank, „Kidbase“, zur Verfügung, in der Interessierte die Verfügbarkeit von Blutproben aus Familien mit genetisch bedingten Nierenerkrankungen anzeigen können. Kidbase ist über das Internet weltweit erreichbar („world wide web“-URL-Adresse: <http://www.gdb.org/kidbase.html>). Falls zu einem gewissen Zeitpunkt für eine bestimmte Erkrankung in dieser Datenbank ausreichend Material zur Verfügung steht, kann eine Kooperation zur Aufklärung der molekularen Pathologie dieser Erkrankung durch ISGRD ins Leben gerufen werden. Zusätzlich bietet diese Datenbank die Möglichkeit, den Wissensstand

über genetisch bedingte Nierenerkrankungen allen Interessierten in der Biomedizin zugänglich zu machen. Als Kontaktadresse fungieren die Autoren.

Zitierweise dieses Beitrags:
Dt Ärztebl 1996; 93: A-385-390
[Heft 7]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über die Verfasser.

Anschrift für die Verfasser:

PD Dr. med. Friedhelm Hildebrandt
Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität – Kinderklinik
Mathildenstraße 1
79106 Freiburg

Weihnachtspfunde ohne Bedeutung

Eine vorübergehende Gewichtszunahme während der Weihnachtsfeiertage stellt kein Risiko für die Gesundheit des Betroffenen dar. Offensichtlich sind die Gewichtsschwankungen, die jemand im Verlauf von einigen Jahren erfährt, nur marginal. So ergab eine Studie aus Finnland, daß während eines Beobachtungszeitraums von fünf Jahren bei 6 504 Männern eine Gewichtszunahme von 600 Gramm, bei 6 165 Frauen (Schwangere ausgeschlossen) nur 60 Gramm betrug. Ein Sechstel der Gruppe bot eine Gewichtsabnahme von mehr als fünf Kilogramm, ein Zehntel eine Gewichtszunahme im gleichen Umfang. Geht man von dem Körpergewicht im Alter von 18 Jahren aus, so zeigt sich aller-

dings bei Frauen, die seit diesem Zeitpunkt mehr als fünf Kilogramm zugenommen haben, eine deutliche Zunahme des Infarkttrisikos, das bei einem Übergewicht von mehr als 20 Kilogramm auf den Faktor 2,65 ansteigt. Eine vorübergehende Gewichtszunahme während der Feiertage stellt offensichtlich kein Gesundheitsrisiko bei primär nicht übergewichtigen Nichtrauchern dar, insbesondere dann, wenn im Frühjahr wieder das alte Körpergewicht erreicht wird. W

Garrow J S: Penalties of shifting weight. A small, transient gain over Christmas is no threat to health. *Brit Med J* 1995; 311: 1653-1654.

European Journal of Clinical Nutrition, Rickmansworth WD3 2DQ, England

Magenschutztherapie mit Cytotec

Orale Prostaglandine, insbesondere Misoprostol schützen sowohl die Magen- als auch die Zwölffingerdarmschleimhaut vor NSAR-Schäden.

Die Autoren berichten über eine Ein-Jahres-Studie, bei der 384 Patienten, bei denen ein präexistentes Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür unter Misoprostol zur Ausheilung gebracht worden war, ein Jahr lang Diclofenac zusammen mit 800 µg Cytotec erhielten.

Unter der Komedikation mit Misoprostol traten während der gesamten Studiendauer signifikant weniger Läsionen auf als in der Placebo-Vergleichsgruppe.

Misoprostol interferierte dabei nicht mit den antiarthritischen Effekten von Diclofenac. Seit kurzem dürfte eine vom BfArM zugelassene fixe Kombination von Misoprostol mit Diclofenac (Arthotec®) zur Verhinderung der NSAR-Gastropathie zur Verfügung stehen. W

Agrawal NM, van Kerckhove HEJM, Erhardt LJ, Geis GS: Misoprostol Co-administered with Diclofenac for Prevention of Gastrointestinal Ulcers. A one year Study. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1125-1131.

Department of Gastroenterology, Ochsner Clinic, 1514 Jefferson Highway, New Orleans, 70121 Louisiana, USA

„Großmutter, was hast du denn für große Ohren. . .“

... , damit ich dich besser hören kann“, sagte der als Großmutter verkleidete Wolf zu dem Rotkäppchen.

In der Tat zeigte eine im Auftrag des Royal College of General Practitioners durchgeführte Studie, daß alte Menschen durch große Ohren aufpassen. Der Autor vermaß bei allen über 30jährigen Patienten die Länge des linken Ohres. Eine Analyse der bei 206 Patienten gewonnenen Daten

zeigte eine eindeutige Größenzunahme des Ohres mit zunehmendem Lebensalter, was unabhängig ist von Geschlecht und Rasse.

Die Größenzunahme betrug dabei im Schnitt 0,22 Millimeter pro Jahr. W

Heathcote J A: Why do old men have big ears? *Brit Med J* 1995; 311: 1668.

South View Lodge, Bromley, Kent BR1 3 DR, England