

WAS IST PRIMÄRE ZILIÄRE DYSKINESIE (PCD)

Informationsmaterialien für Patienten

Diese Broschüre wurde von Teilnehmern des Best Cilia Programms erstellt: Dr. Julia Wallmeier, Dr. Claudius Werner und Prof. Heymut Omran aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Münster.

Bei der Übersetzung der Broschüre haben die Ärzte kulturelle und regionale Ansätze zum Umgang mit dieser Erkrankung eingearbeitet.

Wir möchten Sie daran erinnern, dass es derzeit noch keine evidenzbasierten Therapien für die PCD gibt.

Inhaltsverzeichnis

Was ist PCD.....	3
Was sind Zilien und welche Bedeutung haben sie bei PCD?.....	3
Welche Symptome verursacht PCD?	3
Welche Organe sind noch betroffen?	4
Wie wird PCD diagnostiziert?.....	5
<i>Genetik</i>	<i>6</i>
<i>Probleme im Hals-Nasen-Ohren-Bereich.....</i>	<i>7</i>
<i>Probleme mit den Ohren</i>	<i>7</i>
Probleme im Bereich von Nase/Nasennebenhöhlen	8
Was kann getan werden?.....	8
<i>Reflux Probleme</i>	<i>9</i>
Was kann getan werden?.....	9
<i>Impfungen.....</i>	<i>9</i>
<i>Fertilität.....</i>	<i>9</i>
Männer.....	9
Frauen	10
<i>Rauchen.....</i>	<i>11</i>
<i>Sport, Hobbies, Spielplatz.....</i>	<i>11</i>

Was ist PCD

Die Primäre Ziliäre Dyskinesie (engl. Primary Ciliary Dyskinesia, PCD) ist eine angeborene Erkrankung, die mit chronischen Infektionen der Lunge und der Nasennebenhöhlen einhergeht. Die Ursache für diese chronischen Entzündungen ist die eingeschränkte Beweglichkeit der Flimmerhärchen, die die Atemwege in Lunge und Nase auskleiden. Diese Flimmerhärchen, Zilien genannt, haben zur Aufgabe, Zellabfälle, Schleim und Bakterien durch koordinierte Schlagbewegungen in Richtung Rachen zu bewegen. Fehlt dieser Schlag oder ist nur eingeschränkt, bleibt das Material in den Atemwegen, die dadurch nicht gereinigt werden und anfällig für Infektionen werden. Dies kann auf die Dauer zu einer Zerstörung der Bronchien (Bronchiektasen) und schließlich der Lunge führen. Bei etwa der Hälfte der Patienten sind die inneren Organe spiegelbildlich angeordnet. Man nennt dies Situs inversus. Dies entsteht dadurch, dass die Anordnung der Organe (die Orientierung der Körperachse) in der Embryonalentwicklung ebenfalls durch Zilien gesteuert wird. Ist die Bewegung dieser Flimmerhärchen gestört, so erfolgt die Rechts-Links-Anordnung der Organe zufällig, so dass ca. die Hälfte der Patienten eine spiegelbildliche Anordnung der Organe aufweist und die andere Hälfte eine reguläre Organanordnung zeigt. Die Kombination einer PCD-Erkrankung (Bronchiektasen und chronische Nasennebenhöhlenentzündung mit Nasenpolypen) mit einem *Situs inversus* wird nach dem damaligen Erstbeschreiber Manes Kartagener als "Kartagener Syndrom" bezeichnet.

Was sind Zilien und welche Bedeutung haben sie bei PCD?

Zilien sind dünne, haarähnliche Bestandteile fast jeder menschlichen Körperzelle. Die Atemwege sind von den oberen Atemwegen (Nase, Nasennebenhöhlen) bis zu den kleinsten Bronchien der Lunge mit Milliarden von beweglichen Zilien ausgekleidet. Durch koordinierte Schlagbewegungen übernehmen die Zilien eine wichtige Transportfunktion und tragen so zur Reinigung der Atemwege bei. Menschen mit PCD haben keine funktionierenden Zilien, die diese Aufgabe übernehmen können. Dadurch sammelt sich immer mehr Schleim in den Atemwegen, der nicht abtransportiert werden kann. Dies hat häufige Infektionen von Lunge, Mittelohren und Nasennebenhöhlen zur Folge. Im Laufe der Zeit chronifizieren diese Infektionen und führen zu bleibenden Schäden insbesondere der Lunge.

Welche Symptome verursacht PCD?

Der typische PCD-Patient zeigt bereits im Neugeborenenalter Symptome: die Atmung ist angestrengt, die Nase durch Sekret verlegt, es besteht Husten und Teile der Lunge können kollabieren. Häufig wird ein sogenanntes neonatales Atemnotsyndrom oder eine angeborene Lungenentzündung diagnostiziert. Im Weiteren entwickelt sich ein chronischer Husten und es treten häufige schwer verlaufende Atemwegsinfekte auf. Da die Reinigung der Atemwege nicht nur in der Lunge gestört ist, kommt es zu einer chronischen Verlegung der Nase. Bereits im frühen Kleinkindesalter kommt es zu einer Vergrößerung der Rachenmandel (Adenoide) und es treten häufige Mittelohrinfektionen auf. Häufig werden bei diesen Patienten die Rachenmandel entfernt und Paukenröhrchen gelegt, ohne dass es zu einer Besserung der Symptomatik kommt. Vielmehr kann sich in der Folge eine chronische Mittelohrentzündung entwickeln. Der chronische Mittelohrerguss ist ursächlich für die häufige Mittelohrschwerhörigkeit, die sich aber im Jugendlichenalter oft spontan bessert. Ab dem Schulkindalter leiden die Patienten unter häufigen Nasennebenhöhleninfektionen. Der Verlauf der Erkrankung wird am stärksten von der Lungenbeteiligung bestimmt. Typischerweise kommt es im Rahmen von Infektionen der Lunge zu einem Kollaps eines Lungenanteiles. Wenn es nicht gelingt, diesen Lungenabschnitt wiederzueröffnen, entwickelt sich hier eine chronische Infektion. Gemeinsam mit dem Verstopfen der Bronchien durch zähen Schleim führt dies zu einer Zerstörung der Bronchien (Bronchiektasen) und schließlich des Lungenabschnittes. Da ein solchermaßen geschädigter Lungenabschnitt sehr anfällig gegenüber Krankheitserregern ist, können diese sich weitgehend ungehindert vermehren und auf andere Lungenabschnitte übergreifen. Wichtig in der Betreuung von Patienten mit PCD ist, dass die Erkrankung individuell höchst unterschiedlich verlaufen kann. Während manche Patienten bereits im Neugeborenenalter manifest erkrankt sind, entwickeln sich bei anderen die Symptome erst im Kleinkindalter oder noch später. Ebenso sind der Beginn und der Verlauf der chronischen Lungenerkrankung sehr variabel und nicht zuletzt durch Therapiemaßnahmen beeinflussbar.

Welche Organe sind noch betroffen?

Da Zilien in fast allen Körperzellen vorkommen, können weitere Organsysteme betroffen sein. Männliche PCD-Betroffene sind häufig infertil infolge einer mangelhaften Beweglichkeit der Spermien. Ursächlich hierfür sind dysmotile oder unbewegliche Spermischwänze, die

auch zu den Zilien zu zählen sind. Auch die weiblichen Eileiter sind mit beweglichen Flimmerhärchen ausgekleidet. Die funktionelle Rolle dieser Zilien ist noch nicht abschließend geklärt. Möglicherweise haben betroffene Frauen ein leicht erhöhtes Risiko für Eileiterschwangerschaften. Weitere Erkrankungen wie *Hydrocephalus internus* (Erweiterung der Hirnwasserräume), *Retinitis pigmentosa* (eine seltene Netzhauterkrankung), zystische Nierenerkrankungen oder Innenohrschwerhörigkeit treten bei PCD-Patienten insgesamt selten, im Vergleich zu Gesunden jedoch leicht gehäuft auf. Das Phänomen des *Situs inversus* (spiegelbildliche Vertauschung der Anordnung der inneren Organe) ist dadurch zu erklären, dass es infolge einer Zilien-Dysfunktion im Bereich des sog. "embryonalen Knotens" während der Embryonalentwicklung zu einer zufälligen Links-Rechtsverteilung der Organe kommt. Dies führt aber nicht zu einer Beeinträchtigung der Organfunktion, so dass einem *Situs inversus* kein zusätzlicher Krankheitswert zukommt. Bei einem Teil der PCD-Patienten (ca 5-10%) liegt keine komplette spiegelbildliche Organverteilung (*Situs inversus totalis*) vor, sondern es sind nur Teile der Organe fehlerhaft links-rechte-verteilt. Patienten mit diesen sogenannten *Heterotaxien* haben häufig zusätzlich komplexe Herzfehler. Bei diesen Patienten liegen häufig schwere Symptome der Herzerkrankung vor, so dass Symptome der PCD oft übersehen und somit nicht adäquat behandelt werden.

Wie wird PCD diagnostiziert?

Die Diagnostik der PCD ist aufwändig, teuer und von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. In der Vorfelddiagnostik kann die NO-Konzentration in der Nase bestimmt werden. Patienten mit PCD haben eine deutlich erniedrigte nasale NO-Konzentration. Der Nachweis einer erniedrigten nasalen NO-Konzentration allein reicht jedoch nicht zur Diagnose einer PCD aus.

In fast allen Fällen ist eine Diagnosestellung durch Analyse von zilientragenden Zellen der Nasenschleimhaut möglich. Hierzu werden mithilfe einer weichen Bürste zilientragende Zellen aus der Nase gewonnen. Dies geht schnell (20 Sekunden) und kann auch bei Neugeborenen und Säuglingen schonend erfolgen. Nur in Ausnahmefällen ist die Entnahme von Gewebe aus den Bronchien erforderlich. Dies geschieht in der Regel im Rahmen einer ohnehin erforderlichen Bronchoskopie (Spiegelung der Atemwege), beispielsweise zur Abklärung der Atembeschwerden.

Zunächst erfolgt an direkt gewonnenen Atemwegszellen eine Analyse der Zilienfunktion mittels Hochfrequenzvideomikroskopie.

Hier kann der erfahrene Untersucher mit hoher Sicherheit erkennen, ob eine PCD vorliegt oder nicht. Bei der häufigsten Ursache von PCD, dem auch ultrastrukturell erkennbaren Verlust des äußeren Dyneinarmes (ODA), sind die Zilien unbeweglich oder zeigen nur geringe Zuckungen. Andere Veränderung sind schwerer zu erkennen, da sie die Bewegung nur modifizieren (z. B. steifer oder hyperkinetischer Schlag).

Zur weiteren Abklärung erfolgt eine immunfluoreszenz-mikroskopische Diagnostik (IF) mit deren Hilfe Defekte der einzelnen Zilienstrukturen dargestellt werden können.

Zusätzlich kann eine Elektronenmikroskopie der Zilien durchgeführt werden, diese stellt ebenfalls Defekte der Zilienstruktur dar. Am häufigsten sind Defekte der äußeren und inneren Dyneinarme.

Die Dyneinarme sind große Proteinkomplexe, die aus schweren, mittelschweren und leichten Dyneinketten sowie weiteren assoziierten Proteinen bestehen.

Mutationen in den korrespondierenden Genen, z.B. *DNAH5* (kodiert für eine schwere Dyneinkette), führen zum Verlust des kompletten äußeren Dyneinarmes.

Genetik

Die Primäre Ciliäre Dyskinesie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Das bedeutet, dass beide Elternteile je ein „PCD-Gen“ an das betroffene Kind weitergeben.

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind betroffen ist, wenn beide Eltern ein „PCD-Gen“ tragen ist 1:4. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:2 ist das Kind selbst Überträger. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:4 erbt das Kind keines der PCD Gene von seinen Eltern.

Zusammenfassend kann man sagen, jeder Patient mit einer PCD muss je eine genetische Veränderung von beiden Elternteilen geerbt haben, beide Elternteile sind somit Überträger, tragen also nur eine genetische Veränderung, oder sind selbst betroffen und haben somit 2 genetische Veränderungen.

In manchen Bevölkerungsgruppen, in denen die Heirat innerhalb der erweiterten Verwandtschaft üblich ist, ist die Inzidenz der PCD deutlich erhöht. Dieses erhöhte Auftreten in konsanguinen Familien ist typisch für autosomal-rezessive Erkrankungen. Es ist bekannt, dass so genannte „Hot-Spots“ in Regionen mit vielen Verwandtenehen auftreten.

Eine genetische Beratung sollte bei PCD durch spezialisierte Genetische Zentren erfolgen.

Es gibt eine Vielzahl an genetischen Veränderungen, die die Ursache für eine Primäre Ziliäre Dyskinesie darstellen. Bis heute sind nur einige dieser Gene bekannt.

Für autosomal-rezessiv vererbte PCD-Varianten wurden bislang über 25 Gene entdeckt. Davon kodieren sechs für Komponenten der äußeren Dyneinarme (ODA; outer dynein arms): *DNAI1*, *DNAI2*, *DNAH5*, *DNAH11*, *DNAL1*, sowie *TXNDC3*. Vier Gene kodieren für lokalisierte Proteine, die für die Bildung von Komplexen aus inneren und äußeren Dyneinarmen (IDA; inner dynein arms) essentiell sind: *KTU* (*DNAAF2*), *LRR50* (*DNAAF1*), *DNAAF3*, *ZMYND10* und *DYX1C1* (*DNAAF4*). Bei drei weiteren Genen ist die Lokalisation der Genprodukte innerhalb der Atemwegszelle bislang unbekannt. Sie sind jedoch für die Bildung des äußeren Dyneinarmes (*CCDC114*) bzw. der inneren und äußeren Dyneinarme essentiell (*LRR6* und *HEATR2*). Mutationen der Gene *CCDC39* und *CCDC40* bewirken eine Mislokalisierung des zentralen Tubuluspaares sowie ein Fehlen des inneren Dyneinarmkomplexes und des Dyneinarm-Regulator-Komplexes. *CCDC103* kodiert für ein Protein, das als Dyneinarm-Komponente an der Verankerung der Arme an die Microtubuli beteiligt ist. Das von *ARMC4* kodierte Protein ist für die gezielte Ausrichtung der ODAs notwendig. Zu einem isolierten Verlust der Nexin-Brücken führen Mutationen des Gens *CCDC164*, welches einen Bestandteil des Dynein-regulatorischen Komplexes kodiert. *HYDIN* kodiert für einen Bestandteil des zentralen Proteinkomplexes, Genmutationen führen zum Verlust dieses Proteins. Weiterhin sind drei Gene bekannt, deren Mutation ursächlich für ein gestörtes zentrales Tubuluspaar sind: *RSPH9*, *RSPH1* und *RSPH4A*. Einen X-chromosomal gekoppelten Vererbungsgang zeigen zwei Gene, die neben PCD auch mit anderen gravierenden Erkrankungen assoziiert sind: *RPGR* und *OFD1*.

Probleme im Hals-Nasen-Ohren-Bereich

Probleme mit den Ohren

Probleme mit den Ohren und der Nase führen häufig zu der Diagnose einer PCD.

Mittelohrentzündungen mit Erguss oder verklebte Ohren treten immer wieder bei einer PCD auf. Da die Zilien nicht richtig arbeiten, sammelt sich der Sekret in der Eustachischen Tube.

Das hat zur Folge, dass die Luft von der Nase nicht ins Mittelohr gelangt und Flüssigkeit

deren Platz einnimmt. Dadurch kommt es zu einer Mittelohrschwerhörigkeit und einer erhöhten Anfälligkeit, Mittelohrentzündungen zu bekommen.

Bei vielen Kindern werden Paukenröhrchen eingesetzt, wenn das Hörvermögen aufgrund von Flüssigkeit hinter dem Trommelfell eingeschränkt ist. Dadurch können allerdings Bakterien in das Mittelohrgelangen, so dass PCD-Patienten sehr häufig nach Paukenröhrchen-Anlage einen eitrigen Ausfluss aus dem Ohr entwickeln. Dies beeinträchtigt das Hörvermögen weiter und behindert das Tragen von Hörgeräten. Daher sollte die Anlage von Paukenröhrchen bei Patienten mit PCD nur in Ausnahmefällen erfolgen.

Stattdessen sollten großzügig Hörgeräte verordnet werden, wenn auf beiden Ohren eine Hörminderung besteht und sich zeigt, dass dadurch die allgemeine Entwicklung oder Sprachentwicklung bedroht ist.

Probleme im Bereich von Nase/Nasennebenhöhlen

Bei Patienten mit einer PCD bewegen die Zilien den Schleim in der Nase nicht ausreichend, so dass dieser nicht in den Rachen transportiert wird. Dadurch ist die Nase sehr häufig verstopft. Dies betrifft auch die Ausführungsgänge der Nasennebenhöhlen, die ebenfalls in der Nase münden. Dadurch entsteht ein chronischer Schnupfen (chronische Rhinitis) und, sobald sich die Nasennebenhöhlen ausgebildet haben, zusätzlich eine chronische Nasennebenhöhlenentzündung (chronische Rhinosinusitis) mit Polypenbildung.

Was kann getan werden?

Die Nase sollte regelmäßig gereinigt werden. Man kann das Nasensekret mittels Kochsalz etwas flüssiger machen. Sobald das Kind es toleriert, sollten Nasenspülungen mit salzhaltigen Flüssigkeiten durchgeführt werden (z.B. Emser Salz oder Meersalz). Eine Inhalation der Nasennebenhöhlen ist mit einem speziellen Inhalationsgerät möglich. Hierfür wird in der Regel hochprozentige Kochsalzlösung (6%) verwendet, um den zähen Schleim zu lösen. Operative Maßnahmen im Bereich der Nasennebenhöhlen sind manchmal nicht zu umgehen. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass ein sehr hohes Risiko besteht, dass die Probleme nach kurzer Zeit wieder vorhanden sind, so dass die Operationsindikation entsprechend zurückhaltend gestellt werden sollte.

Reflux Probleme

Der Gastrooesophageale Reflux (das Zurückfließen von Mageninhalt in die Speiseröhre) ist ein häufiges Problem bei Patienten mit chronischen Lungenproblemen und stellt in einigen Fällen sogar den Grund für einige dieser Probleme dar.

Bei Patienten mit PCD liegt er teilweise zusätzlich vor und verstärkt die bereits vorliegenden Symptome.

Jeder, bei dem ein chronischer Husten besteht hat aufgrund eines erhöhten Drucks im Bauchraum beim Husten ein erhöhtes Risiko einen Reflux zu entwickeln. Sollte bei PCD-Patienten die maximale Therapie der Atemwegserkrankung nicht ausreichen, sollte nach Symptomen eines Gastrooesophagealen Reflux gesucht werden, und dieser gegebenenfalls behandelt werden. Reflux und Aspiration von Sekret in die Lunge führen zu Infektionen und Entzündungen der Lunge und können den Krankheitsverlauf beschleunigen.

Was kann getan werden?

Die Therapie ist meist medikamentös mit säurehemmenden Medikamenten. Die Hemmung der Säureproduktion im Magen reduziert sowohl die Schmerzen in der Speiseröhre als auch die Entzündungsaktivität in der Lunge, wenn es zu einer Aspiration kommt.

Impfungen

Alle von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen sollen zu den geplanten Zeiten durchgeführt werden. Insbesondere sollte die Impfung gegen Pneumokokken sowie die jährliche Impfung gegen Grippeviren erfolgen. Diese Impfung erfolgt einmal jährlich. Der Impfstoff ist meist im Oktober für die darauffolgende Grippesaison erhältlich. Alle Fragen zu Impfungen, die bei Ihrem Kind notwendig sind, können Sie mit Ihrem behandelnden Arzt besprechen.

Fertilität

Etwa 50% der Patientinnen mit PCD können problemlos schwanger werden oder Kinder zeugen. Die andere Hälfte muss hierfür professionelle Hilfe aufsuchen.

Männer

Bei Männern mit PCD ist die Fertilität aufgrund einer eingeschränkten Spermien-Beweglichkeit häufig eingeschränkt. Genaue Daten, in welchem Prozentsatz dies auftritt,

gibt es nicht. Erste vorläufige Daten sprechen dafür, dass die Fertilität bei einzelnen genetischen Varianten weniger stark eingeschränkt ist. Im Falle eines unerfüllten Kinderwunsches wird empfohlen, eine Spermienanalyse in einer reproduktionsmedizinischen Einrichtung vornehmen zu lassen. Hierbei kann sowohl die Anzahl der Spermien als auch deren Beweglichkeit untersucht werden. Zeigt sich eine eingeschränkte Spermienbeweglichkeit, kann eine in-vitro Fertilization (IVF) und intracytoplasmatische Spermatozoen-Injektion (ICSI) durchgeführt werden. Dazu muss die Frau Medikamente einnehmen, um mehr reife Eizellen zu produzieren. Diese werden dann mit einem kleinen chirurgischen Eingriff entnommen. Ein einzelnes Spermium wird dann in die Eizelle eingebracht (ICSI), welche daraufhin in die Gebärmutter eingebracht wird. Bei einer Azoospermie (dies bezeichnet das Fehlen von Spermien im Ejakulat) kann in 50% der Fälle Spermien aus dem Hodengewebe gewonnen werden. Alternativ können Spermien eines Spenders genutzt werden. Andererseits ist in jedem Fall zu beachten, dass zur Schwangerschafts-Verhütung geeignete kontrazeptive Maßnahmen erforderlich sind.

Frauen

Spermium und Eizelle treffen im Eileiter aufeinander, es kommt zur Befruchtung. Die befruchtete Eizelle wandert in die Gebärmutter. Wenn der Eileiter verlegt oder nicht vorhanden ist, dann ist dies nicht möglich. Dies ist in etwa 20% der Fälle die Ursache für Unfruchtbarkeit. Die häufigste Ursache für die Verlegung der Eileiter ist eine Infektion mit Chlamydien. Andere Gründe können die Verletzung der Eileiter aufgrund von chirurgischen Eingriffen oder Infektionen der Bauchhöhle sein. Manchmal ist es möglich die Eileiter erneut zu eröffnen.

Zur Frage, ob bei Patientinnen mit PCD die Fertilität beeinträchtigt ist, die nur sehr wenige Daten vor. Da die weiblichen Eileiter auch mit Zilien aus gekleidet sind, wird spekuliert, dass eine Fehlfunktion dieser Zilien zur Folge hat, dass die befruchtete Eizelle nicht in die Gebärmutter transportiert werden kann. Bisher liegen allerdings nicht genügend Studien vor, in denen untersucht worden ist, ob bei Patientinnen mit PCD im Vergleich mit Frauen ohne PCD die Fertilität beeinträchtigt und die Rate an Eileiterschwangerschaften erhöht ist. In jedem Fall ist zu beachten, dass zur Schwangerschafts-Verhütung geeignete kontrazeptive Maßnahmen erforderlich sind.

Rauchen

Es ist wichtig, dass Sie, wenn sie selbst PCD haben, oder ein Kind haben, das unter PCD leidet nicht Rauchen. Die Gifte des Zigarettenrauchs führen zu einer zusätzlichen Schädigung der Atemwegszilien, was zu einer raschen Zerstörung der Lunge führen kann.

Wir empfehlen daher dringend, das Rauchen so bald wie möglich aufzugeben, sollte bei Ihnen oder Ihrem Kind die Diagnose einer PCD gestellt worden sein.

Sport, Hobbies, Spielplatz

Bewegung ist wichtig für die Entwicklung, den Muskel- und Knochenaufbau, die Körperhaltung, Fitness und Lungenfunktion. Jegliche Art von Bewegung sollte unterstützt werden.

Viele verschiedene Aktivitäten bieten sich an wie beispielsweise

- Spielplatz (z.B. Rutschen, Schaukeln)
- Schwimmen, Trampolin springen,
- Schulsport
- Was immer ihr Kind mag und was es aus der Puste bringt
- Singen und Musizieren mit Blasinstrumenten ist ebenfalls gut für die Lunge
- Trampolinspringen sind für gewöhnlich beliebt bei Kindern und haben gezeigt, dass sie bei der Reinigung der Atemwege helfen.