



# PCD Die Grundlagen

Suzanne Crowley  
Kinderlungenfachärztin  
Universitätsspital Oslo

**PCD** Patientenkonferenz

21. November 2023



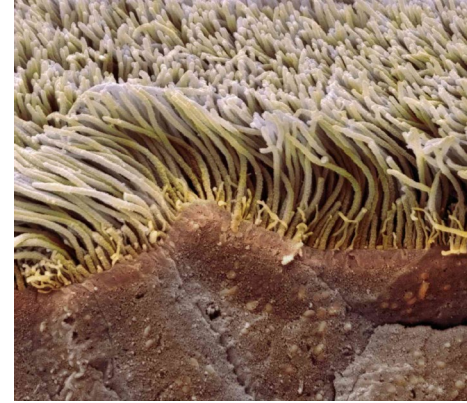
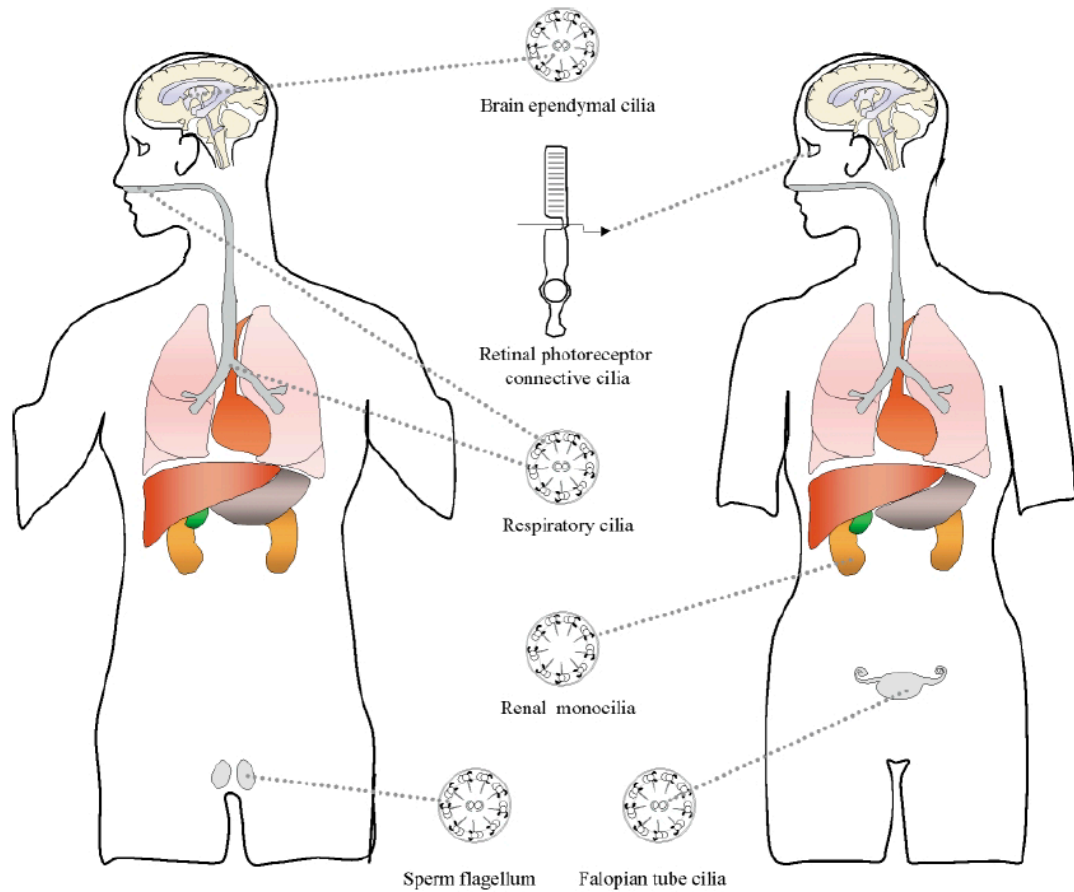
# Diskussionsthemen

- Was sind Flimmerhäärchen?
- Was tun sie und woraus bestehen sie?
- Was sind die üblichen Symptome von PCD?
- Was sind die wichtigsten gesundheitlichen Folgen von PCD?
- Wie sind die längerfristigen Aussichten für Menschen mit PCD?

# PCD - was verbirgt sich hinter dem Namen?

- **P**rimär: Der Körper ist nicht in der Lage, Zilien (Flimmerhärchen) mit einer normalen Struktur zu bilden. PCD wird nicht durch eine Verletzung der Zilien, z. B. durch eine Infektion, verursacht (sekundär).
- **C**iliär: bezieht sich auf Zilien. Zilien sind mikroskopisch kleine haarähnliche Strukturen, die beweglich oder sensorisch (können Veränderungen im Flüssigkeitsstrom erkennen) sein können.
- **D**yskinesie: abnorme Bewegung oder Beweglichkeit.
- **PCD ist eine motile Ziliopathie**, d. h. eine Krankheit, die die sich bewegenden Zilien betrifft.
- Sensorische Zilien sind in der Regel nicht von PCD betroffen.

# Wo im Körper finden wir Zilien?



400 Zellen pro cm; 200 Zilien pro Zelle

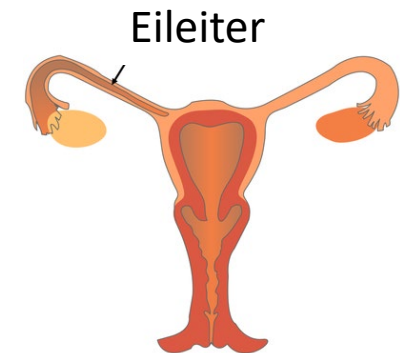
Normal

PCD



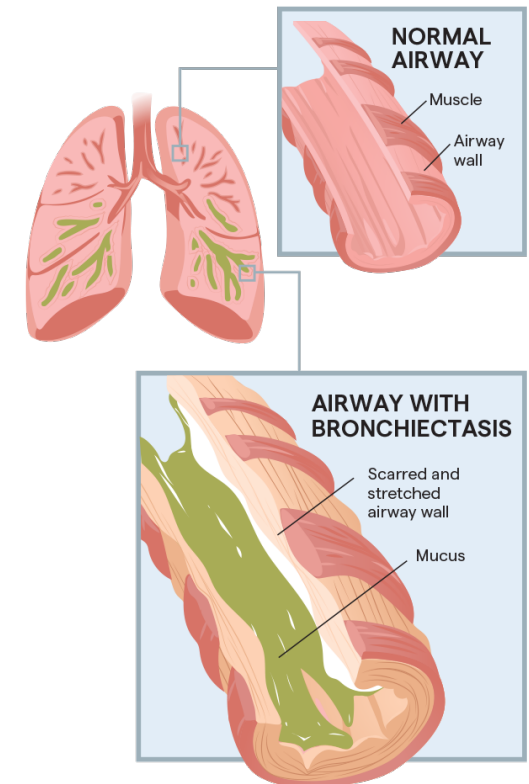
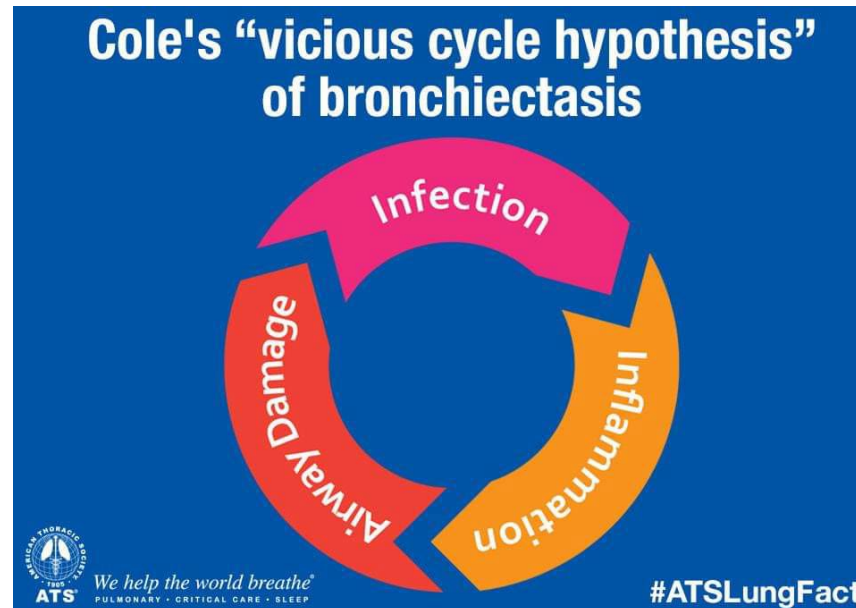
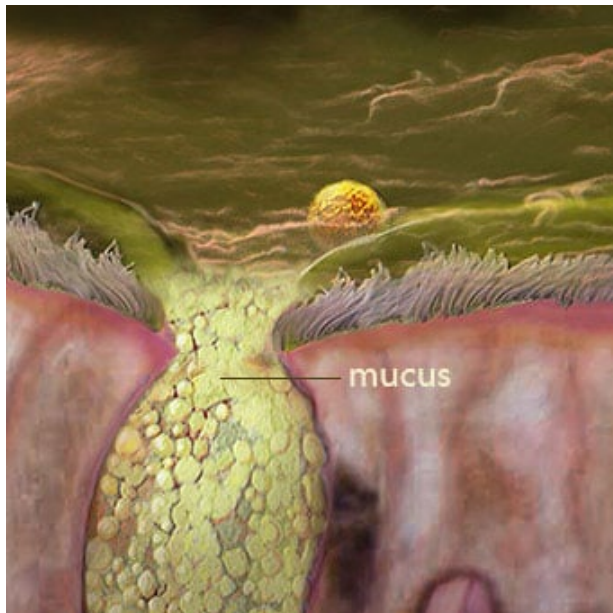
# Was tun bewegliche Zilien?

- Zilien bewegen Schleim und Partikel (Staub, Pollen, Bakterien, Viren)
  - Von der Lunge bis zum Rachen
  - Von den Nebenhöhlen und der Nase in den Rachen
  - Menschen mit PCD können den Schleim nicht bewegen und haben einen feuchten Husten und eine laufende Nase
- Zilien befinden sich auch im Mittelohr, wo sie Flüssigkeit transportieren
  - Mittelohrentzündung und Hörverlust können auftreten
- Zilien im Eileiter helfen dabei, die Eizelle in Richtung Gebärmutter zu bewegen; Frauen mit PCD können Schwierigkeiten bei der Empfängnis haben
- Die Spermischwänze haben eine ähnliche Struktur wie die Zilien und können, wenn sie von PCD betroffen sind, nicht zum Ei schwimmen und es befruchten.



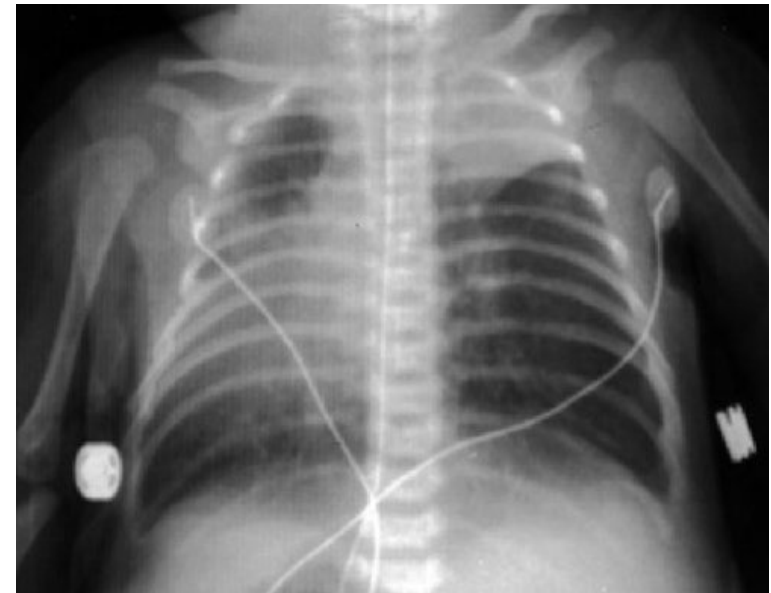
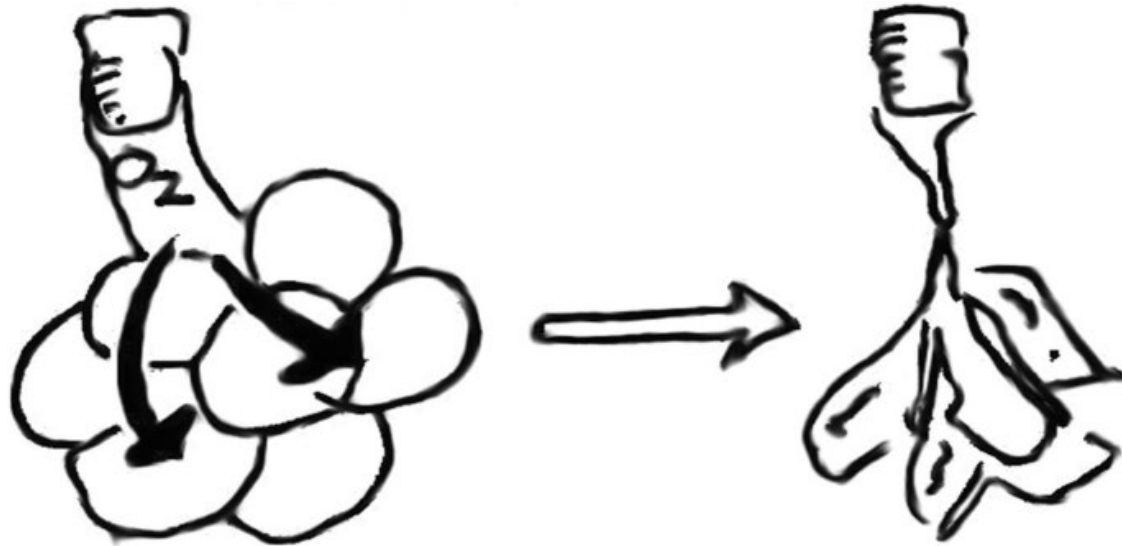
# Warum ist eine Schleimstauung problematisch?

- Wirkt als Reservoir für Bakterien
- Kreislauf von wiederkehrenden Infektionen und Verletzungen der Atemwege → Bronchiektasen



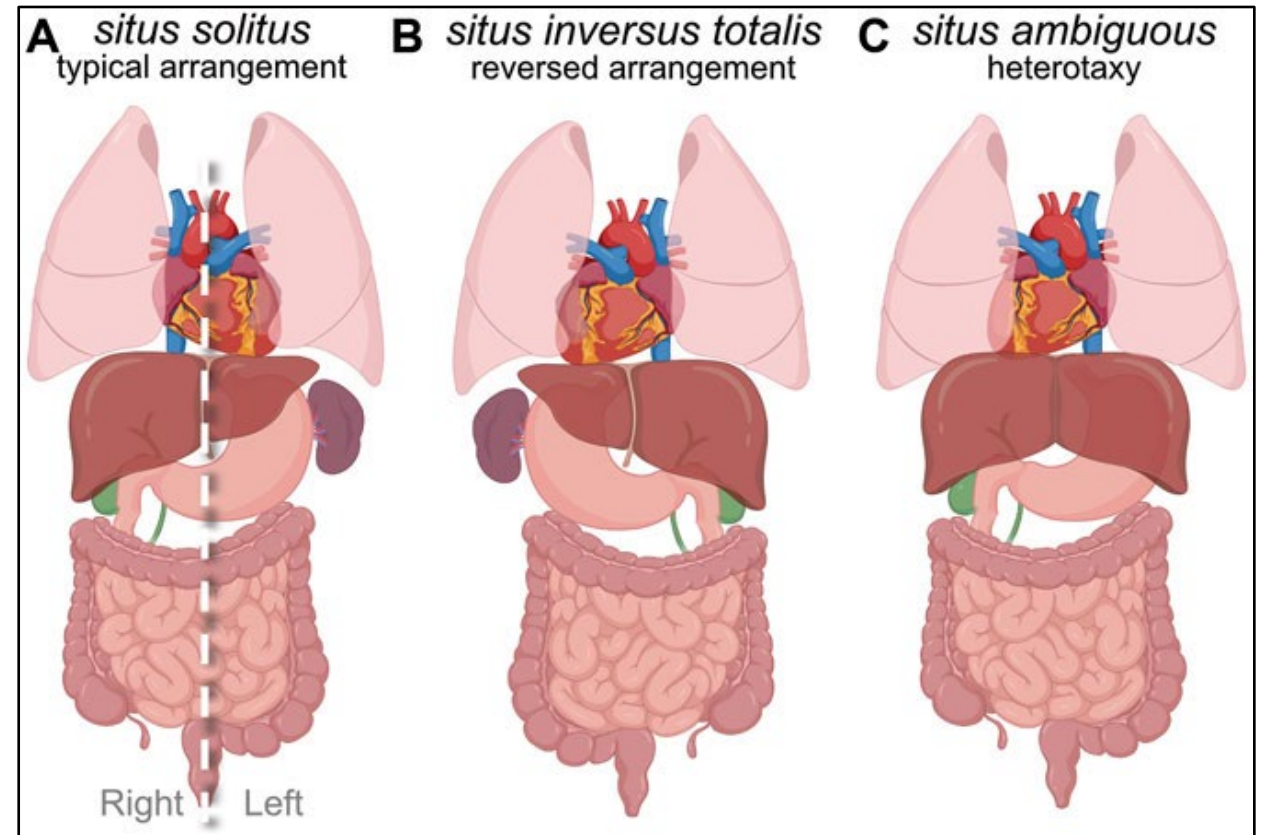
# Warum ist eine Schleimstauung problematisch?

- Kann "Pfropfen" bilden, die die Atemwege blockieren und **Atelektasen** verursachen
- **Atelektase** bezieht sich auf einen kollabierten Teil der Lunge, der Luft verloren hat.
  - Eine Atelektase kann vorübergehend sein oder dauerhaft werden



# Was tun die beweglichen Zilien sonst noch?

Zilien bestimmen die Position der Organe in Brust und Bauch während der fötalen Entwicklung



Ca. 50%

40-50%

6-12%

↓  
Kartagenersyndrom



# Heterotaxie

- Erhöhtes Risiko für Herzfehler und Herzrhythmusstörungen
- Die Milz kann fehlen oder eine schlecht funktionierende Mini-Milz sein
- Der Darm kann fehlrotiert und häufiger verdreht sein
- Eine Blinddarmentzündung kann schwer zu diagnostizieren sein (auch bei Situs inversus)
- Falls eine Herz-Lungen-Wiederbelebung erforderlich ist, ist es wichtig zu wissen, wo sich das Herz befindet
  - Situs inversus und Heterotaxie
- Bei allen Patienten, bei denen eine PCD diagnostiziert wird, sollte eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden
  - Herz und Unterleib

# Wie häufig ist PCD?

- Neue Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass etwa **1 von 7500** Menschen an PCD leidet

	Patients diagnosed with PCD				Proportion of patients per 100 000 inhabitants			
	Total	0–19 years	20–39 years	≥40 years	Total	0–19 years	20–39 years	≥40 years
Danish PCD Registry	136	49	61	26	2.3	3.8	4.2	0.9
Cyprus PCD Registry	44	14	16	14	5.1	7.4	5.9	3.5
Swiss PCD Registry	139	53	49	37	1.7	3.1	2.2	0.8
Norwegian PCD Registry	91	63	24	4	1.7	5.0	1.7	0.2 <sub>10</sub>

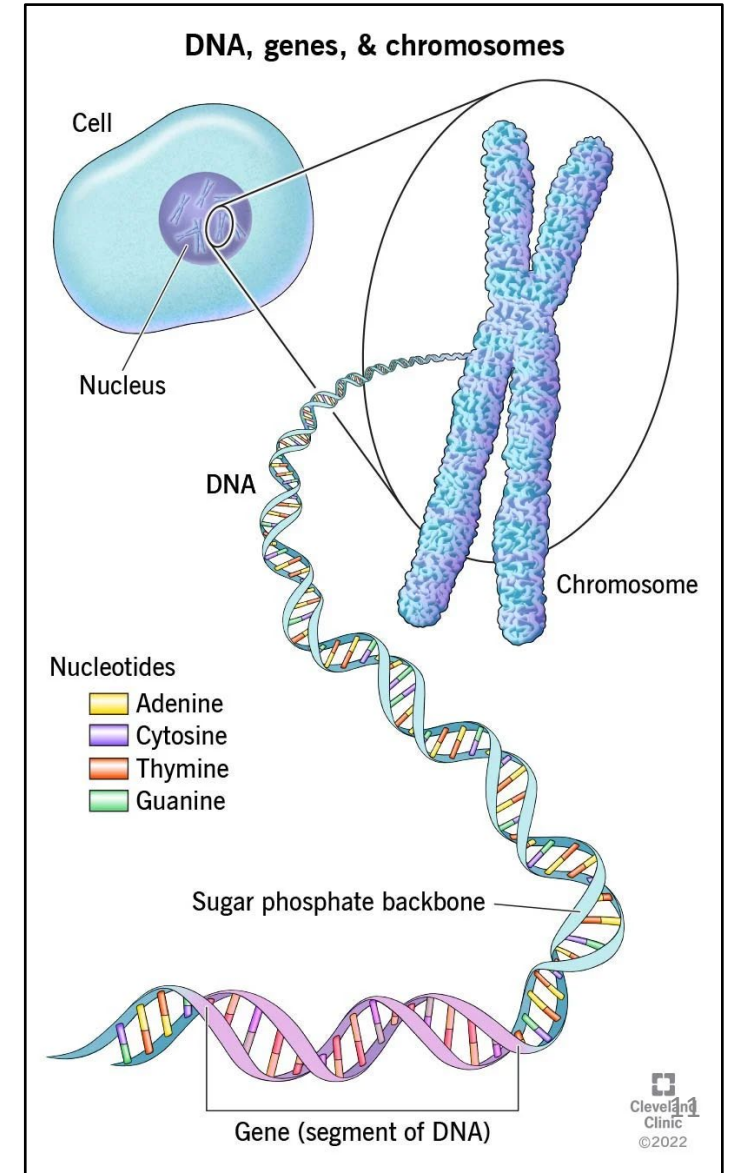
13 pro 100 000



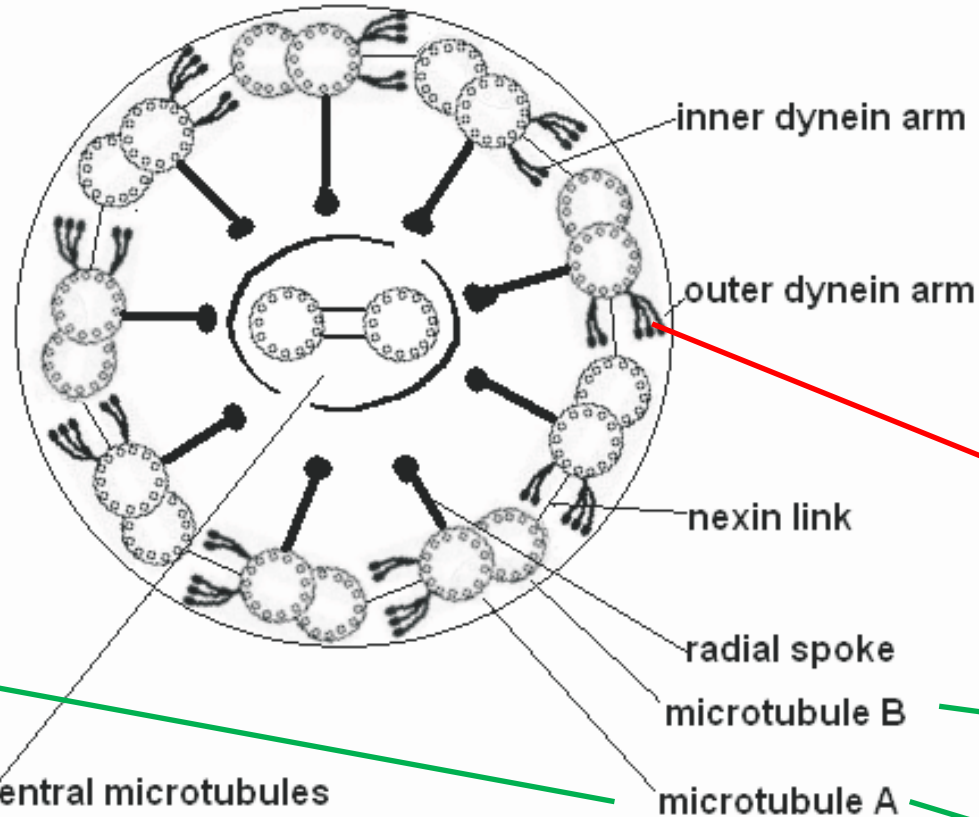
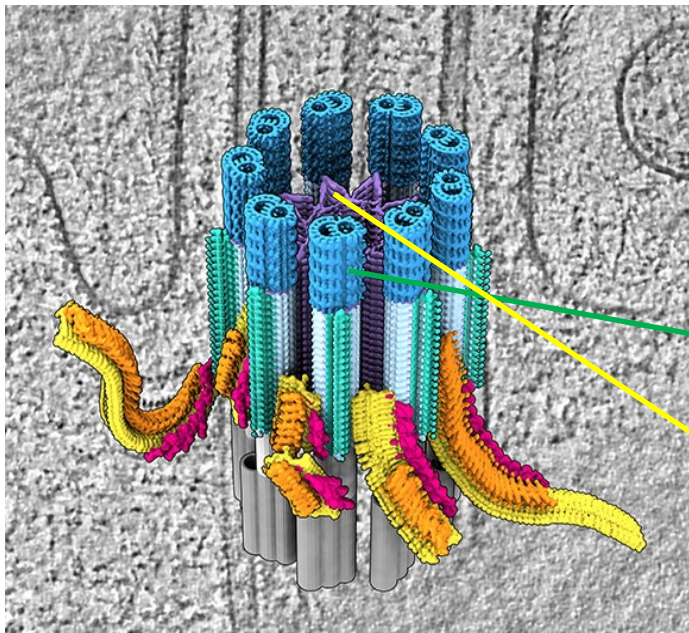
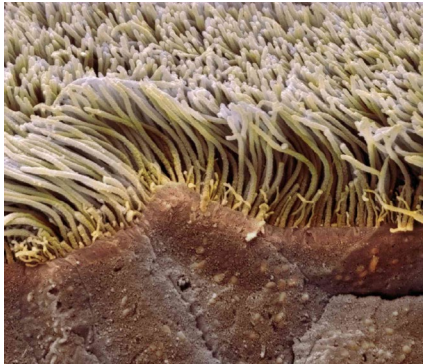
BEAT-PCD

# Was verursacht PCD?

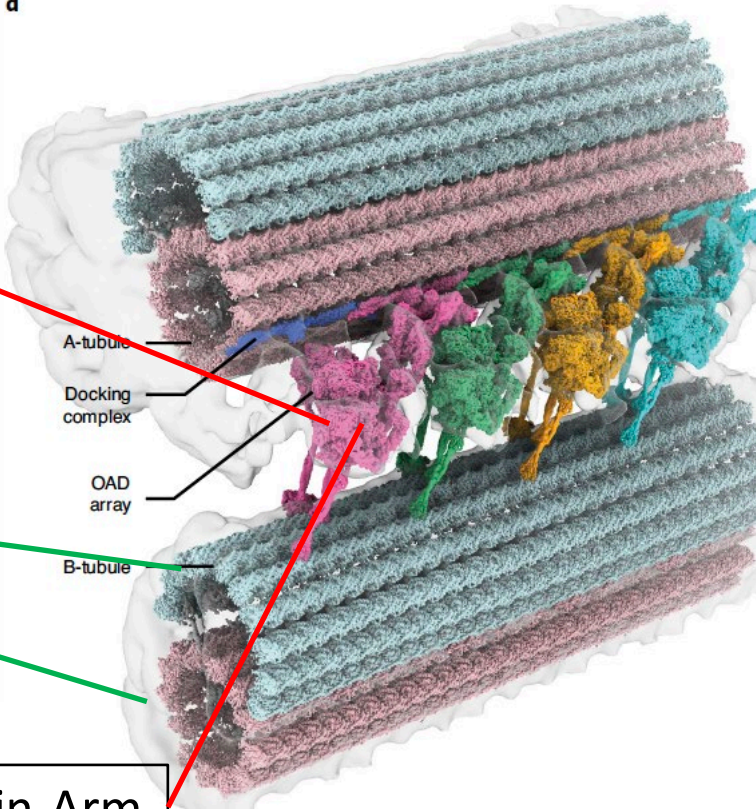
- PCD ist eine Erbkrankheit (vererbt)
- Meistens rezessiv
  - Ein fehlerhaftes Gen wird von jedem Elternteil vererbt
- Das erste Gen wurde im Jahr 2001 entdeckt
- Inzwischen sind mehr als 50 bekannt
- Man rechnet mit mindestens 250 Genen
- Gene liefern Codes für die Herstellung von Proteinen
- Die meisten fehlerhaften Gene (Mutationen) sind privat
  - Eine seltene Genmutation, die normalerweise nur in einer einzigen Familie oder einer kleinen Population vorkommt
- Genmutationen werden in etwa 80% der Fälle gefunden
- Ein Gentest ist für alle wichtig



# Zilien sind komplexe 3D-Proteinstrukturen mit internen Motoren und Transportsystemen

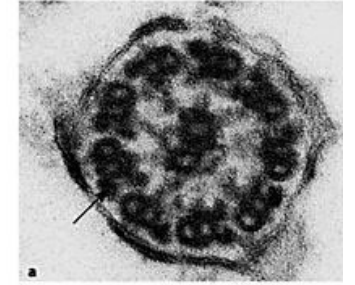


d

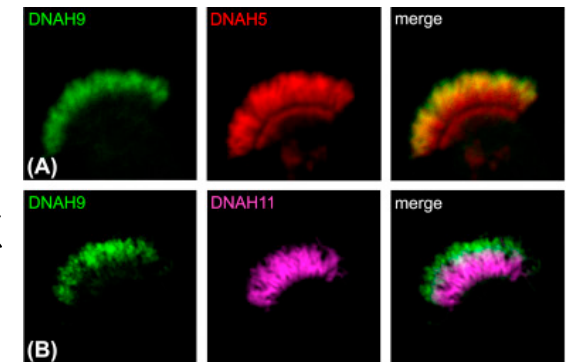


*DNAH5*: Defekte am äußeren Dynein-Arm

# Wie wird PCD diagnostiziert?



- Symptome und klinische Befunde
- Nasaless Stickstoffmonoxid: niedrig, kann aber normal sein
- Hochgeschwindigkeits-Videomikroskopie: schwierig zu interpretieren, nicht alle Zentren können das
- Elektronenmikroskopie der Zilien: kann in etwa 35 % der Fälle normal sein
- Farbfärbung von Proteinen in den Zilien: kann helfen, das Gen zu finden
- Gentests: Gen in bis zu 80 % identifiziert
  - Ungewisse Bedeutung in 20%
- "Sehr wahrscheinliche" Diagnose: negative EM, Genetik



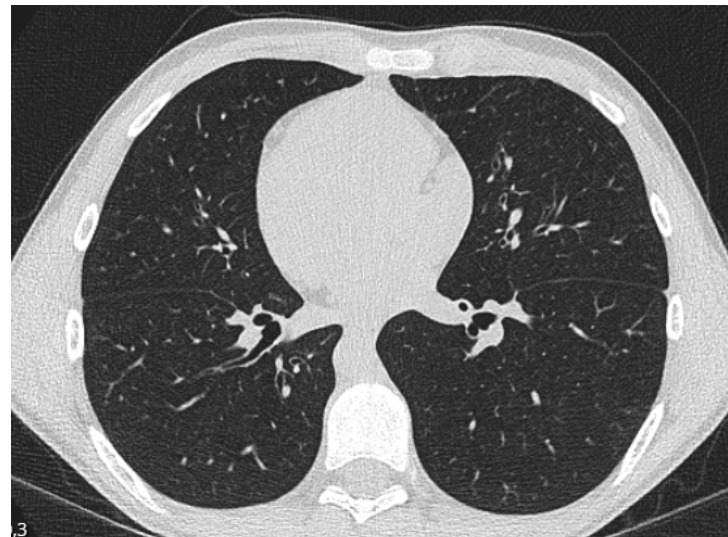
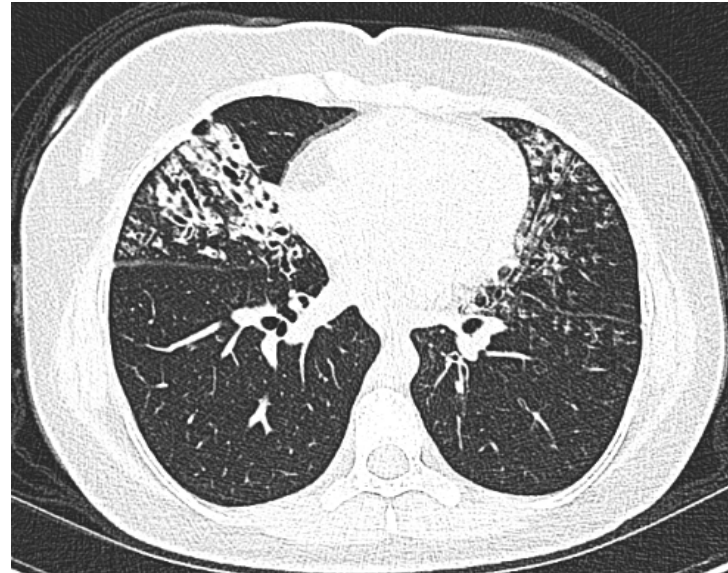
# Warum eine frühe Diagnose wichtig ist - CT der Brust

Unbehandelter Flüchtling  
diagnostiziert mit 15 Jahren

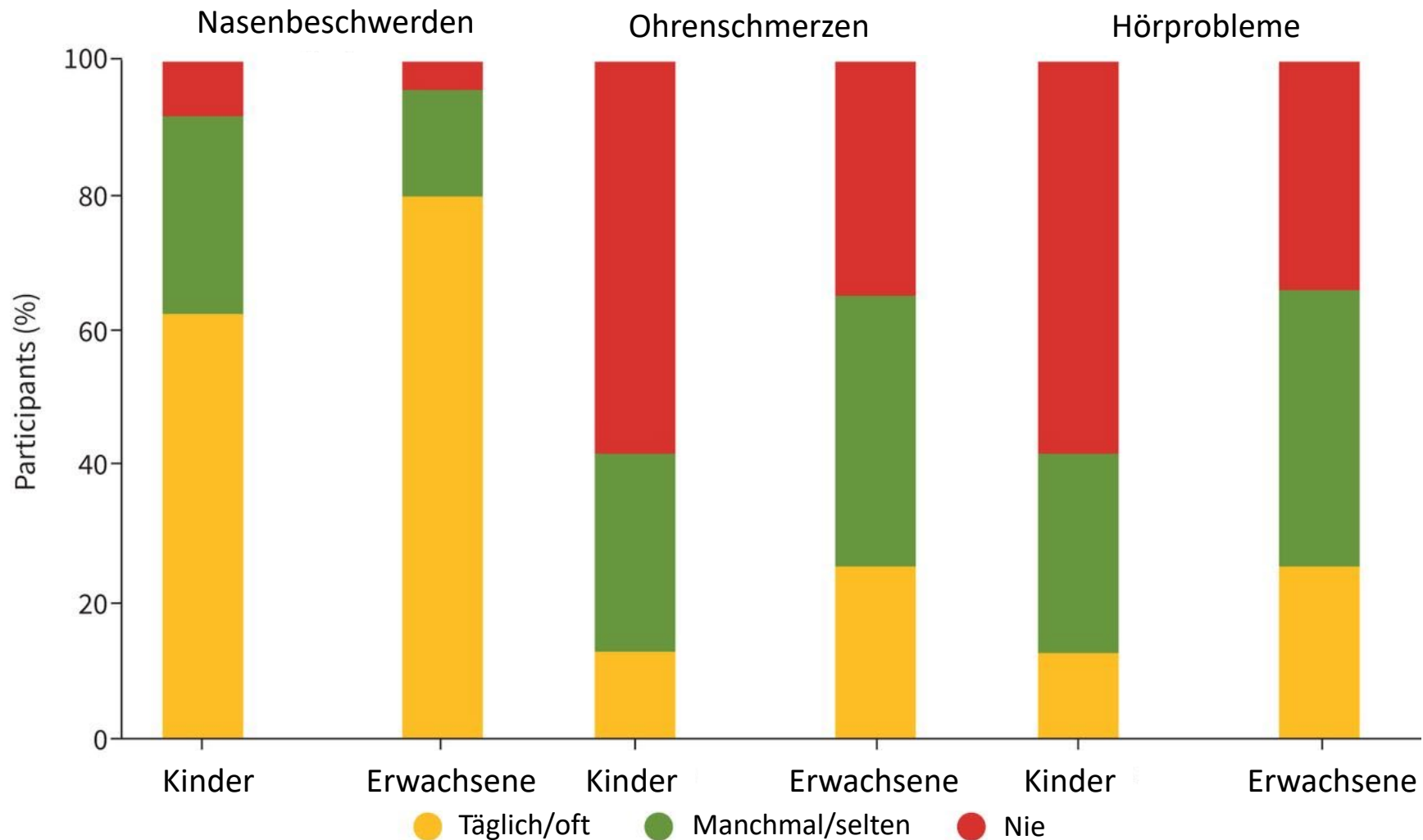


15-Jähriger diagnostiziert  
kurz nach der Geburt;  
Schwerer Genotyp CCDC40

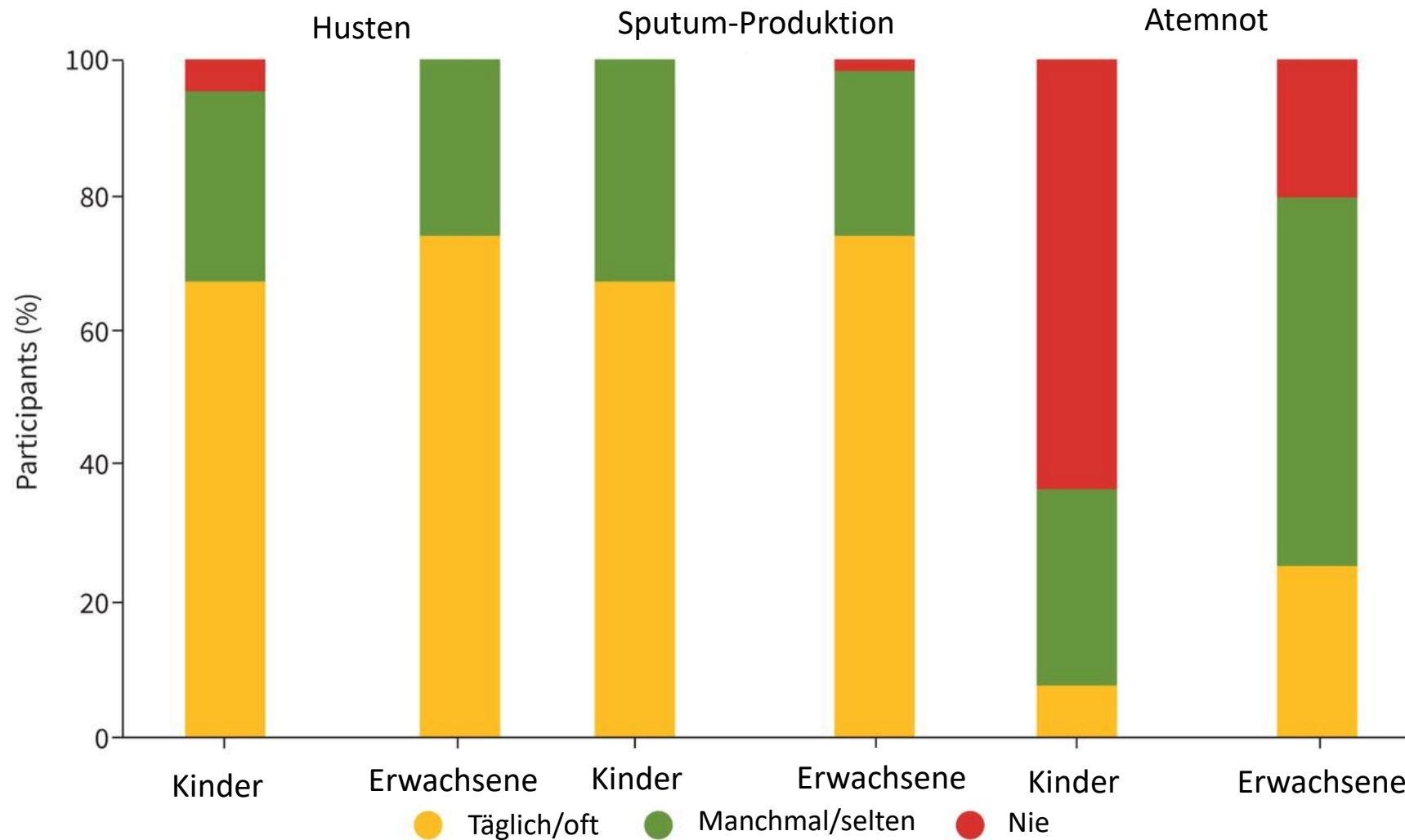
CT nicht zuverlässig durch  
Lungenfunktion vorhergesagt



# Symptome bei PCD: obere Atemwege



# Symptome bei PCD: untere Atemwege



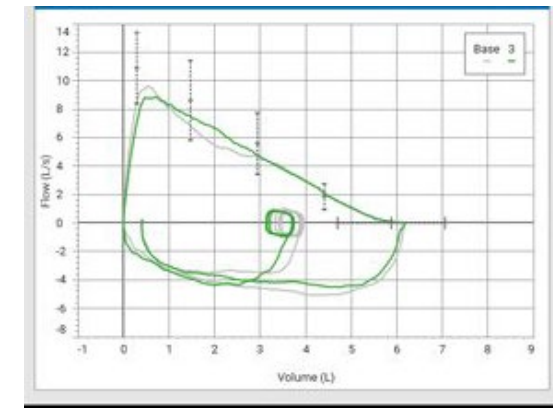


# Wie wird die Auswirkung von PCD auf die Gesundheit gemessen?

- Bewertung der Lebensqualität (PCD-spezifisch)
  - Auswirkungen von Symptomen in Bezug auf Atemwege, Gehör, Fruchtbarkeit
  - Auswirkungen der Behandlungslast
  - Emotionales Funktionieren
  - Soziales Funktionieren
- Negative Auswirkungen
  - Älteres Alter, Umfang der Behandlung, Brustsymptome, Lungenfunktion
- Erhöhte Raten von Angstzuständen und Depressionen:
  - Kinder, Jugendliche, Erwachsene und Betreuungspersonen

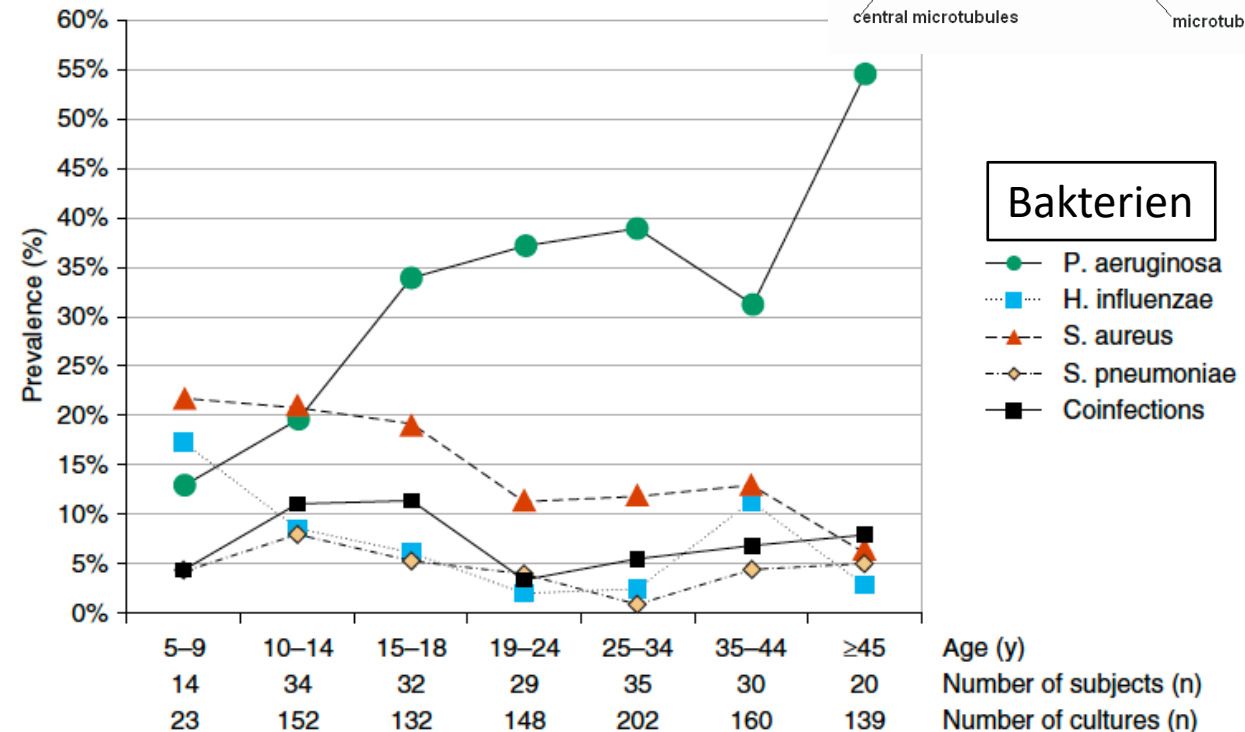
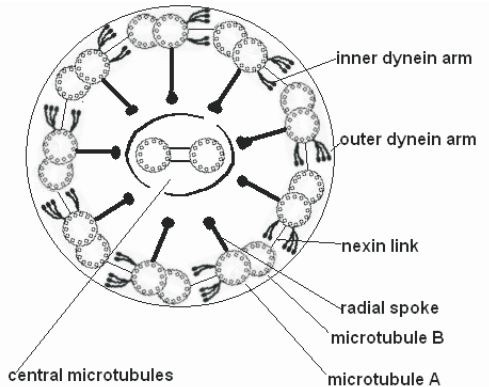
# Wie wird die Auswirkung von PCD auf die Gesundheit gemessen?

- Wachstum bei Kindern; BMI Erwachsene
- Lungenfunktion (Spirometrie)
- Aufnahmen der Nasennebenhöhlen und der Lunge (CT, MRI)
- Bakterienkultur von Schleim aus Lunge und Nase
- Notwendigkeit einer Lungentransplantation
- Lebenserwartung?



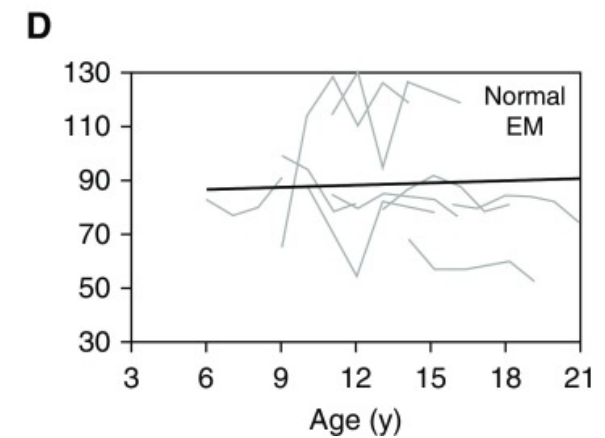
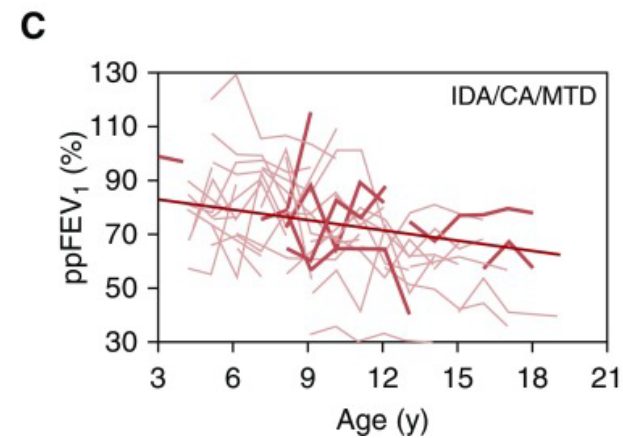
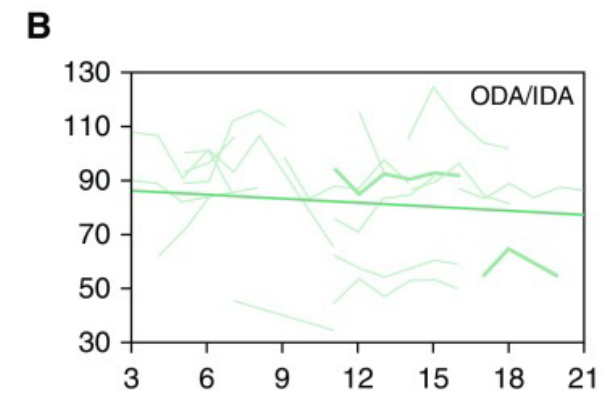
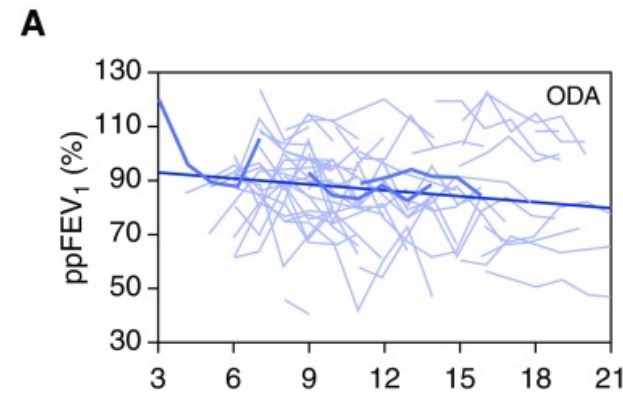
# Was beeinflusst den Schweregrad der Krankheit?

- Hängt hauptsächlich vom Genotyp ab (welches Gen mutiert ist)
  - CCDC39, CCDC40, CCNO schwerer
  - DNAH11 milder
- Alter bei der Diagnose
  - Behandlung
- Bakterien in der Lunge
- Ernährungszustand



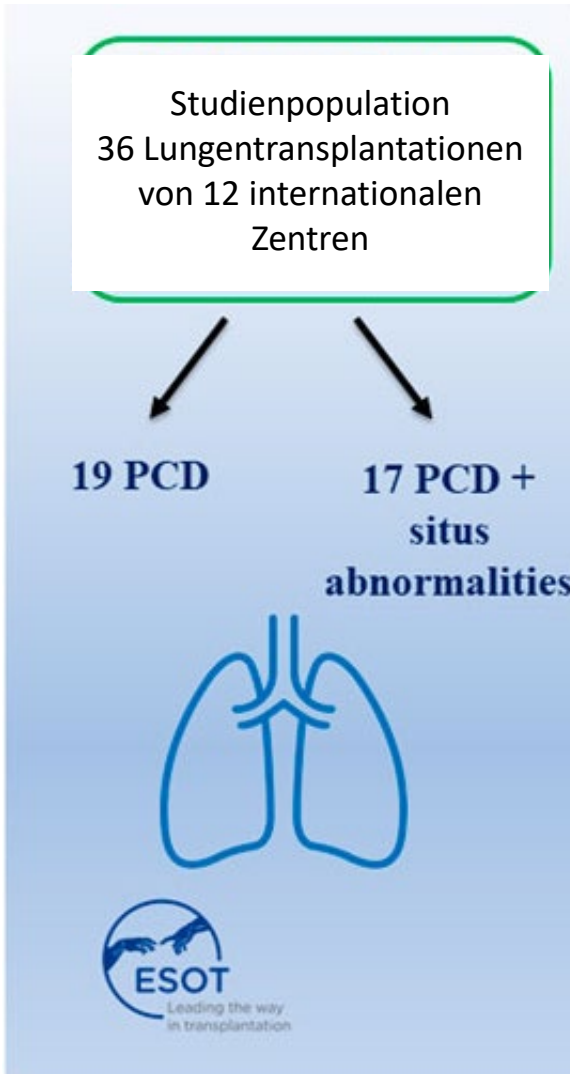
# Was sind die langfristigen Aussichten?

- Keine Langzeitstudien (Längsschnittstudien)
- Lungenfunktion über die Zeit



- Lebenserwartung unbekannt

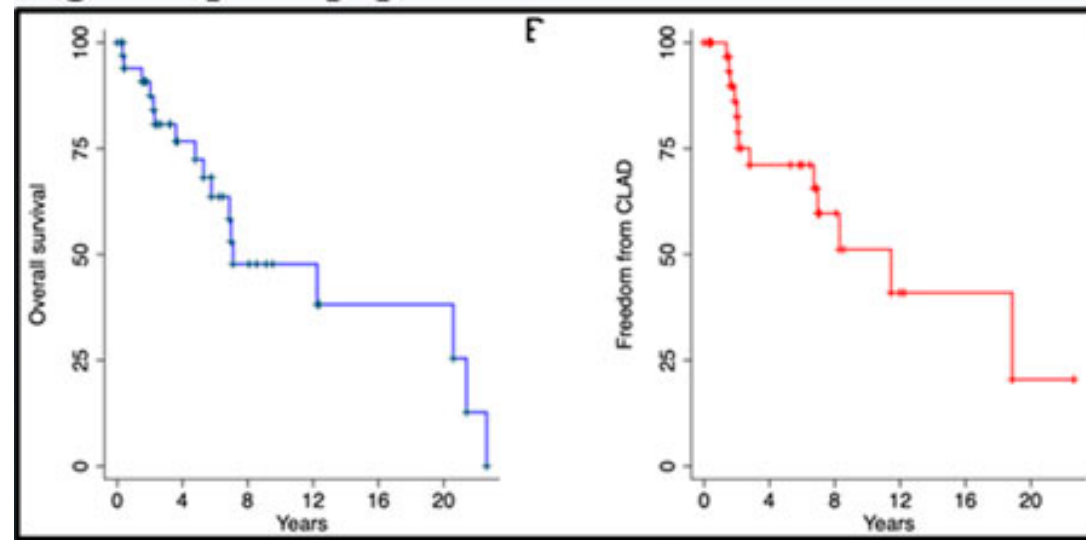
# Lungentransplantation bei PCD



Lebenserwartung

Normaler Situs

Situs inversus



MARRO M., et al. *Transpl. Int.* 2023

doi: 10.3389/ti.2023.10819

# Zusammenfassung

- PCD ist keine leichte Krankheit
- Krankheitssymptome und Schweregrad sind sehr unterschiedlich
  - Klinische Heterogenität
- PCD ist keine monogenetische Krankheit wie Mukoviszidose
  - Genetische Heterogenität aufgrund der Anzahl verschiedener ursächlicher Gene
- Mangel an Informationen über die Langzeitfolgen
  - Lungenfunktion, Lebenserwartung, Bildung, Beschäftigung, Lebensqualität von Erwachsenen
  - Andere Aspekte der Gesundheit - Knochengesundheit, kardiovaskuläre Gesundheit
- Gute Nachrichten! Fortschritte bei genbezogenen Therapien.