

# Primäre ciliäre Dyskinesie (PCD): ein kurzes Update und aktuelle diagnostische Kriterien

Loretta Müller<sup>1</sup>, Claudia Kuehni<sup>1,2</sup>, Stefan A. Tschanz<sup>3</sup>, Andreas Jung<sup>4</sup>, Philipp Latzin<sup>1</sup> und Carmen Casaulta<sup>1</sup>

## Zusammenfassung

Primäre ciliäre Dyskinesie (**Primary Ciliary Dyskinesia, PCD**) bezeichnet eine Gruppe angeborener Erkrankungen mit Störungen der Zilienmotilität. Genetik und Zilienfunktion sind unterschiedlich betroffen. Dies führt zu einer Heterogenität im klinischen Erscheinungsbild (Phänotyp) und Verlauf. Die Diagnostik ist komplex und benötigt beträchtliche Erfahrung in der Durchführung und Interpretation der Tests. Um Betroffene rasch und zielgerichtet zu behandeln, ist eine frühe Diagnose unbedingt anzustreben.

## Klinische Manifestation

Während das Vorliegen der klassischen Kartagener-Trias mit Situs inversus, Bronchiektasien und chronischer Sinusitis schnell den Verdacht auf eine Zilienfunktionsstörung aufkommen lässt, ist die Diagnosestellung bei der Mehrzahl der Patienten schwierig. Nur knapp die Hälfte der Patienten hat einen Situs inversus. Bronchiektasien sind Spätfolgen schlecht behandelter PCD und sollten nicht zur Diagnostik benutzt, sondern vermieden werden. Die typischen Symptome (Husten, Otitiden und Rhinitis) sind unspezifisch. Um den Verlauf günstig zu beeinflussen, sollte die Diagnose möglichst frühzeitig gestellt und die

Patienten multi-disziplinär an spezialisierten Zentren versorgt werden, in enger Zusammenarbeit mit dem praktizierenden Pädiater oder Hausarzt. Die Kombination von prolongiertem produktivem Husten, rezidivierenden Otitiden und einer chronischen Rhinitis/Sinusitis sollte den behandelnden Kinderarzt an eine PCD denken lassen. Über 50% der Kinder haben respiratorische Probleme als Neugeborene, die sich als verzögert auftretendes Atemnotsyndrom beim Termingeborenen oder neonatale Pneumonie äussern. Chronischer Husten und Rhinitis treten oft schon in den ersten Lebenstagen auf (*Tabelle 1*). Daneben gibt es eine lange Liste anderer Symptome, die bei einzelnen Patienten vorhanden sind (*Tabelle 2*). Viele davon sind jedoch sehr selten.

- Prolongierter produktiver Husten, oft seit den ersten Lebenstagen
- Chronische Rhinitis und Rhinosinusitis
- Rezidivierende Otitiden und chronischer Paukenerguss (Seromukotympanon)
- Neonatales Atemnotsyndrom bei Termingeborenen
- Situs inversus (Achtung: nur bei 50%)

**Tabelle 1:** Bei diesen Symptomen sollte man an eine PCD denken.

Der vom nationalen PCD-Diagnostikzentrum in Southampton entwickelte und extern validierte PICADAR-Score (*Tabelle 3*) gewichtet die wichtigsten Symptome und erlaubt, die Wahrscheinlichkeit einer PCD-Diagnose abzuschätzen (*Abbildung 1*). Wichtig zu wissen ist, dass der Score nur bei Kindern mit chronisch produktivem Husten angewendet werden sollte<sup>3</sup>.

## Pathophysiologie

Den Symptomen zugrunde liegt eine fehlende oder pathologische Funktion einer hochkomplexen Zellorganelle, der Zilie. Diese haarförmigen an der apikalen Zellmembran liegenden Strukturen mit einem mikrotubulären Zytoskelett werden in motile und immotile Zilien eingeteilt. Sie finden sich in fast allen Organen, haben neben der Bewegung von Flüssigkeiten auch mannigfaltige Transport- und «sensing»-Funktionen und sind pathophysiologisch an vielen syndromalen Krankheiten ursächlich beteiligt. Speziell zu erwähnen sind die nodalen Zilien, welche während der embryonalen Entwicklung durch ihre Rotationsbewegung die umgebende Flüssigkeit in Bewegung versetzen und damit die korrekte Lateralisation der entstehenden Organe bewirken. Funktionieren diese Zilien nicht ist die Lateralisation der Organe zufällig und es bildet sich in 50% der Fälle ein Situs inversus.

## Epidemiologie

PCD ist in der Schweiz unterdiagnostiziert. Ausgehend von einer Prävalenz von 1:10000<sup>4</sup> und einer Einwohnerzahl von 8.4 Millionen sollten in der Schweiz ca. 840 Menschen mit PCD leben. Im Schweizer Register für Patienten mit PCD sind trotz wiederholten Umfragen bei allen pädiatrischen und adulten Pneumologen, anderen Spezialärzten (HNO) und der Patientenorganisation nur 133 Patienten registriert. Mögliche Gründe für die tiefe Detektionsrate sind die unspezifische und variable Symptomatik, v. a. bei Betroffenen ohne Situs inversus, und die Schwierigkeiten in der Diagnostik, welche hohe Anforderungen an Infrastruktur und Erfahrung stellt. Das Wissen um die Erkrankung ist darüber hinaus auch heute noch in der Ärzteschaft unzureichend, wobei die Zuweisungen in die Diagnostik-Zentren in den letzten Jahren erfreulicherweise sowohl für Kinder als auch für Erwachsene deutlich zugenommen haben.

## Diagnostik

Die Diagnostik ist herausfordernd. Es gibt keinen einzelnen Gold-Standard-Test, sondern man benötigt eine Kombination verschiedener Untersuchungen<sup>2</sup>: nasales Stickstoffmonoxid (nNO), Gewinnung von nasalen Epithelzellen für Hochgeschwindigkeits-Video-Mikroskopie (HSVM, auch als HVMA bezeichnet), Transmissions-Elektronenmikroskopie (TEM), Immun-

### Abkürzungen

<b>PCD</b>	Primäre ciliäre Dyskinesie
<b>nNO</b>	nasales Stickstoffmonoxid
<b>HSVM, HVMA</b>	Hochgeschwindigkeits-Video-Mikroskopie
<b>TEM</b>	Transmissions-Elektronenmikroskopie
<b>IF</b>	Immunfluoreszenz
<b>ERS</b>	European Respiratory Society

<sup>1</sup>Pädiatrische Pneumologie, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital Bern, Universität Bern, Schweiz; <sup>2</sup>Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern, Schweiz; <sup>3</sup>Institut für Anatomie, Universität Bern, Schweiz; <sup>4</sup>Pneumologie, Universitäts-Kinderspital Zürich, Schweiz

Altersgruppe	Erscheinung	Indikation für PCD Diagnostik		Vorkommen bei PCD
		absolut	relativ	
Alle	<b>Persistenter produktiver Husten ohne andere Ursache</b>	X		<b>Häufig</b>
	<b>Situs inversus (totalis oder partialis)</b>	X		<b>Knapp 50%</b>
	<b>Heterotaxie (komplexe Lateralitätsdefekte) mit/ ohne Herzdefekte mit respiratorischer Symptomatik</b>	X		<b>Ca. 10%</b>
	<b>Angeborenes komplexes Herzvitium (v. a. TGA)</b>	X		<b>Ca. 5%</b>
	<b>Persistente nicht-allergische Rhinitis</b>	X		<b>Häufig</b>
	<b>Geschwister von PCD-Betroffenen</b>	X		<b>Häufig</b>
	<b>Chronische Otitis media</b>	X		<b>Häufig</b>
	Ventrikulomegalie und Hydrozephalus aufgrund einer Aquäduktstenose		X	Sehr selten
	Jungen mit orofaziale digitalem Syndrom Typ 1	X		Sehr selten
Ösophagus- und biliäre Atresie		X	Sehr selten	
Säuglinge	<b>Neonatales Respiratory distress syndrome, Atelektase beim reifen Neugeborenen</b>	X		<b>Häufig</b>
	<b>Kontinuierliche Rhinorrhoe, beginnend am ersten Lebenstag</b>	X		<b>Häufig</b>
Kinder	<b>Chronischer feuchter/produktiver Husten mit rezidivierenden Atelektasen (v. a. des Mittellappens) und Pneumonien ungeklärter Genese</b>	X		<b>Häufig</b>
	<b>Bronchiectasen ungeklärter Genese</b>	X		<b>Häufig</b>
	<b>Atypisches therapierefraktäres Asthma (v. a. mit feuchtem Husten)</b>	X		<b>Häufig</b>
	<b>Täglich bestehende therapierefraktäre Rhinitis</b>	X		<b>Häufig</b>
	<b>Chronische Otitis media mit Ergüssen und Mittelohrschwerhörigkeit</b>	X		<b>Häufig</b>
	<b>Chronische Sinusitis</b>	X		<b>Häufig</b>
	Schwere gastroösophageale Refluxerkrankung		X	Mittel
	Retinitis pigmentosa (Jungen)		X	Sehr selten
Polyzystische Nierenerkrankung		X	Sehr selten	
Jugendliche/ Erwachsene	<b>Progrediente Bronchiectasen unklarer Ursache (betont in Mittellappen/Lingula und Unterlappen)</b>	X		<b>Häufig</b>
	<b>Chronische mukopurulente Sputumproduktion</b>	X		<b>Häufig</b>
	<b>Unklarer progredienter Abfall der Lungenfunktion</b>		X	<b>Häufig</b>
	<b>Infertilität durch Spermiodysmotilität</b>	X		<b>Häufig</b>
	Polyposis nasi		X	Mittel
	Uhrglasnägel oder Trommelschlägelfinger		X	Mittel
	Weibliche Infertilität und Extrauterin gravidität		X	Selten

**Tabelle 2:** Mögliche Symptome bei PCD. Häufig auftretende Symptome sind fett gedruckt. Abgeändert von <sup>1)</sup> und ergänzt aus <sup>2)</sup>

fluoreszenz (IF), Zellkulturen und genetische Untersuchungen <sup>2),5)</sup>.

### Nasales Stickstoffmonoxid (nNO)

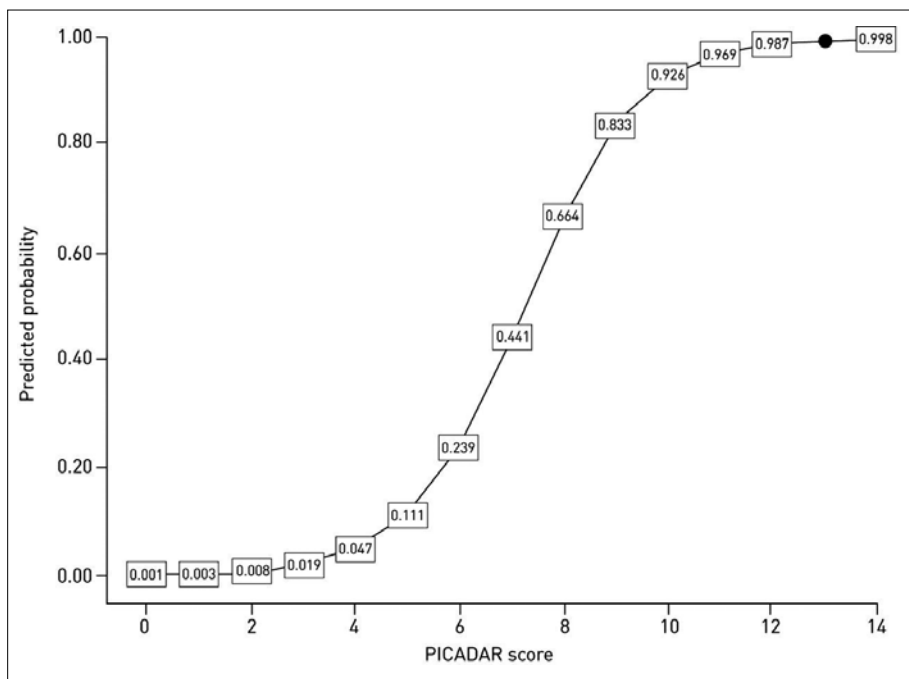
NO wird von den Epithelzellen der unteren und oberen Atemwege produziert. Die NO-Konzentration beträgt in den unteren Atemwegen in der Regel beim Gesunden um die 25 ppb, in der Nase zwischen mehreren 100 und >1000 ppb. Bei Patienten mit PCD betragen die nasalen NO-Werte oft nur wenige ppb, die Ursachen der erniedrigten nNO-Werte bei

PCD sind noch unklar <sup>6)</sup>. Die Messung von nNO eignet sich gut als Screening-Methode für PCD in tertiären Zentren, bei weniger selektierten Patienten (wie in der Primärversorgung) ist der prädiktive Wert eines tiefen nNO allerdings schlecht – nur sehr wenige (<10%) der Patienten mit einem niedrigen nNO in einer Praxis haben tatsächlich PCD <sup>5),7)</sup>. Auch falsch niedrige Werte kommen vor (z. B. bei Rhinitis, Nasenpolypen, Sinusitis usw.). Bei einer stark PCD-verdächtigen Anamnese sind auch bei normalen nNO-Werten weitere Ab-

klärungen angezeigt, da bekannt ist, dass das nNO bei einigen PCD-Mutationen im normalen Bereich liegt <sup>2)</sup>. Die Technik der nasalen NO-Messung ist altersabhängig, erfordert viel Erfahrung und sollte daher in spezialisierten Zentren durchgeführt werden <sup>2)</sup>.

### Gewinnung von Epithelzellen

Wenn Anamnese und PICADAR-Score den Verdacht für eine PCD-Erkrankung erhärten und/oder die nNO-Werte tief sind, sind weiterführende Untersuchungen sinnvoll. Dafür



**Abbildung 1:** Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer PCD. Auf der Y-Achse kann man die Wahrscheinlichkeit einer PCD ablesen für die jeweiligen Werte des Picadar Scores (x-Achse)<sup>3)</sup>

PICADAR		
Does the patient have a daily wet cough that started in early childhood?	<b>Yes</b> – complete PICADAR <b>No</b> – <b>STOP</b> . PICADAR is not designed for patients without a wet cough	
1. Was the patient born pre-term or full term?	Term	2
2. Did the patient experience chest symptoms in the neonatal period (e.g. tachypnoea, cough, pneumonia)?	Yes	2
3. Was the patient admitted to a neonatal unit?	Yes	2
4. Does the patient have a situs abnormality (situs inversus or heterotaxy)?	Yes	4
5. Does the patient have a congenital heart defect?	Yes	2
6. Does the patient have persistent perennial rhinitis?	Yes	1
7. Does the patient experience chronic ear or hearing symptoms (e.g. glue ear, serous otitis media, hearing loss, ear perforation)?	Yes	1
<b>Total score =</b>		

**Tabelle 3:** PICADAR-Score. Wahrscheinlichkeit von PCD bei Kindern mit chronisch produktivem Husten<sup>3)</sup>

werden mittels eines nasalen (oder seltener bronchialen) Brushings Epithelzellen entnommen und für die weitere Diagnostik aufbereitet. Beim nasalen Brushing werden kleine Bürstchen in die Nasenlöcher eingeführt und mittels Drehbewegung Zellen von den mittleren oder unteren Nasenmuscheln gewonnen. Die Entnahme wird von den Betroffenen als unangenehm bis schmerzhaft empfunden. Die Applikation von Lokalanästhetika ist aber wegen Beeinflussung des Zilienschlages kon-

traindiziert. Allenfalls kann die Entnahme durch den Einsatz eines Sedativums erleichtert werden. Je mehr Erfahrung die Untersucher haben, desto höher fällt der Ertrag an Zellen aus. Die Zellen sollten möglichst bald (innerhalb von Stunden) nach der Entnahme weiterverarbeitet werden.

**Hochgeschwindigkeits-Video-Mikroskopie (HSVM, HVMA)**

Die gewonnenen Zellen werden unter einem

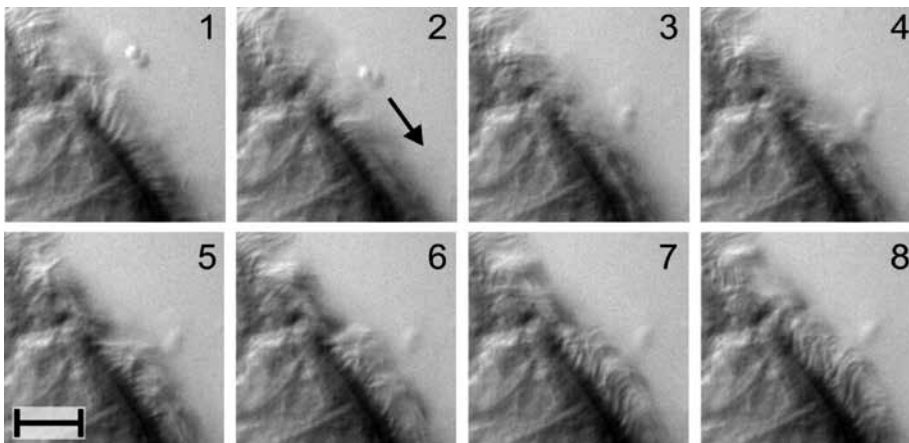
Lichtmikroskop begutachtet und der Zilienschlag mit einer Hochgeschwindigkeits-Kamera aufgenommen (mit 300 Bildern/Sekunde). Mittels spezieller Programme kann der Zilienschlag verlangsamt (30-60 Bilder/Sekunde) beobachtet und analysiert werden (siehe Abbildung 2). Das Schlagmuster (Bewegung, Amplitude, Koordination innerhalb einer Zelle wie auch zwischen den Zellen) und die Schlagfrequenz werden beurteilt. Die Schlagfrequenz ist bei PCD oft reduziert, kann jedoch bei gewissen Mutationen auch erhöht sein, sodass die Schlagfrequenz nie alleine für die Beurteilung verwendet werden darf, sondern immer nur in Kombination mit dem Schlagmuster<sup>2)</sup>.

Die HSVM stellt heute das zentrale Element der PCD-Diagnostik dar; sie soll bei jedem klinischen Verdacht auf eine PCD mit wiederholt niedrigem nasalem NO durchgeführt werden. Die internationalen ERS-Guidelines empfehlen, sowohl die Messung des nasalen NO als auch die HSVM dreimal zu wiederholen, bevor eine Diagnose bestätigt werden kann. Ob dies bei eindeutigen Befunden wirklich notwendig ist, ist im Moment noch unklar<sup>2)</sup>. HSVM sollte nicht als alleinige Methode zur Diagnose benutzt werden, da subtile Defekte oft schwierig zu diagnostizieren sind und eine Bestätigung mit einer zweiten Methode die diagnostische Sicherheit erhöht.

Die HSVM hat gegenüber der TEM den Vorteil, dass sie nicht nur strukturelle Defekte, sondern auch funktionelle PCD-Varianten erfassen kann, welche der Ultrastruktur-Analyse entgehen<sup>8)</sup>. Die Untersuchung benötigt Erfahrung und entsprechende Ausrüstung. Daher wird sie nur an spezialisierten Zentren mit einer genügend hohen Zahl an Untersuchungen durchgeführt (in der Schweiz derzeit am HUG Genf, Kinderklinik des Inselspitals Bern und Kinderspital Zürich).

**Transmissions-Elektronenmikroskopie (TEM)**

Lange Zeit galt die Untersuchung der ziliären Ultrastruktur mittels TEM als Goldstandard der PCD-Diagnostik. Seit aber mehrere PCD-verursachende Mutationen entdeckt wurden, die eine normale Ultrastruktur aufweisen<sup>9)</sup>, und moderne Methoden der Zilienfunktionsanalyse zur Verfügung stehen, hat die TEM heute in erster Linie einen bestätigenden Charakter. Man geht davon aus, dass ca. 30% der PCD-Fälle eine normale Ultrastruktur aufweisen.

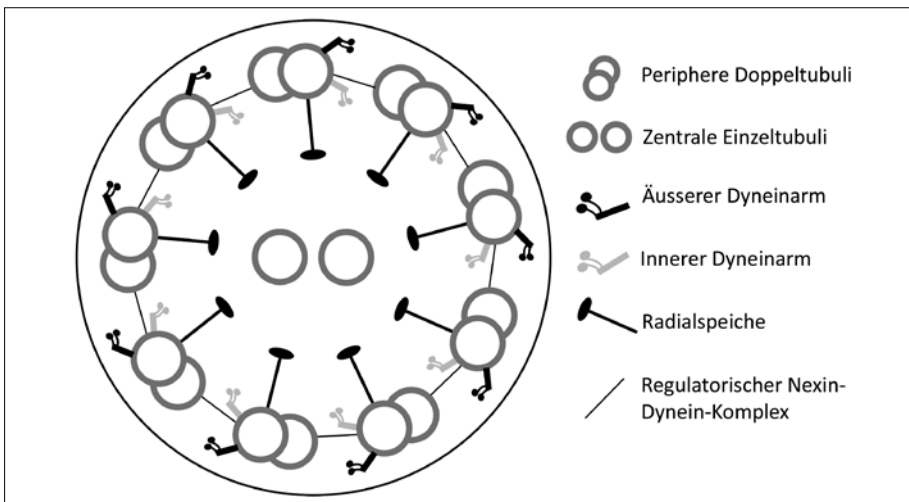


**Abbildung 2:** HSVA Aufnahme eines nasalen Brushings. 2-jähriger Junge mit chronischer Bronchitis, keine Hinweise für eine PCD. Gerichteter Partikeltransport sichtbar (Pfeil), normales Schlagmuster. Sequenz eines kompletten Zilienschlagzyklus, ca. 80 ms umfassend (Frequenz 12Hz). Balken 10µm

Die Ultrastruktur der Zilien besteht aus neun Doppeltubuli und zwei einzelnen Zentraltubuli. Die äusseren Doppeltubuli haben äussere und innere Dyneinarme und sind per regulatorischem Nexin-Dynein-Komplex miteinander verbunden. Von jedem Doppeltubulus verläuft eine Radialspeiche in Richtung Zentrum (Abbildung 3). Mit Hilfe der TEM können vor allem Defekte der äusseren und inneren Dyneinarme, Desorganisation der Tubuli mit/ohne Verlagerung der Zentraltubuli (u. a. «Transposition»), siehe Abbildung 4) und Unordnung bezüglich der Orientierung der zentralen Tubuli erkannt werden. Die Analyse mittels TEM ist zeitaufwändig und kostenintensiv. Zudem erfordert sie viel Erfahrung und die entsprechende Ausrüstung und kann nur an spezialisierten Zentren von geschultem Fachpersonal durchgeführt werden.

**Immunfluoreszenz (IF)**

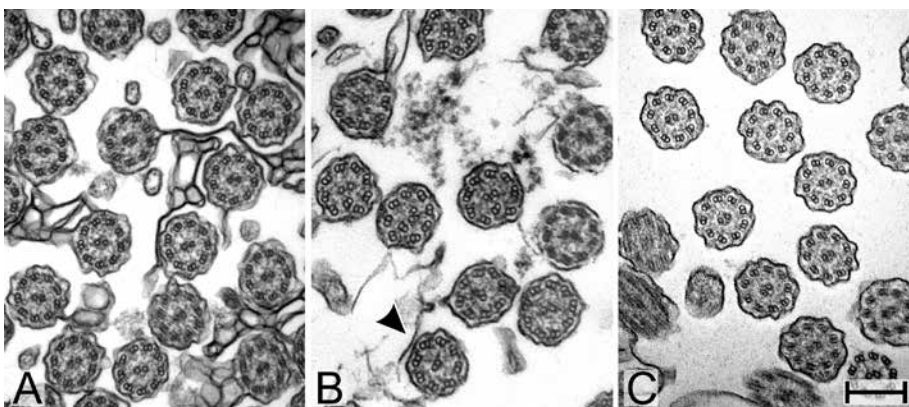
In den letzten Jahren wurde die Immunfluoreszenz zum Portfolio der PCD-Diagnostik hinzugefügt. Die IF macht spezifische Proteine der Zilien sichtbar und zeigt gegebenenfalls deren Abwesenheit. Diese Methode ist schneller und kostengünstiger als TEM<sup>10</sup>, benötigt weniger teure Geräte und kann einige Defekte, die in der TEM nicht sichtbar sind, detektieren. Aufgrund dieser verbesserten Sensitivität ersetzt die IF in einigen Zentren mittlerweile die TEM als diagnostisches Tool zur Bestätigung der Erkrankung. Die Grenzen für diese Methode bestehen vor allem in der Verfügbarkeit der Antikörper für die spezifischen Proteine.



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung der ziliären Ultrastruktur

**Zellkultur**

Die Kultivierung der nasalen Epithelzellen an der Luft-Flüssigkeits-Grenze (air-liquid-interface) ist eine Möglichkeit, Schwächen des frischen nasalen Brushings zu umgehen. Sie ermöglicht es, potentielle sekundäre Pathologien durch Infektionen zu eliminieren und die Anzahl verwertbarer Zellen und Zellgruppen sowohl für die HSVM, als auch für TEM und IF zu erhöhen. Die Schwierigkeit besteht darin, die Zellen zur sogenannten «Re-Differenzierung», resp. zur in-vitro-Ziliogenese zu bringen. Dies kann durch spezialisierte Protokolle unter der Verwendung spezifischer Zellkulturmedien erreicht werden. Dieses Prozedere braucht eine entsprechende Ausrüstung und Expertise und dauert mehrere Wochen. Zwar sind die Erfolgschancen auf eine erneute Ziliogenese mit den neusten Medien mittlerweile recht hoch (ca. 80-90%), es kann aber noch immer vorkommen, dass eine Probe kontami-



**Abbildung 4:** TEM-Aufnahmen Zilienquerschnitte. Elektronenmikroskopische Aufnahmen von humanen Nasalbrushings, Vergrößerung ca. 60 000 x. Balken: 250 nm. A: gesunde Kontrolle, 10-jähriges Mädchen, chronische Rhinopathie, normaler Vitalbefund. B: 2-monatiger Knabe, unklare Pneumopathie, Vitalbefund mit tiefer Schlagfrequenz, PCD-Diagnose aufgrund verschiedener tubulärer Störungen im TEM, u. a. multiple Transpositionen (Pfeil, fehlendes Zentralpaar, ein peripherer Doppeltubulus rutscht nach zentral). C: 7-jähriger Junge, chronische, unklare Pneumopathie, komplett amotile Zilien. PCD-Diagnose im TEM durch komplettes Fehlen der äusseren UND inneren Dyneinarme

niert ist oder sich keine Zilien bilden. In diesen Fällen muss das Brushing wiederholt werden.

Zellkultur alleine verschafft noch keine PCD-Diagnose, es verbessert jedoch die Ergebnisse der HSVM, TEM und IF, insbesondere in Fällen, in denen sich die primäre Diagnostik aufgrund von sekundären Veränderungen und/oder Sekret als schwierig erweist. Deshalb empfiehlt die ERS explizit die Verwendung von Zellkulturen<sup>2)</sup>.

**Genetik**

Die unterschiedliche Ausprägung der Funktionsstörungen und die daraus resultierende

heterogene klinische Manifestation werden durch die verschiedenen zugrundeliegenden genetischen Defekte verursacht. Mittlerweile kann die PCD-verursachende Genmutation in 50-75% der Fälle identifiziert werden. Weltweit wurden bis heute knapp 40 Gene entdeckt, deren Mutationen PCD verursachen<sup>2)</sup>. Die Mutationsanalyse auf PCD-assoziierte Gendefekte hat heute noch den Stellenwert einer wissenschaftlichen Anwendung, kann aber in einigen Fällen einen wesentlichen Beitrag zur Diagnosestellung einer PCD leisten. Da die Anzahl möglicherweise betroffener Gene gross ist, ist die Analyse entsprechend aufwändig. Nebst der Identifikation der

Mutation per Next-Generation-Sequencing braucht es auch eine Bestätigung per Sanger Sequencing und einen Abgleich mit den Eltern. Mit der Identifikation von weiteren PCD-Genen und High-Throughput-Sequencing-Technologien wird die Genetik in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen.

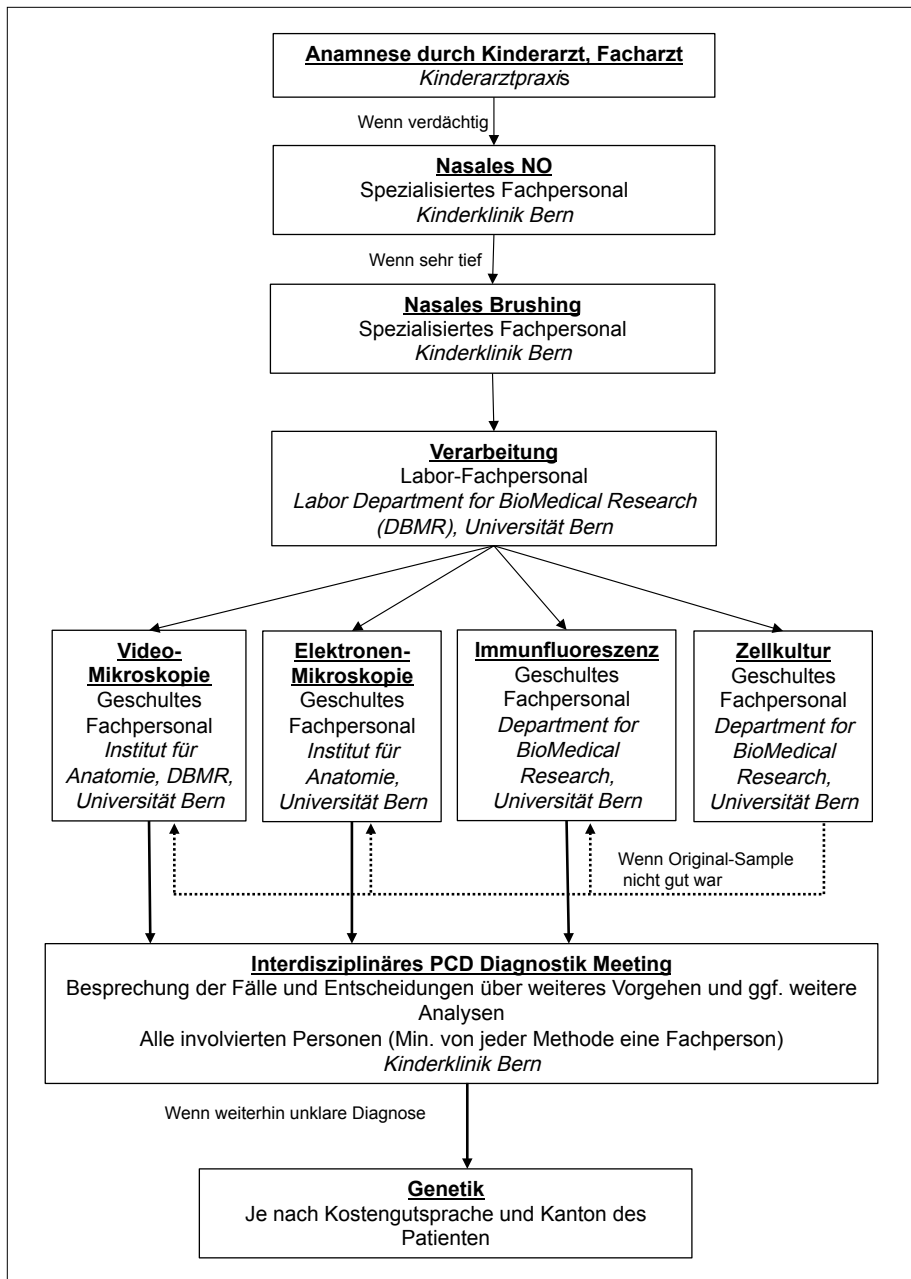
**Gesamthafte PCD-Diagnostik**

Da sich die PCD-Diagnostik in den letzten Jahren rasant entwickelt hat, gibt es in der Schweiz im Moment noch keine fest etablierten Strukturen, die den neuen Richtlinien der ERS gerecht werden. Einzelne diagnostische Untersuchungen werden an verschiedenen Zentren durchgeführt, wie oben erwähnt wird die HSVM z. B. am HUG in Genf, an der Kinderklinik des Inselspitals Bern und am Kinderspital Zürich durchgeführt. *Abbildung 5* zeigt eine Übersicht über den neu etablierten Ablauf der PCD-Diagnostik an der Kinderklinik des Inselspitals Bern.

**Therapie**

Die Therapie von Patienten mit PCD basiert noch auf wenigen fokussierten Studien, vor allem aber aus klinischer Erfahrung und in Analogie zur Therapie bei Patienten mit cystischer Fibrose und Bronchiektasen und chronischer Sinusitis anderer Ätiologie. Die aktuellen Therapieempfehlungen, basierend auf einem Konsens internationaler PCD-Experten, wurden in mehreren aktuellen Reviews zusammengefasst<sup>11),12)</sup>. Die Patienten werden – am besten in shared care mit dem praktizierenden Pädiater oder Hausarzt – von multidisziplinären Teams an PCD-Zentren betreut und in der Regel im 3-monatlichen Abstand klinisch kontrolliert. Zu den involvierten Spezialisten gehören pädiatrische Pneumologen, HNO-Ärzte, Physiotherapeuten und Sozialberatungs-Fachpersonen. Die Kontrollen werden durch Lungenfunktions-Tests, Mikrobiologie von Rachenabstrich oder Sputum, und regelmässige Bildgebung ergänzt.

Die tägliche Therapie des Patienten orientiert sich an den Symptomen und beinhaltet bronchiales und nasales Clearing des Sekrets mit Nass-Inhalation und Nasenspülung mit Kochsalzlösung sowie altersentsprechend angepasster Atemphysiotherapie (Sekret drainage)<sup>13)</sup>. Paff et al. publizierten 2017 Resultate zur Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung bei PCD-Patienten<sup>14)</sup>. Obwohl die Wirksamkeit nicht eindeutig gezeigt werden konnte, sind diese Daten wichtig, da es sich um die erste randomisierte Therapie-Studie bei Patienten



**Abbildung 5:** Ablauf der PCD Diagnostik am Beispiel der Kinderklinik Inselspital Bern

mit PCD handelt. Regelmässige mikrobiologische Proben aus den unteren Atemwegen – alternativ via Rachenabstrich – sind obligatorisch; die Mehrheit der PCD-Patienten ist mit typischen Erregern wie *H. influenzae* oder *S. aureus* chronisch kolonisiert. Eine Eradikation gelingt in der Regel nicht und muss auch nicht angestrebt werden; pulmonale Exazerbationen werden resistenzgerecht und frühzeitig behandelt, um die Ausbildung von Bronchiektasen zu verhindern. Bei einem Nachweis von Problemkeimen wie *P. aeruginosa* erfolgt jedoch eine aggressive inhalative oder systemische Eradikationstherapie. Eine multizentrische EU-geförderte Studie untersucht derzeit die Wirksamkeit einer prophylaktischen Dauertherapie mit Azithromycin auf den Verlauf der Lungenerkrankung. In der näheren Zukunft werden weitere Studien zur Therapie der PCD durchgeführt, damit ein evidenz-basierter Behandlungsplan für PCD-Betroffene aufgestellt werden kann<sup>12)</sup>. Von allgemeinpädiatrischer Seite werden Impfungen (Pneumokokken, jährliche Influenzaimpfung) und die Kontrolle des Ernährungszustandes empfohlen, da Untergewicht mit schlechter Lungenfunktion korreliert. Vitamin D ist oft tief und sollte überwacht und allenfalls ergänzt werden. Im HNO-Bereich sind regelmässige Hörtests empfohlen und bei chronischem Paukenerguss mit Mittelohrschwerhörigkeit allenfalls temporär das Anpassen von Hörgeräten. Mit dem Einlegen von Paukenröhrchen sollte man sehr zurückhaltend sein, da man in 30% im Anschluss eine chronische purulente Otorrhoe beobachtet.

### Verlauf und Ausblick

Aktuelle Daten aus grossen Registerstudien zeigen, dass Patienten mit PCD oft schon in der Kindheit ein reduziertes Wachstum haben, welches sich negativ auf die Lungenfunktion auswirkt<sup>15)</sup>. Eine frühe Diagnose und Betreuung in spezialisierten Zentren trägt daher wesentlich zu einer besseren Lungenfunktion und einem längeren Überleben bei<sup>15)</sup>. Mehrere laufende Studien zu verschiedenen Therapien und die Identifizierung von zugrundeliegenden Mutationen werden in naher Zukunft weiterhin zu einem besseren Verständnis und zu neuen therapeutischen Möglichkeiten beitragen.

### Referenzen

- 1) Nüßlein T, Brinkmann F, Ahrens P, Ebsen M, Jung A, Kirchberger W, et al. Diagnostik der primären ziliären Dyskinesie. 2013.
- 2) Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, et al. European Respiratory Society

- guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49(1).
- 3) Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1103-12.
  - 4) Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J.* 2010;36(6):1248-58.
  - 5) Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff).* 2017;13(3):166-78.
  - 6) Walker WT, Jackson CL, Lackie PM, Hogg C, Lucas JS. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2012;40(4):1024-32.
  - 7) Kuehni CE, Lucas JS. Toward an Earlier Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. Which Patients Should Undergo Detailed Diagnostic Testing? *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(8):1239-43.
  - 8) Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(3):518-24.
  - 9) Wirschell M, Olbrich H, Werner C, Tritschler D, Bower R, Sale WS, et al. The nexin-dynein regulatory complex subunit DRC1 is essential for motile cilia function in algae and humans. *Nat Genet.* 2013;45(3):262-8.
  - 10) Shoemark A, Frost E, Dixon M, Ollosson S, Kilpin K, Patel M, et al. Accuracy of Immunofluorescence in the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(1):94-101.
  - 11) Lucas JS, Alanin MC, Collins S, Harris A, Johansen HK, Nielsen KG, et al. Clinical care of children with primary ciliary dyskinesia. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(10):779-90.
  - 12) Rubbo B, Lucas JS. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. *Eur Respir Rev.* 2017;26(145).
  - 13) Schofield LM, Duff A, Brennan C. Airway Clearance Techniques for Primary Ciliary Dyskinesia; is the Cystic Fibrosis literature portable? *Paediatr Respir Rev.* 2018;25:73-7.
  - 14) Paff T, Daniels JM, Weersink EJ, Lutter R, Vonk Noordegraaf A, Haarman EG. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49(2).
  - 15) Goutaki M, Halbeisen FS, Spycher BD, Maurer E, Belle F, Amirav I, et al. Growth and nutritional status, and their association with lung function: a study from the international Primary Ciliary Dyskinesia Cohort. *Eur Respir J.* 2017;50(6).

### Korrespondenzadresse

[philipp.latzin@insel.ch](mailto:philipp.latzin@insel.ch)