

Primäre Ziliendyskinesie: Seltene Ursache für Sinusitis, Bronchiektasie oder Infertilität

Mit Schnupfen geboren

Von Aracelli Osores, Heike Gustke, Dr. Bernd Hinrichs, Dr. Joachim Lemke, Prof. Dr. Frank Riedel, Prof. Dr. Udo Schumacher

Akute Erkrankungen des Respirationstrakts, die meistens durch Viren verursacht werden, zählen zu den häufigsten Erkrankungen des Kleinkindesalters, deren Inzidenz zudem in den letzten Jahren zugenommen hat. Während ansonsten gesunde Kleinkinder bis zu zehnmal im Jahr an einem Infekt der Atemwege erkranken, gibt es daneben einige Erkrankungen, die den Patienten für rezidivierende Atemwegsinfekte prädestinieren: eine dieser Erkrankungen ist die angeborene Störung der Zilienfunktion, die primäre ciliäre Dyskinesie (PCD).

Die Grundlage des natürlichen Selbstreinigungssapparates der Atemwege als erste Stufe der Erregerabwehr stellt die mukoziliäre Clearance dar. Die Zilien des respiratorischen Epithels (Abb. 1) führen unter Energieverbrauch eine peitschenartige Bewegung aus, die aus einer schnellen Bewegung der hoch aufgerichteten Zilien in Richtung des Oropharynx besteht und so den Flüssigkeitsfilm über den Ziliensaum bewegt (Abb. 2). Auf diese Weise werden im Schleim gefangene Pathogene oralwärts transportiert.

Ist der Zilienschlag in der Frequenz oder in der Amplitude eingeschränkt, spricht man je nach Ausmaß und Dauer dieses Zustandes von einer Zilienfunktionsstörung bis hin zur Ziliendyskinesie. Die PCD muss von der sekundären Dyskinesie abgegrenzt werden, die durch virale und bakterielle Infekte, aber auch durch zahlreiche Noxen, wie durch Zigarettenrauch entstehen kann. Die PCD ist eine autosomal-rezessiv vererbte heterogene Erkrankung, die als Merkmal eine gestörte Zilienfunktion hat und sich mit der klassischen Trias Situs inversus, chronische Rhinosinusitis und Bronchiektasien als das Kartagener-Syndrom manifestieren kann. Fakultativ können Hydrozephalus und Infertilität auftreten. Das Krankheitsbild ähnelt daher auch der Mukoviszidose. Das Kartagener-Syndrom wurde 1933 von Manes Kartagener anhand von

vier Fallbeispielen veröffentlicht. Seit 1975 weiß man durch Aufdeckung eines ultrastrukturellen Ziliendefektes, dass diesem Syndrom ein Defekt der Zilien in allen zilientragenden Epithelien zugrunde liegt, deshalb auch die Bezeichnung „primäre ziliäre Dyskinesie“. Auf Chromosom 5 konnte ein Genort mit Homologie zu axonemalen schweren Dyneinketten lokalisiert werden und das verantwortliche Gen (DNAH5) wurde identifiziert. Die Inzidenz beträgt 1:15 000 bis 20 000 in der weißen Bevölkerung. In Deutschland gibt es demnach ca. 4 000 Patienten, davon ca. 900 im Kindes- und Jugendalter. Pro Jahr werden in Deutschland ca. 50 Kinder mit PCD geboren.

Die Symptomatik wird durch die verminderte mukoziliäre Clearance verursacht, die sich durch chronische Entzündungen der oberen und unteren Atemwege manifestiert. Auffällig ist, dass die Symptome schon ab dem ersten Lebenstag auftreten können („seit Geburt hat mein Kind Schnupfen...“). Unbehandelt führen die chronischen Lungenveränderungen zur Ateminsuffizienz. Weitere Komplikationen sind z. B. Hämoptoe, Pneumothorax und pulmonale Hypertension.

Das klinisch heterogene Krankheitsbild, die Reihe unterschiedlich assoziierter Störungen (siehe Tab. 1) sowie die Seltenheit ihres Auftretens führen dazu, dass die Diagnose häufig verzögert und nur bei etwa einem Drittel der Patienten im Kindes- und Jugendalter gestellt wird. Eine frühe Diagnosestellung ist für den Krankheitsverlauf aber lebensentscheidend, da durch eine frühzeitig eingeleitete Therapie wie z. B. tägliche Physiotherapie (vor allem sekretmobilisierende Maßnahmen), konsequente Antibiotika-Therapie bei Infekten, Sputumkontrollen mit spezifischer Antibiotikatherapie und regelmäßigen Impfungen sekundäre Lungenschäden vermieden werden können. Dadurch können die PCD-Patienten eine normale Lebenserwartung erreichen. Die Komplexität assoziierter Erkrankungen bei der PCD weist auf das Vorkommen zilientragender Zellen an verschiedenen Orten im menschlichen Organismus hin

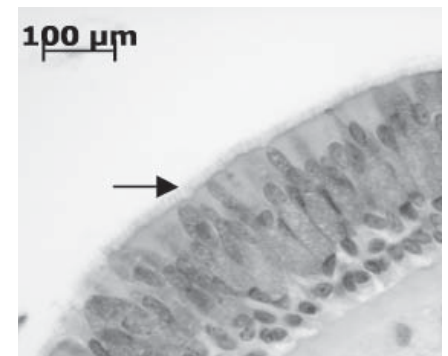


Abb. 1: HE, humanes respiratorisches Epithel mit Ziliensaum (Pfeil)

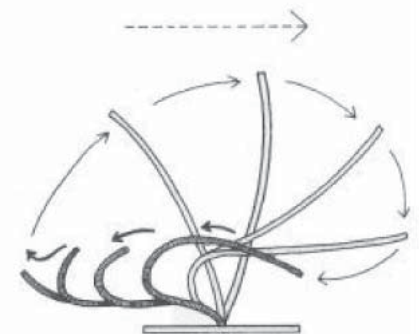


Abb. 2: Schlagzyklus der Zilien. Phase 1 (helle Zilien): Schnelle Schlagbewegung der hoch aufgerichteten Zilien. Phase 2 (dunkle Zilien): Langsamere Rückholbewegung zurück zur Startposition. (Gestrichelter Pfeil: oralgerichtete Flussrichtung periziliärer Flüssigkeit)

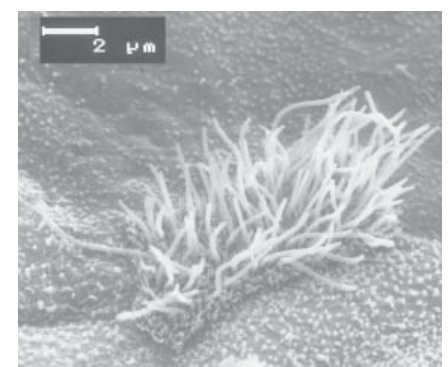


Abb. 4: Rasterelektronenmikroskopisches Bild, 5000fache Vergrößerung: Humanes respiratorisches Epithel mit Zilien in Zellkultur

und erklärt die Vielfalt der Organmanifestationen.

Bewegliche Zellfortsätze

Zilien sind feine bewegliche Zellfortsätze mit einer Länge von 7–10 µm und einem Durchmesser von 0,1–0,3 µm. Das innere Faserbündel der Zilie, das Axonem, wird aus den Mikrotubuli gebildet, die die typische 9x2+2 Struktur aufweisen (Abb. 3). Zentral gelegen befinden sich zwei voneinander getrennte Zentraltubuli, welche von neun peripheren Mikrotubuluspaaren umgeben sind, die aus einem A-Tubulus mit daran angelagerten B-Tubulus bestehen. An jedem A-Tubulus befinden sich ein äußerer und ein innerer Dyneinarm, die zum B-Tubulus des benachbarten Mikrotubuluspaars zeigen. Die äußeren Mikrotubuluspaare sind durch eine Nexin-Brücke untereinander und durch Radialspeichen mit den zwei zentralen Tubuli verbunden. Der Bewegungsmechanismus erfolgt unter ATP-Verbrauch und ist auf die Verschiebung der äußeren Mikrotubuluspaare gegeneinander zurückzuführen.

Diagnose der PCD

Neben der PCD-spezifischen Anamnese und Befunderhebung (siehe Tab. 1) stehen vier gängige Arten von diagnostischen Untersuchungen zur Erfassung einer Ziliendyskinesie zur Verfügung, wobei sich bisher keine Standardmethode für die Zilienfunktionsdiagnostik herauskristallisiert hat. Es hat sich aber bei Patienten mit der Fragestellung nach einer ciliären Dyskinesie vor allem die lichtmikroskopische Analyse des Zilienschlages bewährt.

Lichtmikroskopische Zilienfunktionsanalyse

Für die Untersuchung des Zilienschlages anhand einer lichtmikroskopischen Messung werden zilienträgende Epithelien hauptsächlich aus nasalen und bronchialen Bürstungen und Biopsien gewonnen. Grundsätzlich sollte die Untersuchung möglichst in einem infektfreien Intervall durchgeführt werden, da eine Infektion des Atemtraktes zu transienten Reduzierung der Zilienschlagfrequenz (ciliary beat frequency = CBF) führen kann. Die nasalen Bürstenbiopsien werden nach mechanischer Entfernung von Nasensekreten, in der Regel mit Hilfe von Einmal-Zytologiebürstchen oder Interdentalbürsten, gewonnen. Als Entnahme-

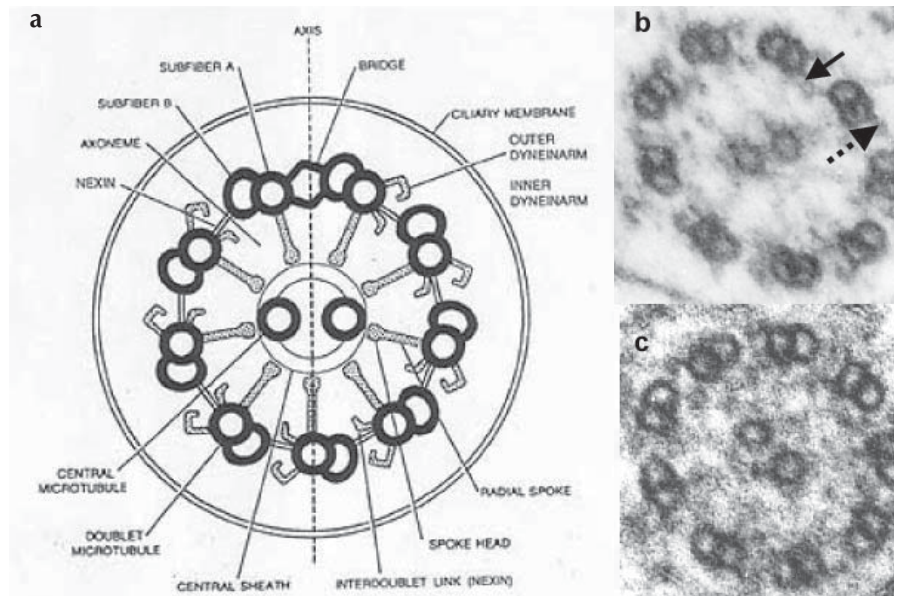


Abb. 3: a) Schemazeichnung der Ultrastruktur der ziliären Architektur: 2 zentrale Mikrotubuli sind von 9 Dubletts mikrotubulärer Strukturen umgeben. Jedes Dublett trägt 2 Dyneinarme. Radialspeichen wirken strukturstabilisierend. b) EM, Zilienquerschnitt m. äußeren (gestrichelter Pfeil) u. inneren Dyneinarmen (schwarzer Pfeil). c) EM, Zilienquerschnitt m. fehlenden äußeren u. inneren Dyneinarmen. (Foto: Schweiz Med Wochenschr 2000, 130)

ort dient der laterale Anteil der Concha nasalis inferior bzw. bei kleinen Kindern das gesamte Nasenlumen in einer Tiefe von mindestens 2–4 cm. Zur Gewinnung von bronchialem Flimmerepithel mittels Biopsiezange oder einer Zytologiebürste eignet sich als Entnahmeort besonders gut die Region um die Segmentabgänge der Bronchien oder auch Bronchiallavageflüssigkeit, welche während einer Bronchoskopie gewonnen wird. Die bronchialen bzw. trachealen Bürsten liefern erfahrungsgemäß das beste Zellmaterial zur Analyse der Zilienschlagfrequenz. Dagegen ist die alleinige Entnahme von Bronchiallavageflüssigkeit für die Zilienfunktionsanalyse am unzuverlässigsten. Daher ist eine simultane Gewinnung von unterschiedlichen Entnahmeorten, soweit es möglich ist, zu empfehlen. Generell sollten Areale mit geringer entzündlicher Aktivität bevorzugt werden. Das gewonnene Material wird in Nährmedium (versetzt mit 10% fötalem Kälberserum, 1% Penicillin-Streptomycin, 0,9% Amphotericin B) körperwarm zum Messplatz transportiert. Falls die Proben per Kurier aus anderen Kliniken geschickt werden, sollten sie möglichst warm verpackt und vor der lichtmikroskopischen Untersuchung im Brutschrank bei 37°C „aufgewärmt“ werden. Hier erfolgt dann am Phasenkontrastmikroskop eine quantitative visuelle sowie eine optoelektrische Messung der Zilienschlagfrequenz. Durch die photometrische Erfassung der Lichtintensitätsänderung kann die quan-

titative Schlagfrequenz in Hertz (Hz) gemessen werden. Dafür werden mindestens zehn verschiedene Messstellen ausgewählt, eine Ableitung von 10 Sekunden Dauer pro Messort wird vorgenommen. Für das nasale Flimmerepithel ist bei 37°C eine mittlere Schlagfrequenz, je nach Methode, zwischen 11 und 16 Hz zu erwarten. Ebenso ist eine Beurteilung über die Koordination des Zilienschlages möglich. Hierfür eignet sich besonders die Beobachtung von Partikeln (z.B. Erythrozyten), die vom Ziliensaum in eine bestimmte Richtung fortbewegt werden und somit eine Aussage über das zielgerichtete, koordinierte Schlagen der Zilien ermöglicht. Eine noch differenziertere Aussage über das Schlagverhalten des Flimmerepithels kann per Videoaufzeichnung getroffen werden. Diese Untersuchung ist am Altonaer Kinderkrankenhaus möglich.

Da die lichtmikroskopische Zilienfunktionsanalyse mit einer fast 100%igen Sensitivität den Nachweis einer pathologischen Zilienaktivität erbringt und für den Patienten nur mit einer geringen Belastung verbunden ist, eignet sie sich besonders gut für ein pädiatrisches Patientenkollektiv als Screeningverfahren. Bei nicht eindeutig pathologischen Befunden sollte die Untersuchung möglichst in einem infektfreien Intervall wiederholt werden, um eine verminderte Schlagfrequenz aufgrund einer sekundären Dyskinesie von der primären Form abzugrenzen.

Für diese Untersuchung ist die Zusage von Probenmaterial ans UKE möglich. Wenn die Zusage des Probenmaterials nicht am Entnahmetag erfolgen kann, sollte nach einer Aufbewahrung im Inkubator bei 37°C über Nacht die Zusage spätestens am Folgetag durchgeführt werden.

Saccharintest

Ein weiteres Verfahren zur Messung der mukoziliären Transportzeit ist der Saccharintest. Bei diesem Test werden Saccharin-Partikel auf die untere Nasenmuschel platziert und der Zeitabstand bis zur Wahrnehmung des süßen Geschmacks gemessen, der unter 60 Minuten liegen sollte. Bleibt dies aus, kann von einer pathologischen mukoziliären Transportzeit gesprochen werden, sofern eine Geschmackswahrnehmungsstörung ausgeschlossen wurde. Da dies eine hohe Kooperation der Patienten erfordert, hat sich der Test im pädiatrischen Bereich nicht durchsetzen können.

Stickstoffmonoxid-Konzentration in der Atemluft

Eine neuere Untersuchungsmethode ist die Messung der NO-Konzentration in der Atemluft oder direkt in der Nase. In Untersuchungen an PCD-Patienten zeigte sich ein deutlich verminderter NO-Gehalt der Atemluft. NO wird im gesamten Atemtrakt produziert, die NO-Synthetase befindet sich in den Basalkörperchen der Zilien. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist aber noch nicht abschließend geklärt. Auch diese Untersuchung verlangt ein gewisses Maß an Kooperation, da für 30 Sekunden die Luft angehalten werden muss, um das nasale NO zu bestimmen.

Elektronenmikroskopische Zilienstrukturanalyse

Zu den bioptischen ex-vivo Untersuchungen zählt neben der lichtmikroskopischen Messung der ziliären Schlagfrequenz die ultrastrukturelle Untersuchung der Zilien mit Hilfe des Transmissionselektronenmikroskops (TEM). Bei der Untersuchung am TEM wird das Zilienbinnenskelett in Biopsien untersucht. Dadurch können verschiedene ultrastrukturelle Defekte bei der primären Ziliendyskinesie aufgedeckt werden. Diese Untersuchungsmethode liefert die zuverlässigste

Differenzierung zwischen angeborenen und erworbenen Strukturanomalien. Bei mehrfach erniedrigter Zilienschlagfrequenz (lichtmikroskopisch gemessen) oder bei wiederholten Hinweisen für eine ineffektive Flimmeraktivität sollte die elektronenmikroskopische Analyse des respiratorischen Flimmerepithels erfolgen. Es gibt typische Zilienstrukturanomalien, die zu einer verminderten Frequenz bis hin zum völligen Fehlen der Schlagfre-

quenz führen können. Zu den bisher am häufigsten beschriebenen Defekten zählen das komplette oder teilweise Fehlen der inneren und/oder äußeren Dyneinarme, das Fehlen der Radiärspeichen sowie eine Transposition des zentralen Tubuluspaares oder eines äußeren Tubuluspaares. In 3% der Fälle zeigen sich keine Ultrastrukturdefekte trotz typischer klinischer Symptome. Eine PCD liegt sicher vor, wenn mindestens 100 Zilien-

Tab. 1: Hinweise f. d. Vorliegen einer PCD aus Anamnese u. körperlicher Untersuchung

Allgemeine Hinweise	<ul style="list-style-type: none"> • Atemnotsyndrom bei Reifgeborenen • Indexfall in der Familie • Infertilität bei Männern • Hydrozephalus unklarer Genese (Einzelfälle)
Obere Atemwege	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Rhinosinusitis (bei > 90%) • Hypoplasie oder Aplasie der Nasennebenhöhlen • Chronischer produktiver Husten • Polyposis nasi (bei ca. 20%), fakultativ: verminderter Geruchssinn • Bei Kindern: oft Mittelohrentzündungen, mit Paukenerguss • Beim Adulten: chronische eitrige Otitis media (bei ca. 70%), Tympanosklerose oder Cholesteatom, fakultativ: Hörminderung bis -verlust
Untere Atemwege	<ul style="list-style-type: none"> • Produktive chronische Bronchitis bis hin zur eitrigem Bronchitis (> 90%) • Rezidivierende Pneumonien • Bronchiektasien (bei 29–86%) • Situs inversus (bei 50%) • Atelektasen • Dauerhafte Lungen-Besiedlung mit Pseudomonas aeruginosa
Seltene Symptome bzw. Begleiterkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Augenbeteiligung: Glaukom, Myopie, Iriskolobom, Retinitis pigmentosa, Keratoconus • Nierenbeteiligung: Zystennieren, Nephronophthise (selten), Asplenie, Polysplenie • Biliäre Leberfibrose • Gallensteine • Komplexe Herzvitien • Gastroösophagealer Reflux

Tabelle modifiziert nach Nüßlein T.G. (2001, 2005) und Omran H. (2005)

Tab. 2: Anleitung zur Entnahme v. ziliärentragenden Zellen f. d. Zilienfunktionsdiagnostik

Zu beachten bei:	
allgemein	<ul style="list-style-type: none"> • Angabe der klinischen Symptome und aktuellen Medikation • Materialgewinnung mittels nasaler oder bronchialer Bürste oder/und Biopsie. Im Idealfall Material aus oberen und unteren Atemwegen gewinnen • Aufbewahrung der Proben in Nährmedium (RPMI, bei Aufbewahrung bei 6 bis 8°C Haltbarkeit ca. 4 Wochen) • Das RPMI-Medium möglichst vor Zugabe der Probe auf Raumtemperatur erwärmen • kräftiges Bürsten notwendig, aber möglichst wenig Blutbeimengung • schneller körperwarmer Transport der Probe zum Messort. • Kann die Probe erst am Folgetag zum Analyseort weitergeleitet werden, muss die Probe über Nacht bei 37°C gelagert werden • Zur Entnahme der nasalen Bürste, als auch der bronchialen Bürste eignen sich am besten Einmal-Zytologiebürsten, ggf. auch Interdentalbürsten.
nasaler Bürste	<ul style="list-style-type: none"> • mechanische Reinigung der Nase vor Gewinnung der Probe • vor Entnahme kein Nasenspray, topische Steroide oder Lokalanästhetika applizieren • Entnahmeort: beim Adulten lateraler Anteil der unteren Nasenmuschel, beim Kleinkind gesamte Nasenhöhle • Bei guter Compliance des Patienten: Bürste aus beiden Nasenhöhlen getrennt entnehmen und getrennt bearbeiten.
bronchialer Bürste	<ul style="list-style-type: none"> • Entnahmeort: Regionen mit geringer entzündlicher Aktivität • Für Biopsien eignen sich besonders die Segmentabgänge

Tabelle modifiziert nach Nüßlein T.G. (2001, 2005)

querschnitte ausgewählt wurden und sich bei mehr als der Hälfte der Zilien ein homogener Zilienstrukturdefekt darstellt. Für die Untersuchung ist die Versendung von Probenmaterial ins UKE möglich. Hierfür sollte die Biopsie in 3% Glutaraldehyd fixiert und kühl gelagert werden (6–8°C). Die Auswertung der geforderten 100 Zilienquerschnitte ist jedoch nicht immer möglich. Trotzdem kann besonders im Zusammenhang mit der lichtmikroskopischen Zilienfunktionsanalyse das Probenmaterial (meist bronchiale Biopsien) auch zusätzlich auf offensichtliche Strukturdefekte des Zilienbinnenskeletts untersucht werden.

Seit September 2004 wird zur PCD-Diagnostik am UKE die lichtmikroskopische Zilienfunktionsdiagnostik angeboten. Nach unserer bisher dreijährigen Erfahrung in der PCD-Diagnostik können wir in Kombination mit einer PCD-spezifischen Anamnese eine hohe Trefferquote aufweisen. Da die Früherkennung und rechtzeitige Therapie von großer Bedeutung sind, soll hier auf Einrichtungen verwiesen werden, die eine PCD-Diagnostik anbieten. Für die ambulante Probenentnahme mit der Fragestellung einer PCD wird auf die Poliklinik am UKE sowie auf das Altonaer Kinderkrankenhaus verwiesen.

Literatur bei den Verfassern.

A. Osores und H. Gustke sind wissenschaftliche Mitarbeiterinnen im Institut für Anatomie II, Experimentelle Morphologie am UKE (Institutsdirektor: Prof. Dr. U. Schumacher); Dr. B. Hinrichs ist Pädiater mit Schwerpunkt Pulmonologie, seit Januar 2008 am Krankenhaus Mariahilf. Prof. Dr. Frank Riedel ist Ärztlicher Direktor des Altonaer Kinderkrankenhauses (AKK) in Hamburg.

Kontaktadressen Hamburg und Umgebung für Diagnosemöglichkeiten des Kartagener Syndroms/PCD:

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Kinder- u. Poliklinik f. Kinder- u. Jugendmedizin
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel.: 040/42803-2742

Altonaer Kinderkrankenhaus

Bleickenallee 38
22763 Hamburg
Prof. Dr. Frank Riedel
Tel.: 040/88908-0
Fax: 040/88908-204
E-Mail: frank.riedel@kinderkrankenhaus.net

Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift

Liliencronstraße 130
22149 Hamburg
Dr. J. Lemke
Tel. 040-673 77-284
Fax. 040-673 77-380
E-Mail: J.Lemke@kkh-wilhelmstift.de

Universitätsklinikum Kiel

Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Schwanenweg 20
24105 Kiel
Dr. Tobias Ankermann
Tel.: 0431/597-1622
Fax.: 0431/597-1831
E-Mail: ankermann@pediatrics.uni-kiel.de

Medizinische Hochschule Hannover

Abt. Kinderheilkunde I
Pneumologische Ambulanz
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Prof. Dr. M. Gappa, PD Dr. M. Ballmann
Tel.: 0511/532-3220
Fax.: 0511/532-9125
E-Mail: Gappa.Monika@mh-hannover.de
E-Mail: Ballmann.Manfred@mh-hannover.de