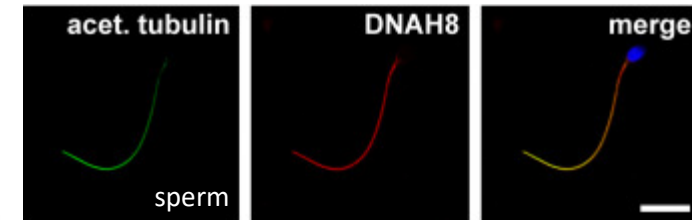


## Forschungsupdate



Dr. med. Johanna Raidt

Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Pädiatrische Pulmonologie

Universitätsklinikum Münster, Deutschland

Email: [Johanna.raidt@ukmuenster.de](mailto:Johanna.raidt@ukmuenster.de)



European  
Reference  
Network

Respiratory Diseases  
(ERN-LUNG)



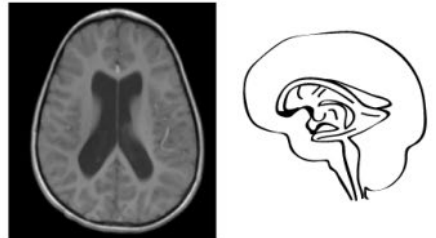
medizinische  
fakultät  
Universität Münster



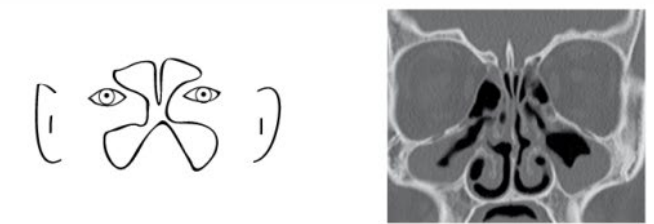
Universität  
Münster



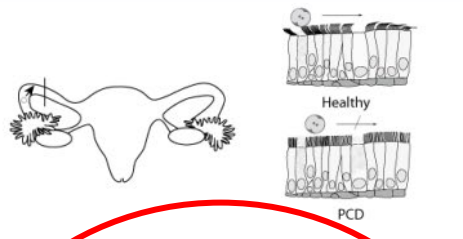
**Hydrocephalus**



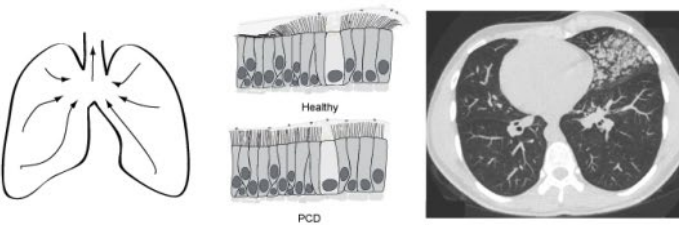
**Upper respiratory tract infections (e.g. Rhinitis, Sinusitis, Nasal polyps)**



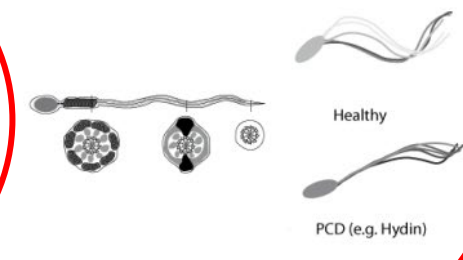
**Female infertility**



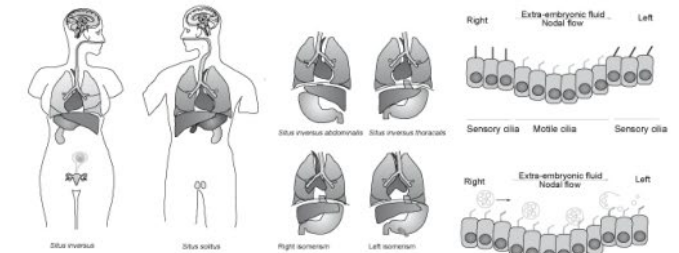
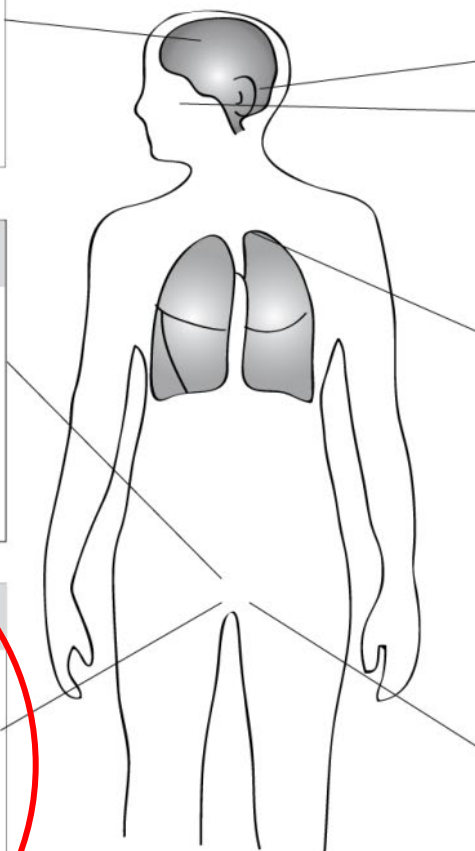
**Lower respiratory tract infections (e.g. chronic productive cough, bronchiectasis)**



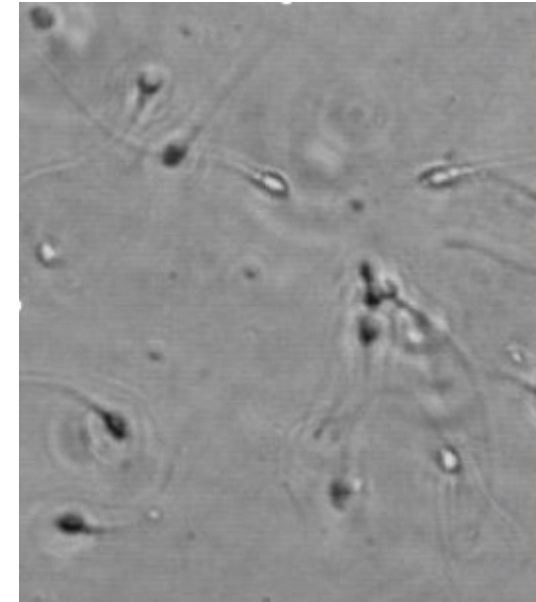
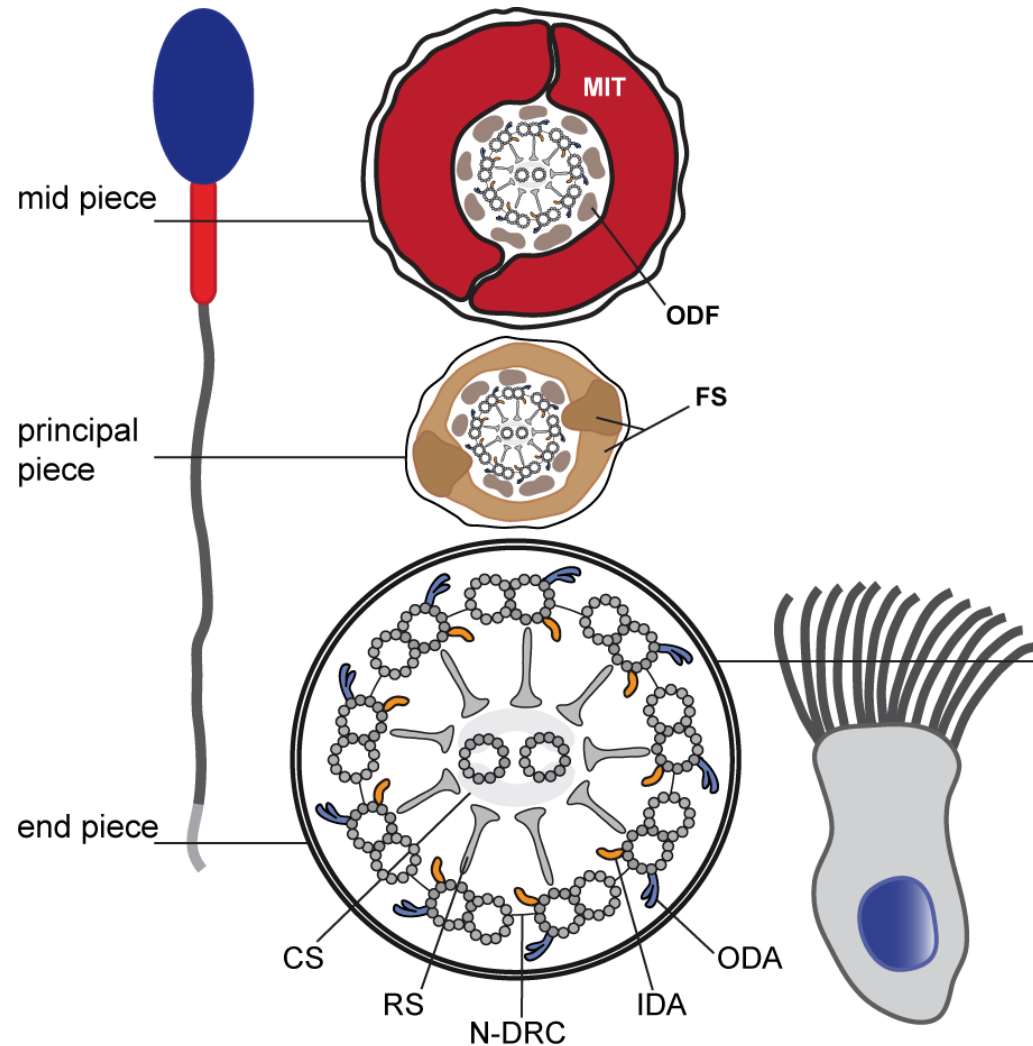
**Male infertility**



**Left/Right Asymmetry**

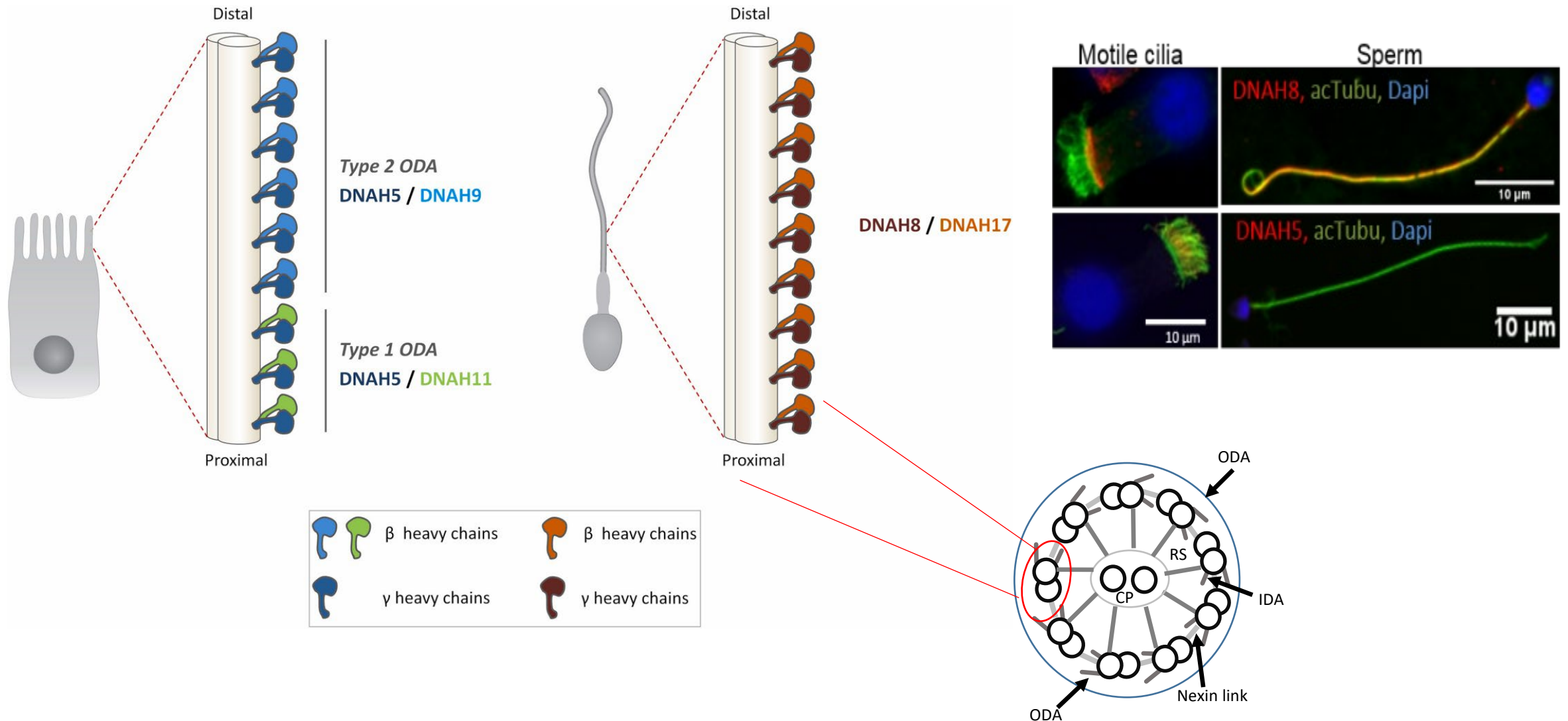



# Spermiengeißeln und Zilien haben eine ähnliche axonemale Struktur



ODA	: Äußerer Dynein-Arm
IDA	: Innerer Dynein-Arm
N-DRC	: Nexin-Link-Dynein-Regulationskomplex
RS	: Radialspeichen
CS	: Zentrale Umhüllung
MIT	: Mitochondrien
ODF	: Äußere dichte Fasern
FS	: Fasermantel

# Ähnliche, aber nicht identische Struktur



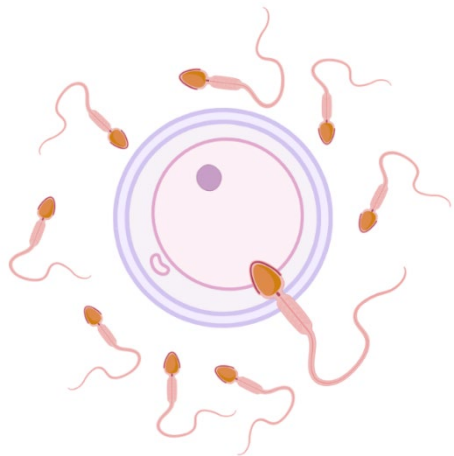
Human Reproduction Update, Vol.29, No.3, pp. 347–367, 2023  
Advance Access Publication on January 31, 2023 <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad003>

human  
reproduction  
update

## The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review

Lydia Newman <sup>1,\*</sup>, Jagrati Chopra<sup>1</sup>, Claire Dossett<sup>2</sup>,  
Elizabeth Shepherd<sup>2</sup>, Amelia Bercusson<sup>2</sup>, Mary Carroll<sup>2</sup>,  
Wolf Walker<sup>2,3</sup>, Jane S. Lucas <sup>2,3,4</sup>, and Ying Cheong <sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>School of Human Development and Health, University of Southampton, Southampton, UK <sup>2</sup>Primary Ciliary Dyskinesia Centre, University Hospitals Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK <sup>3</sup>Primary Ciliary Dyskinesia Centre, National Institute for Health Research Southampton Respiratory Biomedical Research Centre, University of Southampton, Southampton, UK <sup>4</sup>School of Clinical and Experimental Science, University of Southampton, Southampton, UK <sup>5</sup>Complete Fertility Southampton, Princess Anne Hospital, Southampton, UK



- **unklar!**
  - nicht ausreichend geklärt, welche Genmutationen die männliche Unfruchtbarkeit beeinflussen
- 82 Veröffentlichungen, in denen über die Ergebnisse der männlichen Fruchtbarkeit berichtet wird: 192 Männer mit PCD, 167 Fälle von Unfruchtbarkeit, 25 mit natürlichen Schwangerschaften
- Nur eine Kohortenstudie → Vanaken *et al* (2017):
  - 49 Männer mit PCD: 25% fruchtbar, 75% unfruchtbar
  - Beweglichkeit oder Ultrastruktur nicht bewertet
- > 50 PCD-Gene
  - nicht alle beeinflussen die Spermienbeweglichkeit/-funktion

**"normale" Fruchtbarkeit** = spontane Empfängnis

**Unfruchtbarkeit** = keine spontane Empfängnis > 1 Jahr und/oder Schwangerschaft nach assistierter Reproduktion (ART)

### 49 Männer mit PCD

→ 12 (25%) haben spontan ein Kind gezeugt

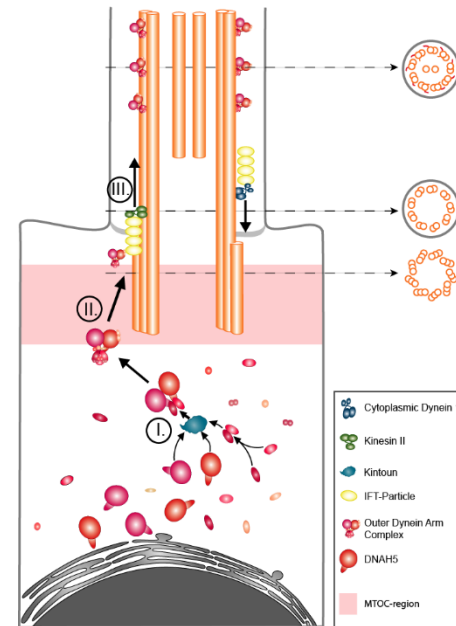
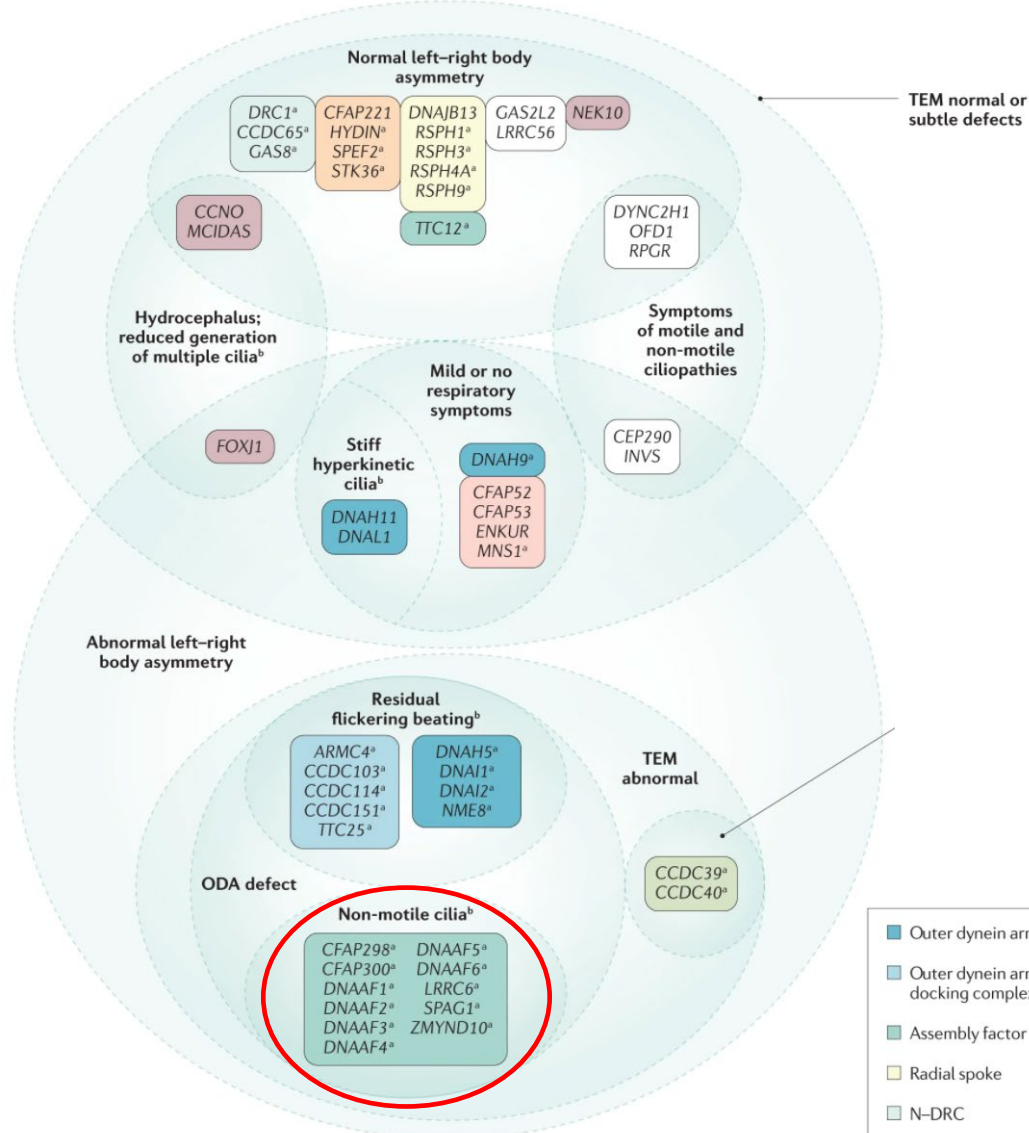
→ 37 (75%) waren unfruchtbar

→ 15 profitierten von ART (22 Kinder)

Fertility status of adult PCD patients according to sex, electron microscopy (EM) and gene classifications

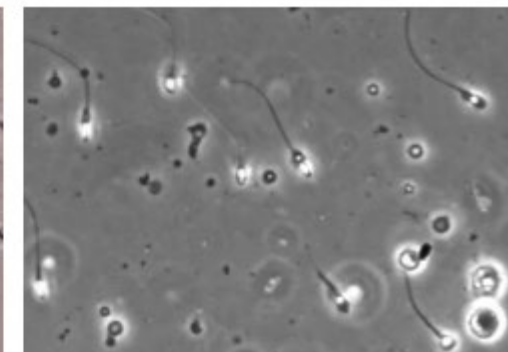
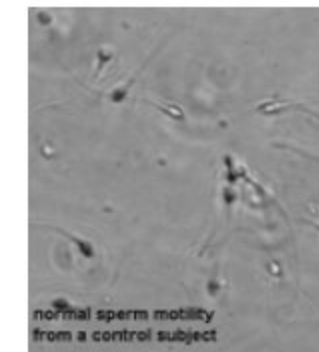
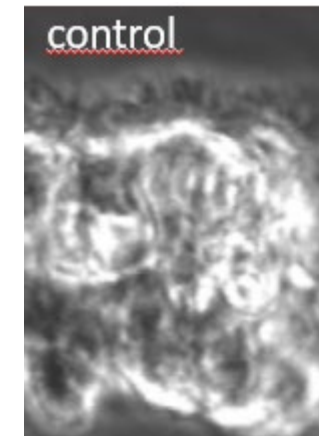
Ciliary defect (EM)	PCD gene	Patients (n=85)	Men (n=49)		Women (n=36)	
			Fertile (n=12)	Infertile (n=37)	Fertile (n=14)	Infertile (n=22)
CC	<i>DNAJB13</i>	1	0	1	0	0
	<i>HYDIN</i>	6	1	1	0	4
	<i>RSPH1</i>	4	0	1	1	2
	<i>RSPH3</i>	2	0	1	0	1
	<i>RSPH4A</i>	3	3	0	0	0
	<i>RSPH9</i>	2	0	0	1	1
IDA/MTD	<i>CCDC39</i>	8	0	7	0	1
	<i>CCDC40</i>	10	1	8	0	1
	<i>GAS8</i>	1	0	1	0	0
ODA	<i>DNAH5</i>	7	3	1	2	1
	<i>DNAI1</i>	5	0	3	2	0
	<i>NME8 (TXNDC3)</i>	1	0	0	0	1
2DAs	<i>DYX1C1</i>	2	0	2	0	0
	<i>DNAAF1 (LRRC50)</i>	4	0	1	0	3
	<i>LRRC6</i>	6	0	4	0	2
	<i>RPGR</i>	1	1	0	0	0
	<i>SPAG1</i>	1	0	1	0	0
	<i>ZMYND10</i>	1	0	1	0	0
nEM	<i>DNAH11</i>	17	3	4	7	3
Others	<i>CCNO</i>	2	0	0	1	1
	<i>MCIDAS</i>	1	0	0	0	1

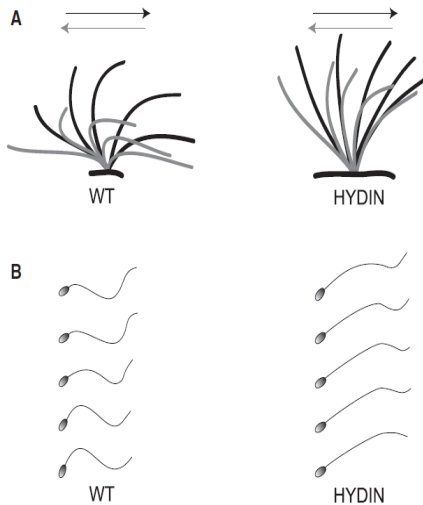
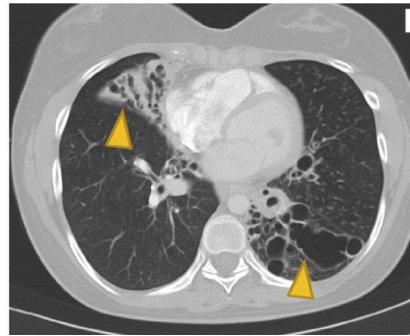
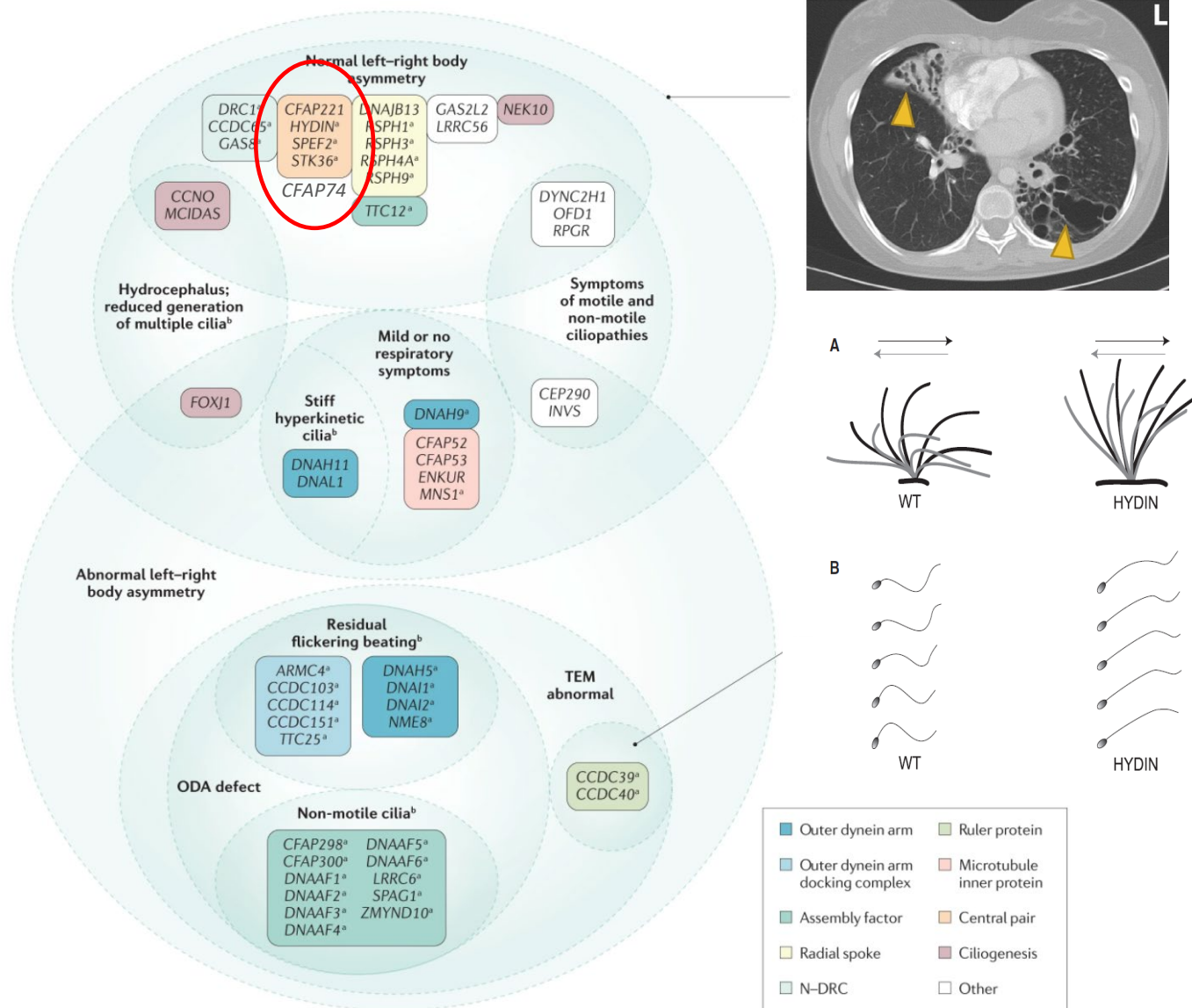
PCD: primary ciliary dyskinesia; CC: abnormal central complex; IDA/MTD: inner dynein arms with microtubular disorganisation; ODA: no outer dynein arms; 2DAs: no inner and outer dynein arms; nEM: no EM-detected defect.



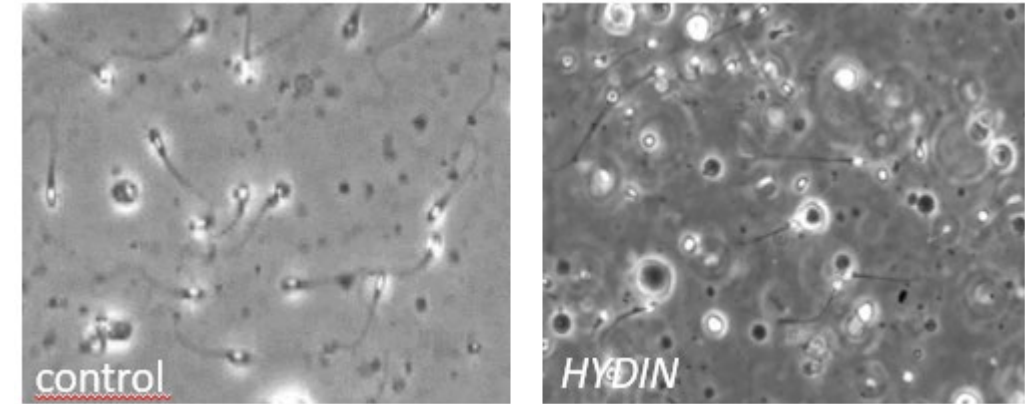
Defekte von Dynein  
Vormontage-Faktoren

## Beweglichkeitsstörungen von Zilien und Spermiengeißeln

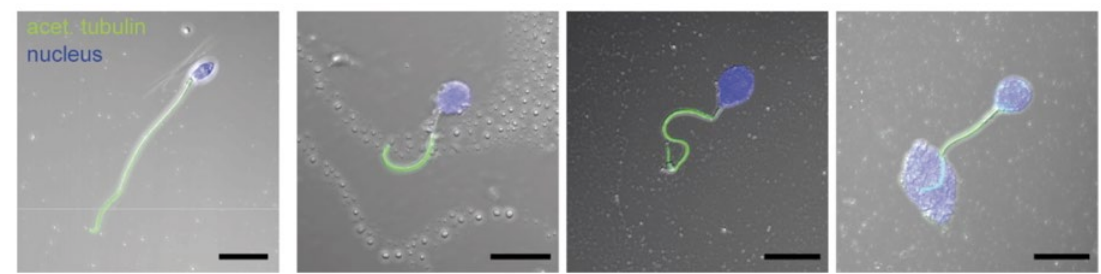




Outer dynein arm	Ruler protein
Outer dynein arm docking complex	Microtubule inner protein
Assembly factor	Central pair
Radial spoke	Ciliogenesis
N-DRC	Other



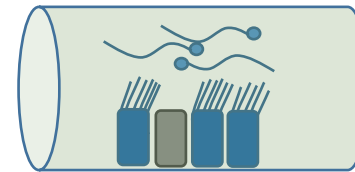
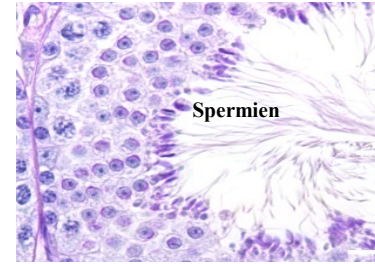
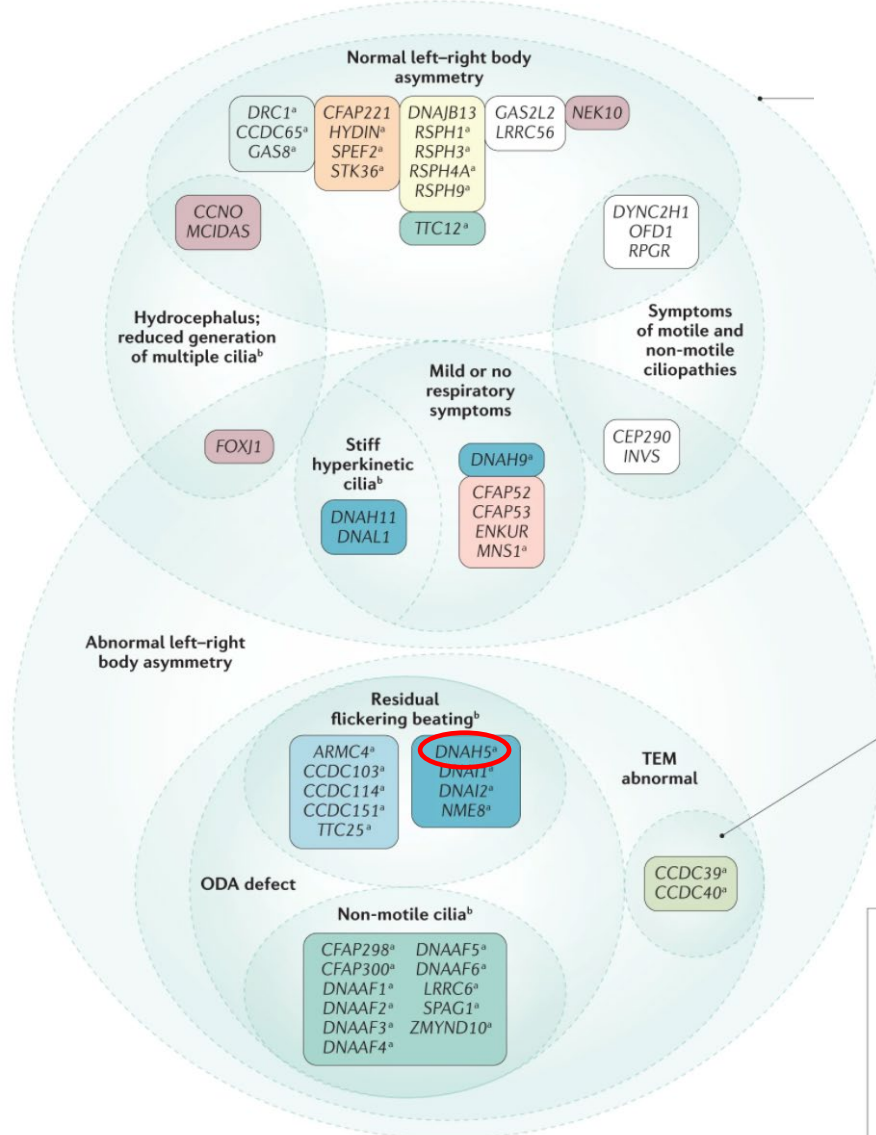
Beweglichkeitsstörungen von Zilien und Spermiengeißeln, einschließlich morphologischer Geißelanomalien



Olbrich *et al.* Am J Hum Genet. 91(4):672-84 (2012)  
 Cindric *et al.* Am J Resp Cell Mol Biol; 62(3):382-396 (2021)  
 Biebach *et al.* Am J Resp Cell Mol Biol; 67(3):409-413 (2022)

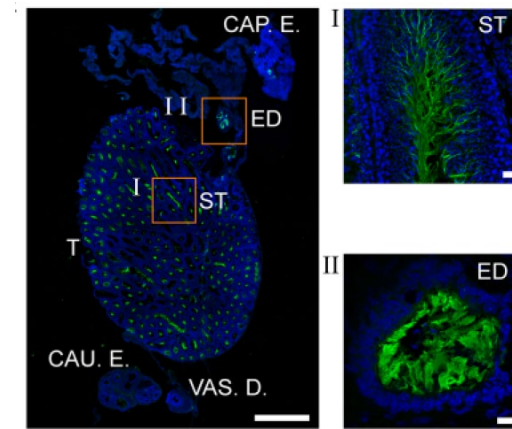
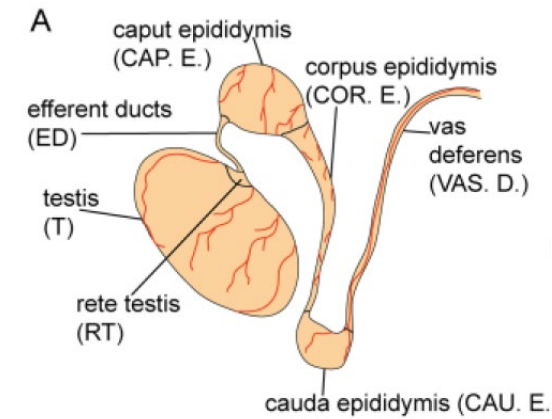


# Gendefekte in Verbindung mit dysmotilen Zilien der *Ductuli efferentes*, aber normaler Spermienbeweglichkeit

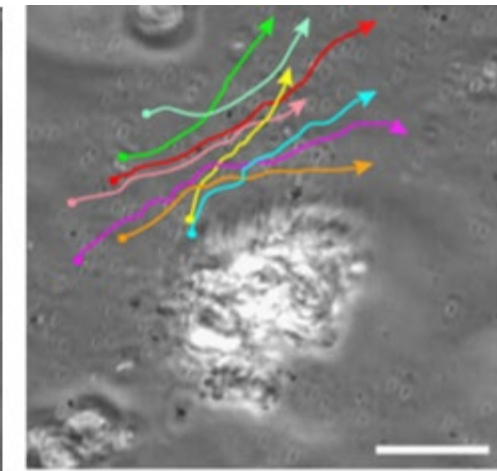
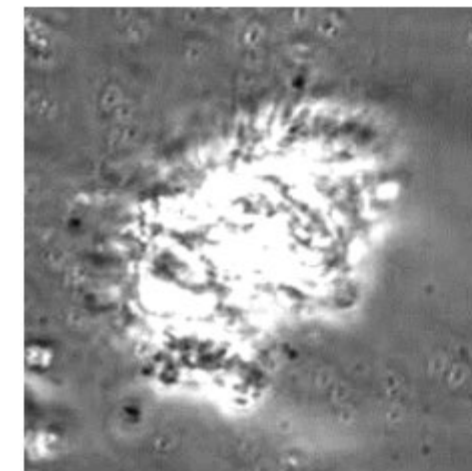


Bewegliche Zilien der *Ductuli efferentes* unterstützen den Spermientransport

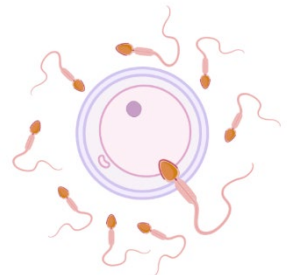
Outer dynein arm	Ruler protein
Outer dynein arm docking complex	Microtubule inner protein
Assembly factor	Central pair
Radial spoke	Ciliogenesis
N-DRC	Other



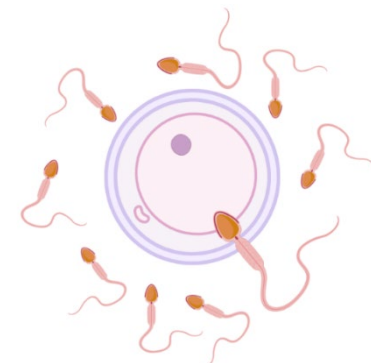
Beweglichkeitsdefekte der Zilien der *Ductuli efferentes* führen zur Retention von Spermien

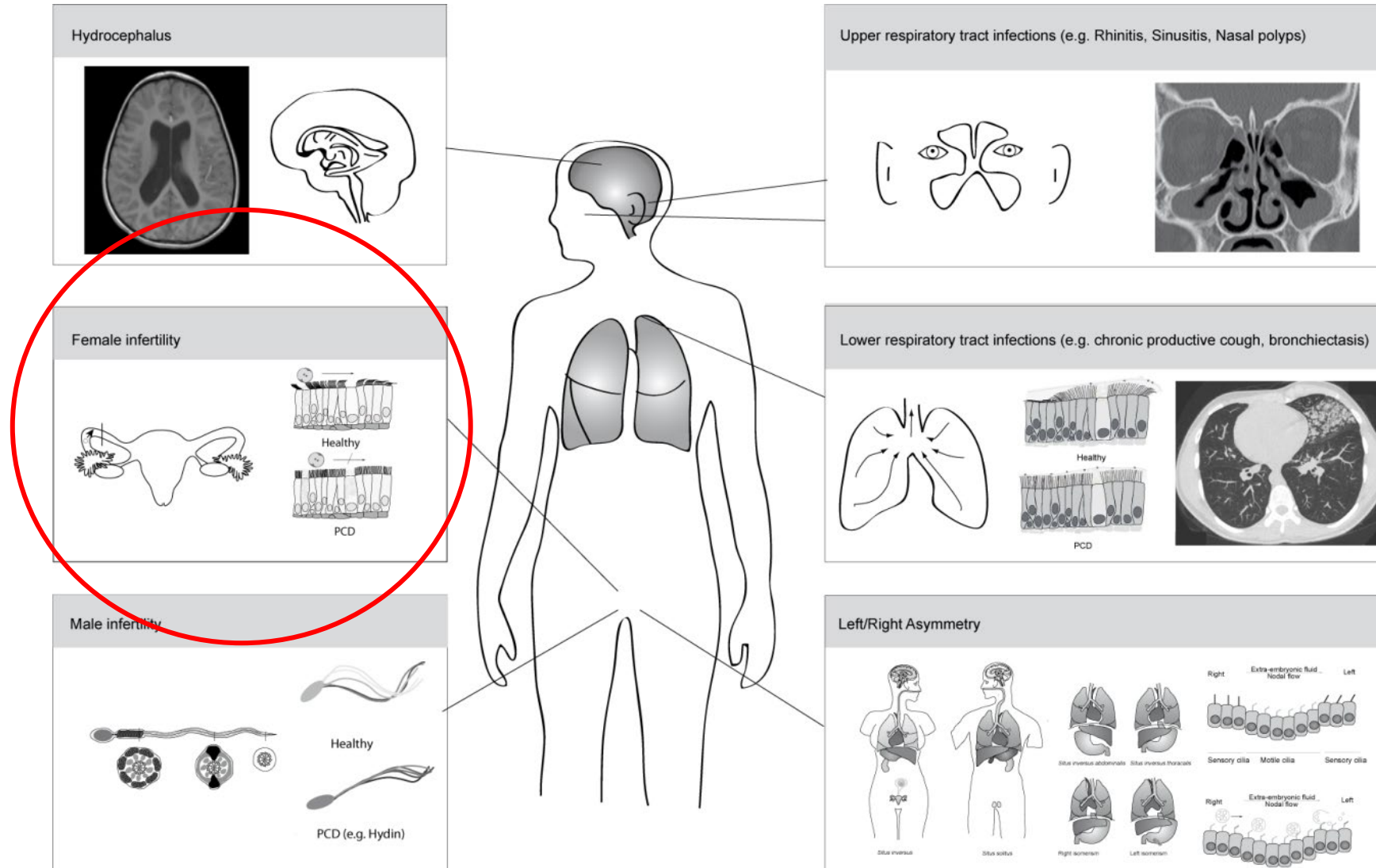


- Varianten in Genen für die Dynein-Vormontage (z. B. *DNAAF2*, *DNAAF4*, *DNAAF6*, *DNAAF7*, *CFAP300*, *LRRC6*) → vollständig unbewegliche Spermien → hohe Unfruchtbarkeit
- Varianten in Genen, die zu zentralen Paardefekten (z. B. *SPEF2*, *HYDIN*) oder tubulärer Dysorganisation mit IDA-Defekten (z. B. *CCDC39/40*) führen → dysmorphe & dysmotile Spermien → reduzierte, variable Fruchtbarkeit
- *DNAH5*-Varianten führen zu verminderter Spermienzahl (Oligozoospermie) aufgrund von Spermienretention → variable Fruchtbarkeit
- alle veröffentlichten Männer mit genetischen Varianten in *RSPH4A* sind fruchtbar
- Varianten in Genen, die für Komponenten kodieren, die an der Ziliengenese beteiligt sind (*MCIDAS*, *CCNO*, *FOXJ1*), führen im Mausmodell zu fehlenden Spermien im Ejakulat (Zoospermie)



- nicht ausreichend geklärt, welche PCD-Gene/Varianten die Spermiengeißeln und die beweglichen Zilien der *Ductuli efferentes* beeinflussen und sich daher auf die männliche Unfruchtbarkeit auswirken
- zunehmende Zahl von Studien, die den Einfluss einzelner Gene/genetischer Varianten auf die Spermien untersuchen
- Männer mit PCD sind nicht unbedingt unfruchtbar
- mögliche kombinierte Wirkung genetischer PCD-Varianten auf die Entwicklung und den Transport von Spermien
- systematische Kohortenstudien erforderlich - z. B. Fruchtbarkeitsdaten im internationalen PCD-Register (Genotyp-Phänotyp-Studien)
- Übertragung von Studienergebnissen in Kliniken und Aufklärungsarbeit wichtig (medizinisches Personal, Betroffene)
- Einrichtung eines multidisziplinären Teams mit Fruchtbarkeitsexperten (Andrologen, Gynäkologen usw.)





*Hum Reprod.* 1997 Jan;12(1):55-8.  
*Acta Gynecol Scand.* 1983;62(6):625-7.

**Function and structure of cilia in the**  
Halbert SA<sup>1</sup>, Patton DL, Zarutskie PW, Soules M

**dynein arms in endometrial cilia: cause of infertility?**

*Chest.* 1989 Mar;95(3):578-81.

**Ciliary ultrastructure of respiratory and fallopian tube cilia in Kartagener's syndrome. A quantitative estimation.**

Lurie M<sup>1</sup>, Tur-Kaspa I, Weill S, Katz I, Rabinovici J, Goldenberg S.

*Eur J Respir Dis Suppl.* 1983;127:11-14.

**Male and female infertility**  
Afzelius BA, Eliasson R.

Können Frauen mit PCD aufgrund von schweren Defekten der (Atemwegs-)Zilien schwanger werden?

**Kartagener's syndrome**

that female fertility is also impaired in this syndrome, completely." Afzelius BA, *Eur J Respir Dis Suppl.* 1983.

**man with Kartagener's syndrome.**

**in a sterile woman with Kartagener's syndrome.**

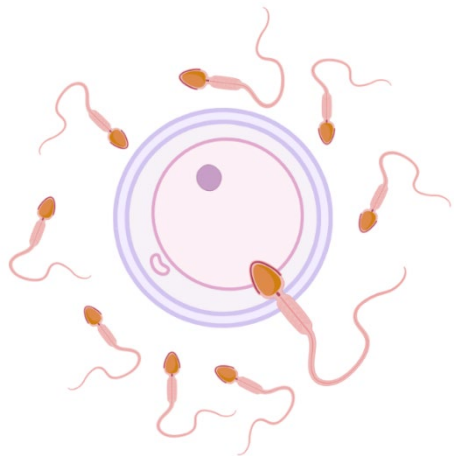
Human Reproduction Update, Vol.29, No.3, pp. 347–367, 2023  
Advance Access Publication on January 31, 2023 <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad003>

human  
reproduction  
update

## The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review

Lydia Newman <sup>1,\*</sup>, Jagrati Chopra <sup>1</sup>, Claire Dossett <sup>2</sup>,  
Elizabeth Shepherd <sup>2</sup>, Amelia Bercusson <sup>2</sup>, Mary Carroll <sup>2</sup>,  
Wolf Walker <sup>2,3</sup>, Jane S. Lucas <sup>2,3,4</sup>, and Ying Cheong <sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>School of Human Development and Health, University of Southampton, Southampton, UK <sup>2</sup>Primary Ciliary Dyskinesia Centre, University Hospitals Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK <sup>3</sup>Primary Ciliary Dyskinesia Centre, National Institute for Health Research Southampton Respiratory Biomedical Research Centre, University of Southampton, Southampton, UK <sup>4</sup>School of Clinical and Experimental Science, University of Southampton, Southampton, UK <sup>5</sup>Complete Fertility Southampton, Princess Anne Hospital, Southampton, UK



- **unklar!**
  - nicht ausreichend geklärt, welche Genmutationen die weibliche Unfruchtbarkeit beeinflussen
- 37 Veröffentlichungen, in denen über die Ergebnisse der weiblichen Fruchtbarkeit berichtet wird: 119 Frauen mit PCD, 71 Fälle von Subfertilität, 48 berichteten natürliche Schwangerschaften
- begrenzte (systematische) Studien:
  - Vanaken *et al* (2017)
    - 36 Frauen mit PCD: 39% fruchtbar, 61% unfruchtbar
    - 8% Fehlgeburten; keine Eileiterschwangerschaften gemeldet
  - Raidt *et al* (2015) → 9 Frauen mit PCD: 100% fruchtbar
- > 50 PCD Gene
  - bisher nur wenige Gene/Varianten erfasst (geringe Anzahl von Fällen, Fallberichte)

Newman *et al.* Hum Reprod Update 29(3):347-367 (2023)  
Vanaken *et al.* Eur Respir J 50(5):1700314 (2017)  
Raidt *et al.* Hum Reprod. 30(12):2871-80 (2015)

"normale" Fruchtbarkeit = spontane Empfängnis

Unfruchtbarkeit = keine spontane Empfängnis > 1 Jahr und/oder Schwangerschaft nach assistierter Reproduktion (ART)

### 36 Frauen mit PCD

- 14 (39 %) berichteten über eine natürliche Schwangerschaft
- 31 Kinder geboren
- 8% Fehlgeburtenrate
- keine Eileiterschwangerschaften gemeldet
- 22 (61%) waren unfruchtbar
- 6 meldeten eine Schwangerschaft nach ART (6 Kinder)

Fertility status of adult PCD patients according to sex, electron microscopy (EM) and gene classifications

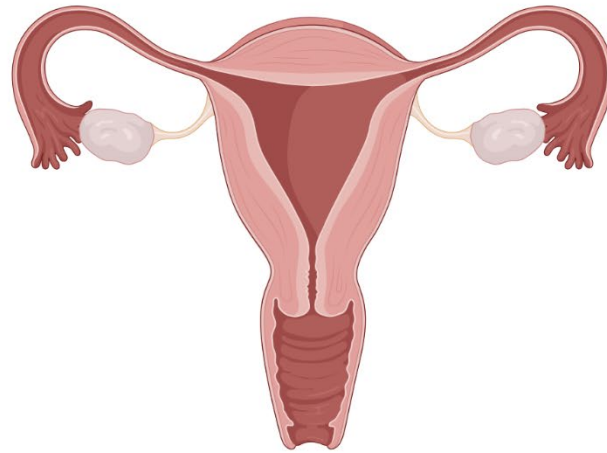
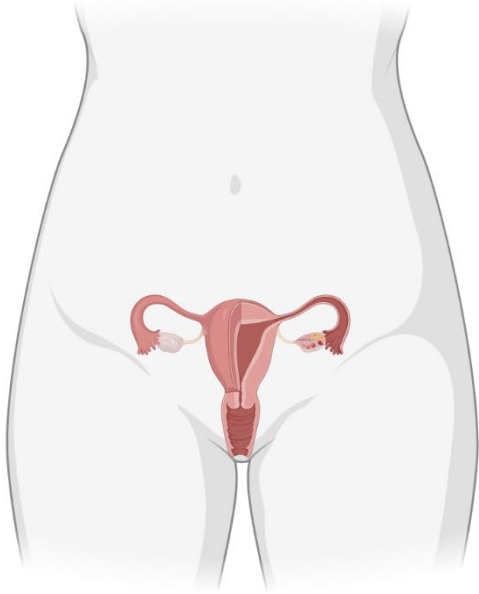
Ciliary defect (EM)	PCD gene	Patients (n=85)	Men (n=49)		Women (n=36)	
			Fertile (n=12)	Infertile (n=37)	Fertile (n=14)	Infertile (n=22)
CC	<i>DNAJB13</i>	1	0	1	0	0
	<i>HYDIN</i>	6	1	1	0	4
	<i>RSPH1</i>	4	0	1	1	2
	<i>RSPH3</i>	2	0	1	0	1
	<i>RSPH4A</i>	3	3	0	0	0
	<i>RSPH9</i>	2	0	0	1	1
IDA/MTD	<i>CCDC39</i>	8	0	7	0	1
	<i>CCDC40</i>	10	1	8	0	1
	<i>GAS8</i>	1	0	1	0	0
ODA	<i>DNAH5</i>	7	3	1	2	1
	<i>DNAI1</i>	5	0	3	2	0
	<i>NME8 (TXNDC3)</i>	1	0	0	0	1
2DAs	<i>DYX1C1</i>	2	0	2	0	0
	<i>DNAAF1 (LRRC50)</i>	4	0	1	0	3
	<i>LRRC6</i>	6	0	4	0	2
	<i>RPGR</i>	1	1	0	0	0
	<i>SPAG1</i>	1	0	1	0	0
	<i>ZMYND10</i>	1	0	1	0	0
nEM	<i>DNAH11</i>	17	3	4	7	3
Others	<i>CCNO</i>	2	0	0	1	1
	<i>MCIDAS</i>	1	0	0	0	1

PCD: primary ciliary dyskinesia; CC: abnormal central complex; IDA/MTD: inner dynein arms with microtubular disorganisation; ODA: no outer dynein arms; 2DAs: no inner and outer dynein arms; nEM: no EM-detected defect.

Subject	HVMA (resp. cells)	TEM/IF (resp. cells)	Mutation	No of children	Situs
OP-118	Uncoordinated CBP; minimal residual motility	ODA-defect/abnormal DNAH5-staining	<b>DNAH5</b> (c.8029C>T, p.Arg2677* + c.10813G>A, p.Asp3605Asn)	1	inversus
OP-527 II1	Uncoordinated CBP; minimal residual motility	ODA-defect/abnormal DNAH5-staining	<b>DNAH5</b> (c.10815delT, p.Pro3606Hisfs22* + c.8642C>G, p.Ala2881Gly)	1	solitus
F-725 II3	Stiff, uncoordinated CBP; strongly reduced CBF < 1 Hz	Part. ODA-defect/abnormal DNAH5-staining of distal ciliary axoneme	<b>DNAI1</b> (c.463delA, p.Lys155Argfs2*) (het)	3	inversus
F-649 II2	Immotile cilia	ODA-defect/abnormal staining of ODA-component DNAH5 and IDA-component DNALI1	<b>LRRC6</b> (c.577insA, p.E193Rfs*3 + c.589_599delAA, p.K200Efs*3)	1	inversus
OP-515	n.a.	n.a.	<b>DNAH5</b> (c.367delG, p.Val126Tyrfs22* + c.13194_13197delCAGA, p.Asp4398Glufs16*)	1	inversus
OP-1795 II3	Abnormal circular CBP; normal CBF	Tubular transposition defect in subset of cilia/axonemal absence of radial spoke head proteins RSPH1, RSPH4A, RSPH9	<b>RSPH4A</b> (c.1391G.A, p.Gly464Glu) (hom)	1	solitus
OP-2049	Stiff, uncoordinated CBP; normal CBF	Normal/normal	<b>DNAH11</b> (c.8555T>C, p.Leu2852Pro + c.8680C>G, p.Leu2894Val)	2	inversus
OP-1728	Immotile cilia	ODA defect/axonemal absence of DNAH5	n.a.	1	solitus
OP-439	Immotile cilia	ODA defect/axonemal absence of DNAH5	<b>DNAH5</b> (c.3598+2T.C + c.10.616G.A, p.R3539H)	2	inversus

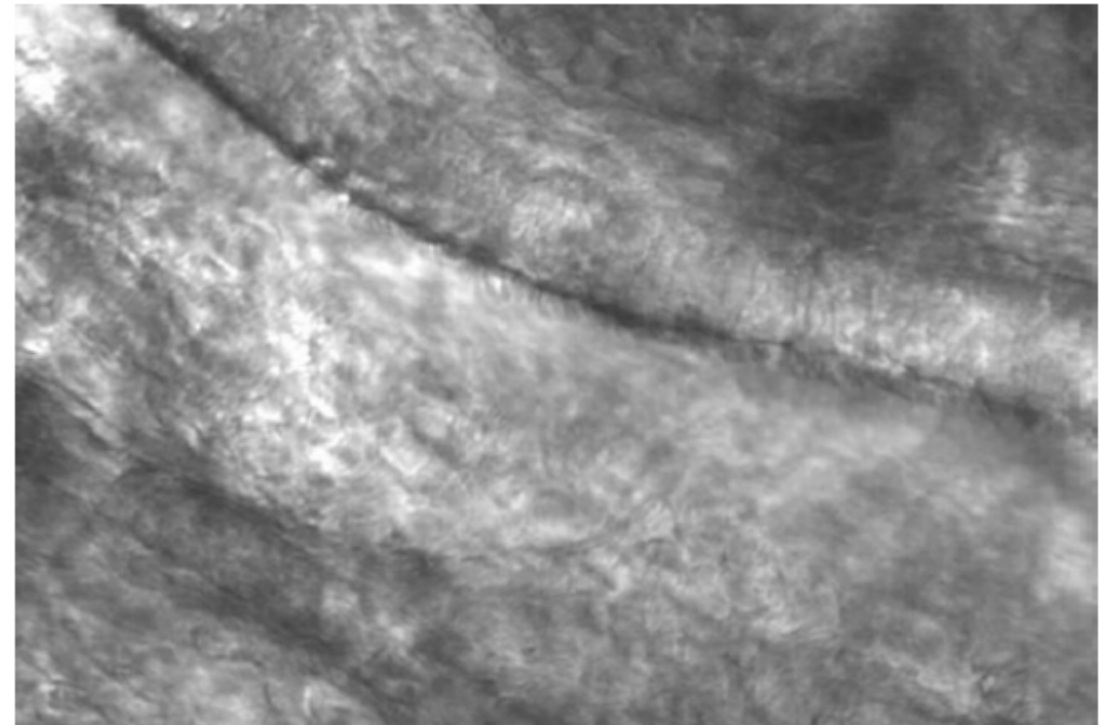
## 9 Frauen mit PCD berichteten von einer natürlichen Schwangerschaft



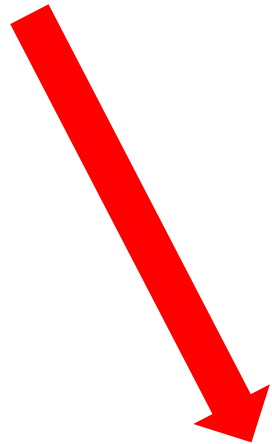


längs aufgeschnittene  
Eileiter

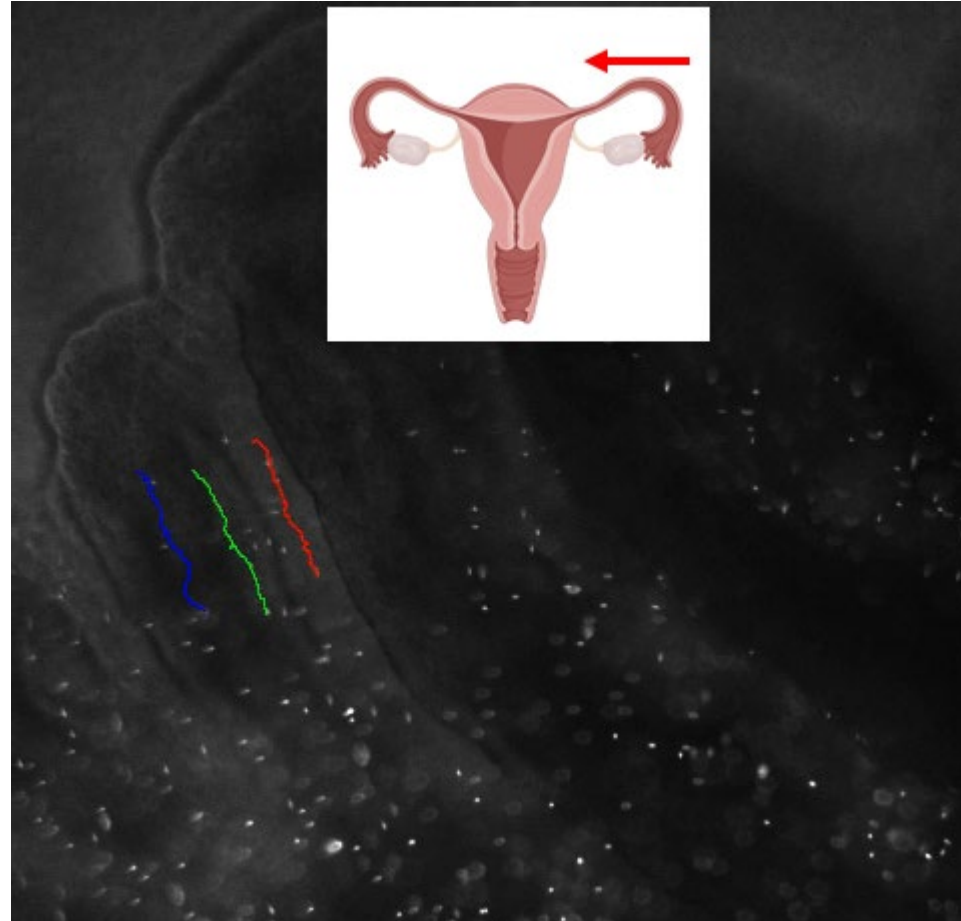
Durchschnittliche Schlagfrequenz 3.5 Hz  
(Atemwegszilien : 4 - 12 Hz)



Seitlicher  
Rand des  
Eileiters...



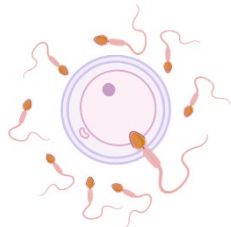
...in Richtung  
der  
Gebärmutter



**gerichteter  
Partikeltransport  
durch ziliare  
Beweglichkeit**

(mittlere  
Geschwindigkeit :  
32.4 mm/s)

- ähnliches koordiniertes Schlagmuster (Eileiterzilien + Zilien der Atemwege), gerichteter Transport in Richtung Gebärmutter
  - ähnliche Zusammensetzung der Motorproteine (Eileiterzilien + Zilien der Atemwege)
  - Berichte über weibliche Unfruchtbarkeit bei PCD, aber Frauen mit PCD und schweren dysmotilen Atemwegszilien hatten natürliche Schwangerschaften
  - Eileiterschwangerschaften werden bei Frauen mit PCD berichtet, scheinen aber selten zu sein
  - Fehlgeburten werden selten berichtet (nur in der Kohortenstudie von Vanaken et al - keine erhöhte Rate)
- mögliche Beweglichkeitsdefekte der Eileiterzilien scheinen eine erfolgreiche Reproduktion nicht auszuschließen (keine Analysen der betroffenen Eileiterzilien berichtet)
- Frauen mit PCD sind nicht unbedingt unfruchtbar
- Bedarf an gut konzipierten Prävalenzstudien zur systematischen Bewertung der weiblichen Fruchtbarkeit bei PCD (Genotyp-Phänotyp-Korrelationen)
- Übertragung von Studienergebnissen in Kliniken → Betroffene und medizinisches Personal informieren und die klinische Versorgung steuern
- Einrichtung eines multidisziplinären Teams mit Fruchtbarkeitsexperten (Gynäkologen, Andrologen usw.)





## ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases

Peter G. Middleton, Elisabeth J. Gade, Cristina Aguilera, Lucy MacKillop, Brenda M. Button, Courtney Coleman, Barbara Johnson, Charlotte Albrechtsen, Frank Edenborough, David Rigau, Peter G. Gibson, Vibeke Backer

European Respiratory Journal 2020 55: 1901208; DOI: 10.1183/13993003.01208-2019

> [Pediatr Pulmonol.](#) 2023 Nov 7. doi: 10.1002/ppul.26743. Online ahead of print.

## Fertility care among people with primary ciliary dyskinesia

Leonie D Schreck<sup>1 2</sup>, Myrofora Goutaki<sup>1 3</sup>, Philippa Jörger<sup>1</sup>, Katie Dexter<sup>4</sup>, Michele Manion<sup>5</sup>, Sophie Christin-Maitre<sup>6</sup>, Bernard Maitre<sup>7 8</sup>; COVID-PCD Patient Advisory Group; Claudia E Kuehni<sup>1 3</sup>, Eva S L Pedersen<sup>1</sup>

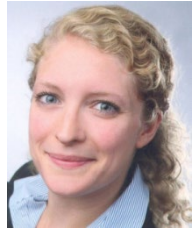
Review > [Diagnostics \(Basel\)](#). 2021 Aug 26;11(9):1550. doi: 10.3390/diagnostics11091550.

## Diagnostics and Management of Male Infertility in Primary Ciliary Dyskinesia

Channa N Jayasena<sup>1</sup>, Anu Sironen<sup>2</sup>



Heymut  
Omran



Johanna  
Raidt



Julia  
Wallmeier



Andre  
Schramm



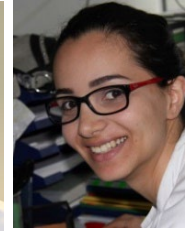
Petra  
Pennekamp



Gerard W.  
Dougherty



Niki Tomas  
Loges



Rim  
Hjeij

Heike Olbrich  
Retno D. Tenardi  
Monika Tedy  
Luisa Biebach



Diana  
Frank



Isabella  
Aprea



Alina  
Wilken



Cynthia  
Rieck



Sebastian  
George



Kai  
Wohlgemuth



Martina  
Herting



Laura  
Overkamp



Franz-Josef  
Seesing



Andreas  
Borgscheiper



Simone  
Helms

Sironi Sivalingam  
Kirsten Prußas  
Maria Teekat  
Sebastian George  
Julia König

Sie können sich gerne  
an uns wenden:

[Johanna.Raidt@ukmuenster.de](mailto:Johanna.Raidt@ukmuenster.de)

[Omran-labor@ukmuenster.de](mailto:Omran-labor@ukmuenster.de)

<https://pcdregistry.eu>

[PCDregistry.eu@ukmuenster.de](mailto:PCDregistry.eu@ukmuenster.de)

