

CCHS



Das Kongenitale Zentrale Hypoventilations-Syndrom

Matthias Frerick

DGSM-Tagung 2011
AG Pädiatrie

Kinderklinik
III. Orden
München



Die Geschichte

- 1962 - Berichte über nächtliche Hypoventilation vor allem im Schlaf nach Eingriffen am Hirnstamm
 - Prägung des Begriffs Undine Syndrom / Undines Fluch (Ondine's curse)
- 1970 - erste Beschreibung CHS durch R. Mellins
- 1992 - erste Veröffentlichung einer Fallserie von D. Weese-Meyer
- Mitte der 70er Jahre - Prof J. Schöber betreut Patienten und beginnt Phrenicuspacen in München

Charakteristika des CCHS

- Fehlregulation der autonomen Steuerung
 - nächtliche alveoläre Hypoventilation (N-REM)
 - Hypoventilation eventuell auch im Wach
 - Herzrhythmusstörungen
 - niedriger Blutdruck, fehlender Tag-Nacht-Rhythmus
 - Ösophagusmotilitätsstörungen
 - Sehschwäche, Pupillomotorik eingeschränkt
 - niedrige Basaltemperatur, afebrile Infektionen

Charakteritika 2

- M. Hirschsprung
- Tumorneigung
 - Ganglioneurom
 - Ganglioneuroblastom
- auffällige Facies

Die Patienten zeigen eine höchst unterschiedliche Ausprägung der Symptome!

Die Genetik

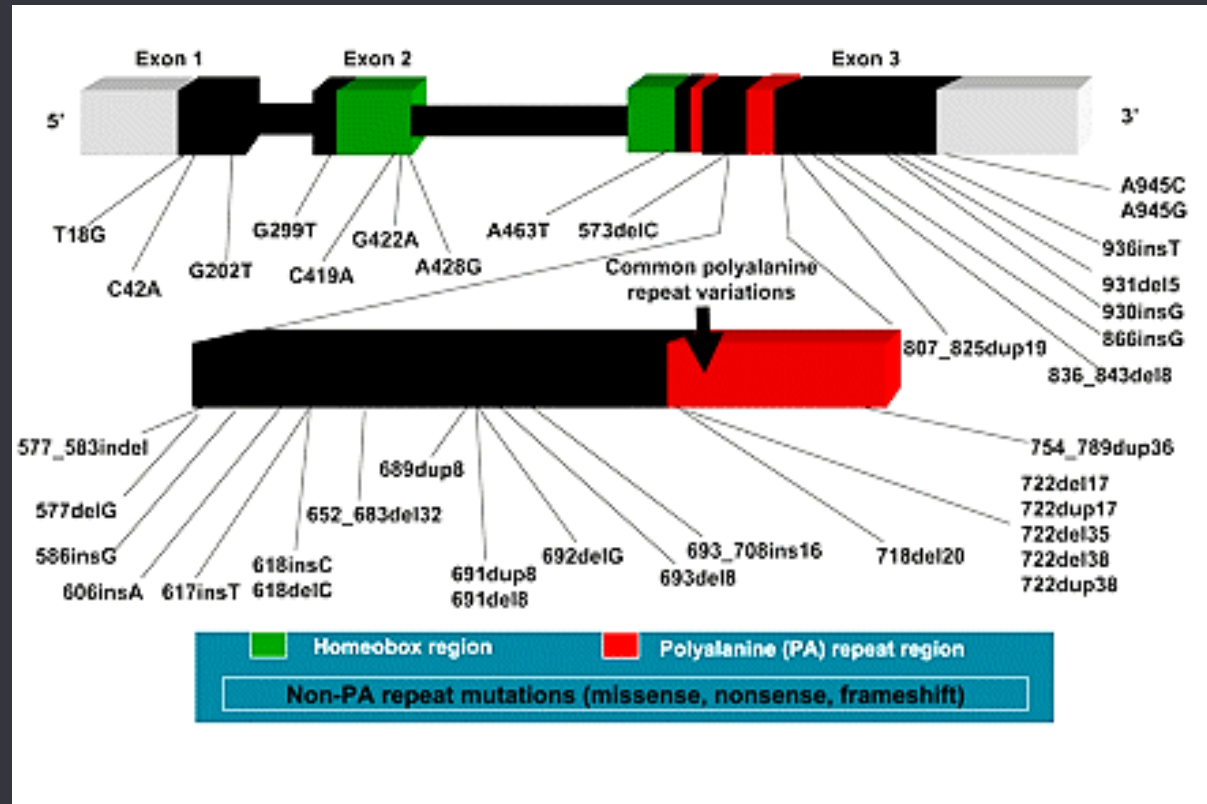
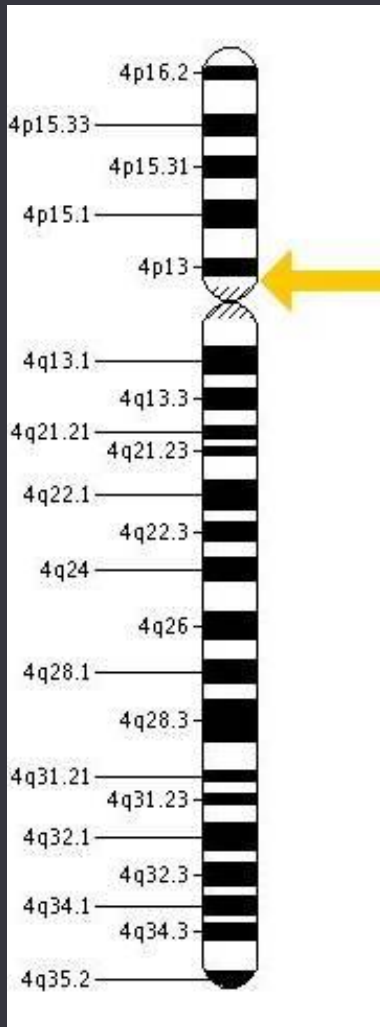
2003 - Amiel J. et al:

Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome

Nat Genet 2003;33:459-461

Genetik 2 - das PHOX2B-Gen

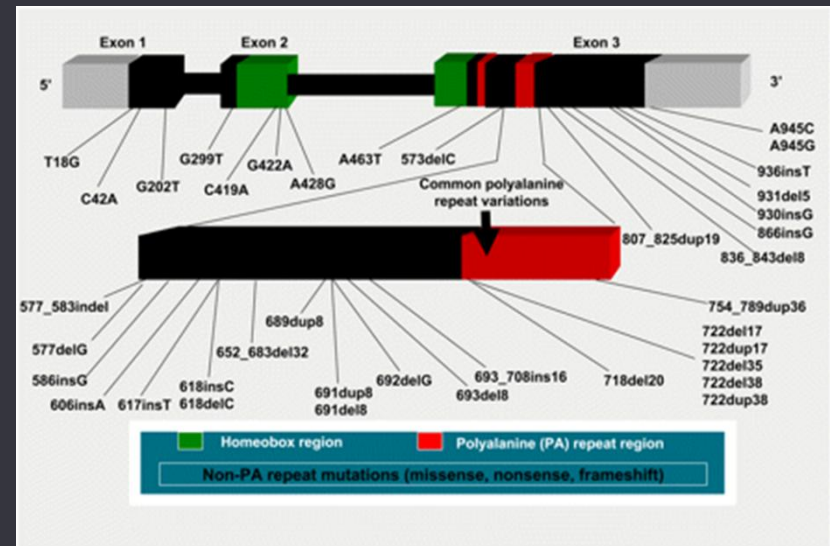
Chromosom 4, p-Arm



Genetik 3 - Mutationen

90% Polyalanin-Repeat-Mutationen (PARMs)
10% andere (NPARMs), davon

78% frame-shift-
3% nonsense- Mutationen
16% missense -

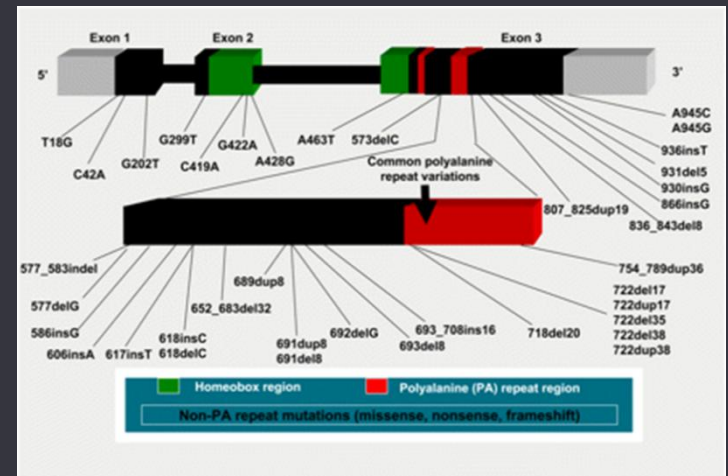


Genetik 4 - PARMs

Polyalanin-Repeat-Mutationen - PARMs

- finden sich im Exon 3 des PHOX2B-Gens
- normal werden 20 Alaninwiederholungen codiert
- beim CCHS sind 12 - 33 Nucleotide dupliziert was zu 24 - 33 Alaninen führt.

-> normaler Genotyp: 20/20
CCHS: 20/24 bis 20/33



Genetik 5 - der Erbgang

- die meisten bekannten Patienten tragen eine *de-novo*-Mutation
- die Träger sind heterozygot für das Allel
- Eltern können die Mutation vererben
 - als selbst Erkrankter
 - als Mosaikträger (sوماتisch oder germinativ)
- der Erbgang ist autosomal dominant
- keine Veränderung der Länge bei Vererbung

Genotyp-Phenotyp-Relation

Atemregulation

P A R M s	20/24	keine oder nur nächtliche Beatmung
	20/25 und 20/26	variabler Beatmungsbedarf
	20/27 bis 20/33	oft 24h-Beatmung notwendig
NPARMs		meist 24h Hypoventilation

Genotyp-Phenotyp-Relation

Morbus Hirschsprung (ca. 20% der CCHS-Patienten)

P A R M S	20/24 bis 20/25	kein Auftreten
	20/26	eher selten
	20/27 bis 20/33	ca. 20%
NPARMs		80 (-100) % der Träger

Genotyp-Phenotyp-Relation

Sinuspausen

P A R M s	20/24 bis 20/25	keine Pausen > 3s bei Kindern
	20/26	ca. 25%
	20/27 bis 20/33	ca. 85% haben längere Pausen
NPARMs		Häufigkeit noch unklar

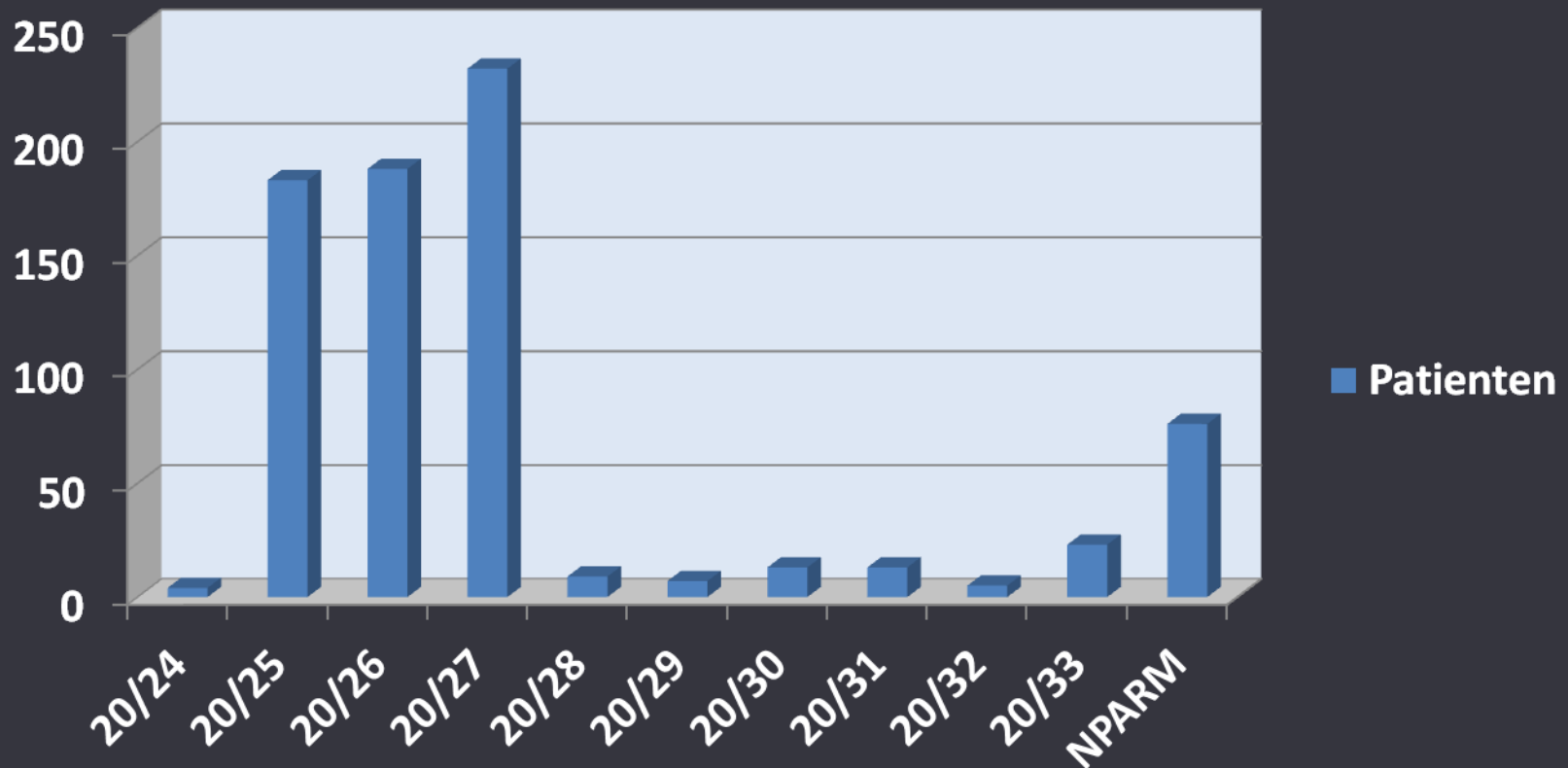
Genotyp-Phenotyp-Relation

Tumore (Ganglioneurome, Ganglioneuroblastome)

PARMs	1% der PARM-Mutationsträger, bisher lediglich bei 20/29 und 20/33
NPARMs	50% der Patienten

Verteilung der Mutationen

Patienten



zur Erstdiagnose

1. Genetik

- Elektrophorese-Screening, Sensitivität 95%

2. Genetik

- PHOX2B-Sequenzierung, um eine Untergruppe von NPARMs detektieren zu können

zur Erstdiagnose

3. Polysomnographie zur Einschätzung der Hypoventilation

4. CO₂-Belastungstest? O₂-Belastung?

5. Capnometrie zur Einschätzung der Hypoventilationsneigung im Wachzustand

Diagnostik-

Ausschluss anderer Ursachen
für eine Hypoventilation

- neuromuskuläre Erkrankungen
 - neurologische Untersuchung
 - Schädelsonographie, c-MRT, (Hirnstamm!)
 - Muskelbiopsie
- primäre Lungenerkrankungen
 - Röntgenthorax
 - Lungenfunktionstestung

Diagnostik-

Ausschluss anderer Ursachen
für eine Hypoventilation

– kardiologische Erkrankung

- EKG, UKG

– metabolische Störung

- Stoffwechselscreening, Lactat, Ammoniak, Aminosäuren im Urin und ggf im Liquor,

Diagnostik – bei bekanntem CCHS

Untersuchung	Häufigkeit	Besonderheiten
Polysomnographie	zunächst alle 6, dann alle 12 Monate	
pCO ₂ und SaO ₂ im Wach	ideal daheim, sonst 1x/a	bei 20/26 - 20/33 u NPARMs
EKG und UKG	1x pro Jahr	
72-h-EKG	1x pro Jahr	besonders auf Erw. achten
Ergometrie	alle 12 o. 24 Monate	
Hb und Reticulozyten	1x pro Jahr	
NSE und Sono Abdomen	1x pro Jahr ab 7 Jahre	anfangs alle 3 Mo. (2a) ...
psychologische Testung	1x pro Jahr	
Augenarzt	1x pro Jahr	
Darmbiopsie, Anomano- metrie, Kontrasteinlauf	einmalig	bei Risiko, sonst Anamnese!

Therapie

Kann nur individualisiert sein und muss immer wieder angepasst werden!

- invasive Überdruckbeatmung
- nichtinvasive Überdruckbeatmung
- Unterdruckbeatmung

weitere Therapie

- Operation bei M. Hirschsprung
- Brillenanpassung
- Förderung der kognitiven Leistungen
- Schrittmacher bei Sinuspausen $>3s$ überlegen, sicher bei zusätzlicher Symptomatik

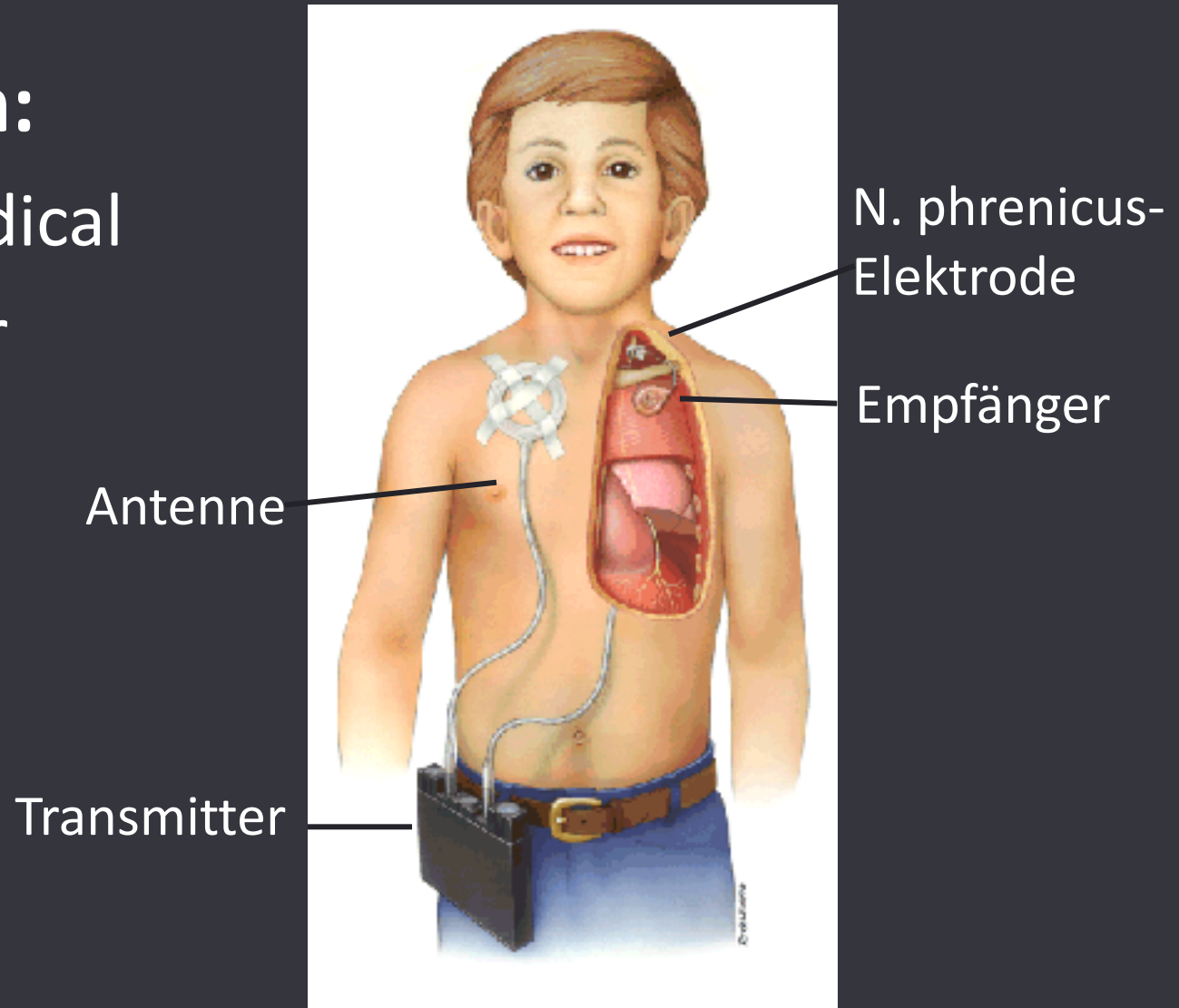
Nervus-phrenicus-Pacing

- Indikation:
 - als Beatmungsform für alle CCHS-Patienten möglich
 - besonders bei Hypoventilation am Tag sinnvoll
 - bei hohen Querschnittverletzungen
 - bei cerebralen Tumoren
 - Arnold-Chiari-Malformation
 - CCHS

Nervus-phrenicus-Pacing

Das System:

Avery Biomedical
Phrenic Pacer
Mark IV



Nervus-phrenicus-Pacing

- Das System



Mark IV Transmitter

Nervus-phrenicus-Pacing

- zeitliches Vorgehen:
 - nach der Implantation (ca. 3h Dauer), folgen 10 Tage ohne Benutzung des Schrittmachers
 - der Pacer wird erstmalig verwendet, ca. 5 min
 - Steigern der Anwendungsdauer für ca. 2 Wochen
 - dabei Anpassen der Beatmungsparameter
 - nach Entlassung ca. jährliche Kontrolle

Nervus-phrenicus-Pacing

- Einstellungsmöglichkeiten:

- für alle Anwender

- Beatmungsfrequenz
 - Impulsamplitude (seitengetrennt)



- für medizinisches Personal (je seitengetrennt)

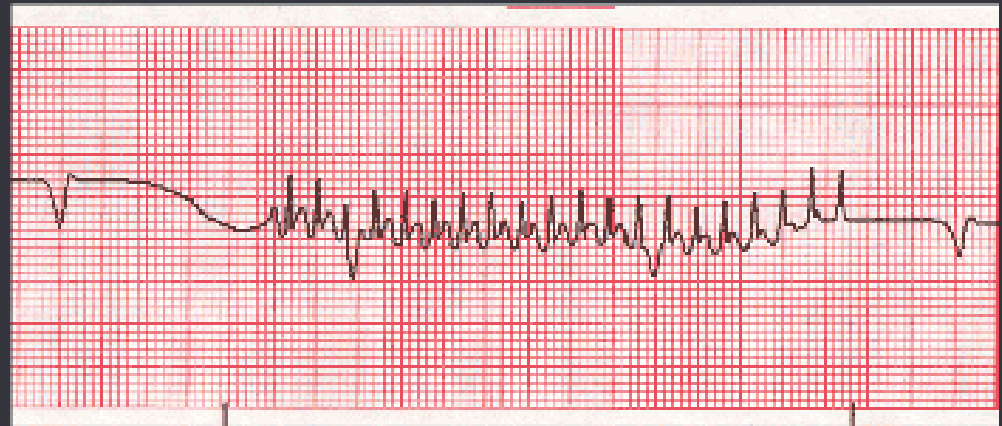
- Impulsvorverstärkung
 - Anstieg der Impulsamplitude (Rampe)
 - Impulsintervall
 - Inspirationszeit

Nervus-phrenicus-Pacing

- Überprüfung der Funktion
 - Paceroszillographie (digitaler Oszillograph)
 - Pacer-EKG (3-Kanal-EKG auf 100mm/s)
 - Transtelefonic Monitoring TTM
bioelektrische Signale werden über das Telefon an Avery gesendet und dort ausgewertet, auch für Patienten

Nervus-phrenicus-Pacing

TTM Transtelephonic Monitoring



Nervus-phrenicus-Pacing

- Nachteile
 - relativ langer perioperativer Aufenthalt
 - bei Implantatversagen erneute OP nötig
 - Betreuung der Technologie nicht überall möglich
 - MRT nicht zugelassen mit Implantaten (aber bisher ohne Komplikationen mehrfach berichtet)
 - Auftreten obstruktiver Atmungsstörung möglich

Nervus-phrenicus-Pacing

- Vorteile
 - physiologische Beatmungsform
 - Beatmung ohne Maske und Tracheostoma
 - Essen und Trinken fällt dadurch leichter
 - relativ kleines Equipment mit guter Mobilität
 - robuste Technik, lange autark mind. 400h mit 2 9V-Blocks
 - weniger Atemwegsinfektionen
 - auf lange Frist geringere Kosten

Nervus-phrenicus-Pacing

Alternativen

– Atrotech, Finnland



– Synapse Medical, USA
direkte Zwerchfellstimulation



EU-Studiengruppe

- Seit 2009 besteht das EU-CHS Network und führt eine von der EU unterstützte Studie zum CCHS durch.
- Die Kinderklinik III. Orden München ist die Studienzentrale für Deutschland, Österreich, Schweiz, Kroatien und Slowenien.
- Im April 2012 findet -von dieser Gruppe organisiert- die
4th International Conference on Primary Central
Hypoventilation, Titel: SCIENCE & LIFE OF CHS
in Warschau Polen statt.

Referent:

Matthias Frerick
Kinderklinik Dritter Orden
Menzinger Straße 44
80638 München

matthias.frerick@dritter-orden.de

EU-CHS Network:

www.ichsnetwork.eu

Anmeldung 4. Internatioler CHS Kongress:

www.chsinternationalmeeting.eu

Elternselbsthilfegruppen:

- BRD: www.undinesyndrom.de
- USA: www.cchsnetwork.org

Genetische Untersuchung:

- Dr. I. Ceccherini
Laboratorio di Genetica Molecolare
Istituto Giannina Gaslini
L.go Gerolamo Gaslini 5
16148 Genova, Italy.

- Dr. R. Varon
Laboratorium für Genetische Diagnostik
Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik
Charité - Universitätsmedizin Berlin (CVK)
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

C. Gaultier, H. Trang, S. Dauger, J. Gallego

„Pediatric with autonomic dysfunction: what role for PHOX2B?“

Pediatr. Res. 58 (1): 1–6. (2005).

E. Berry-Kravis, L. Zhou, C. Rand, D. Weese-Mayer

“Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype.“

Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1139–1144.

D. Weese-Mayer, E. Berry-Kravis, I. Ceccherini, T. Keens

„ An Official ATS Clinical Policy Statement: Congenital Central Hypoventilation Syndrome“

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 181. pp. 626-644 (2010).

J.Ogren, P. Macey, R. Kumar, M. Woo, R. Harper

„Central autonomic regulation in congenital central hypoventilation syndrome“

Neuroscience Volume 167 2 June 2010, Pages 1249-1256.

J. Huang, I. Colrain, H. Panitch, I. Tapia, M. Schwartz

“Effect of sleep stage on breathing in children with central hypoventilation”

J Appl Physiol 105:44-53, 2008.

F. Zelko, M. Nelson, S. Leurgans

„Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Neurocognitive Functioning in School Age Children”

Pediatric Pulmonology 45:92–98 (2010).