

# 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

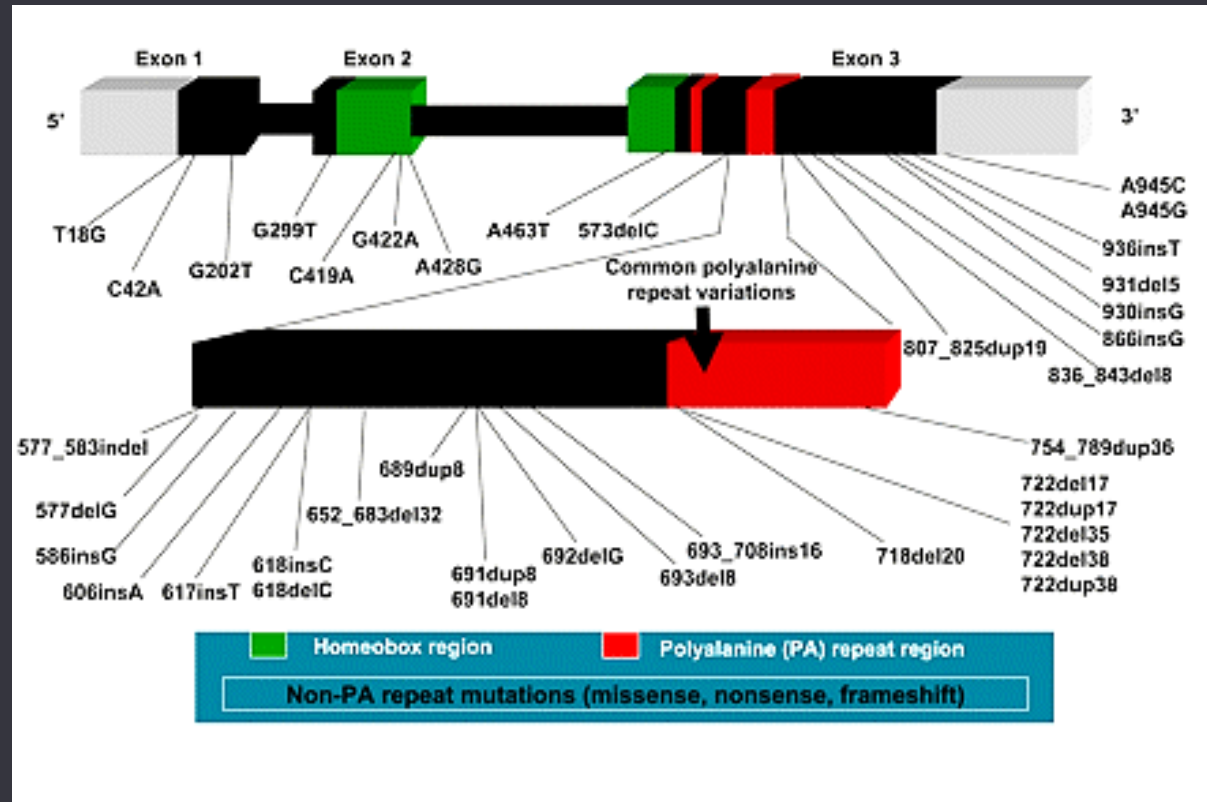
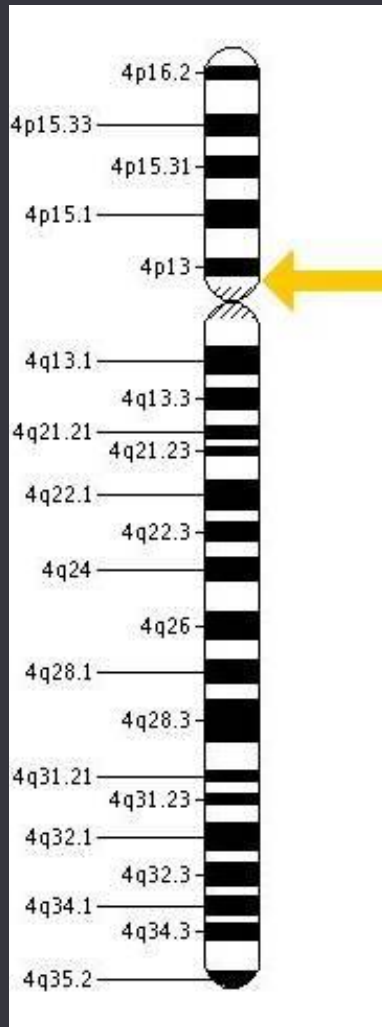
2003 - Amiel J. et al:

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

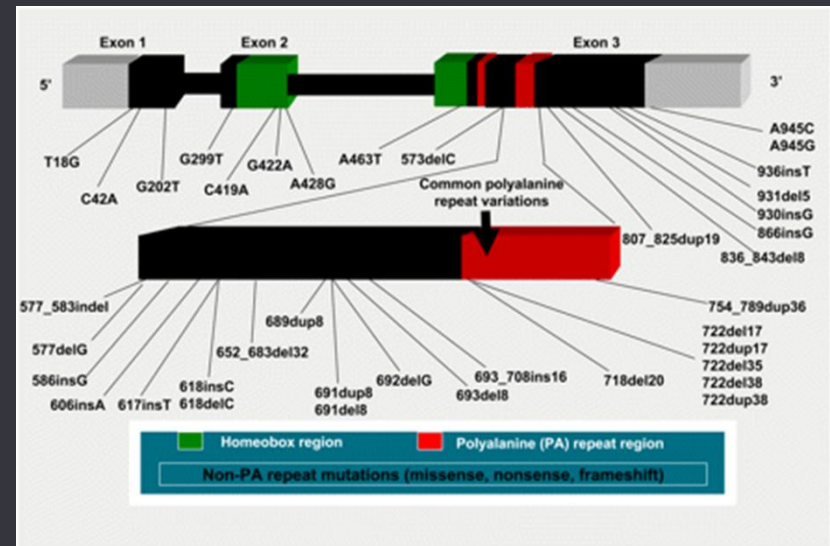
## Chromosom 4, p-Arm



# Genetik 3 - Mutationen

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

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

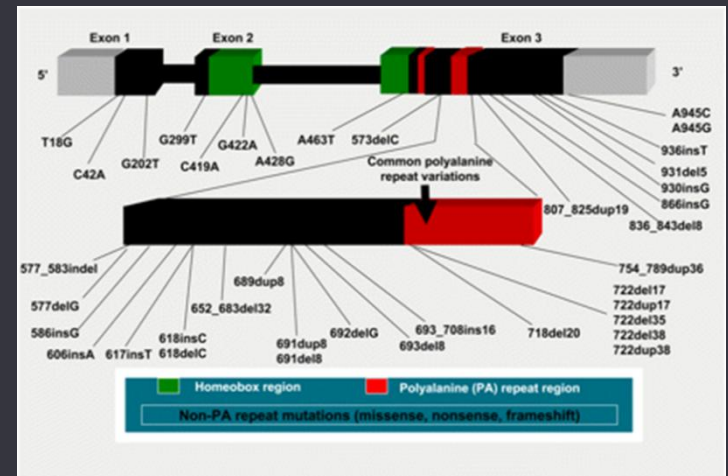


# Genetik 4 - PARMs

## 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 (somatisch 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

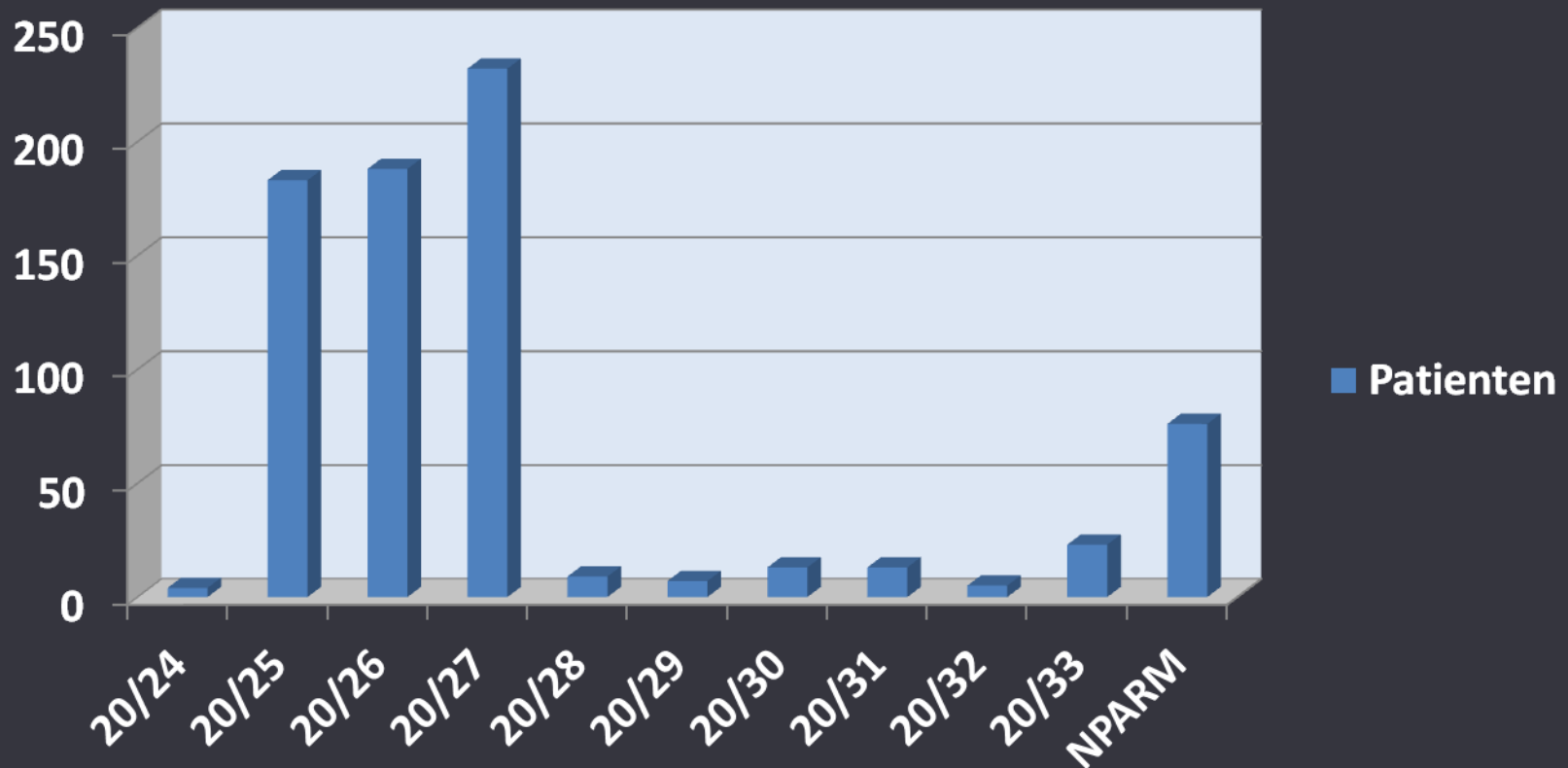
# Genotyp-Phenotyp-Relation

## 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. CO<sub>2</sub>-Belastungstest? O<sub>2</sub>-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 <sub>2</sub> und SaO <sub>2</sub> 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

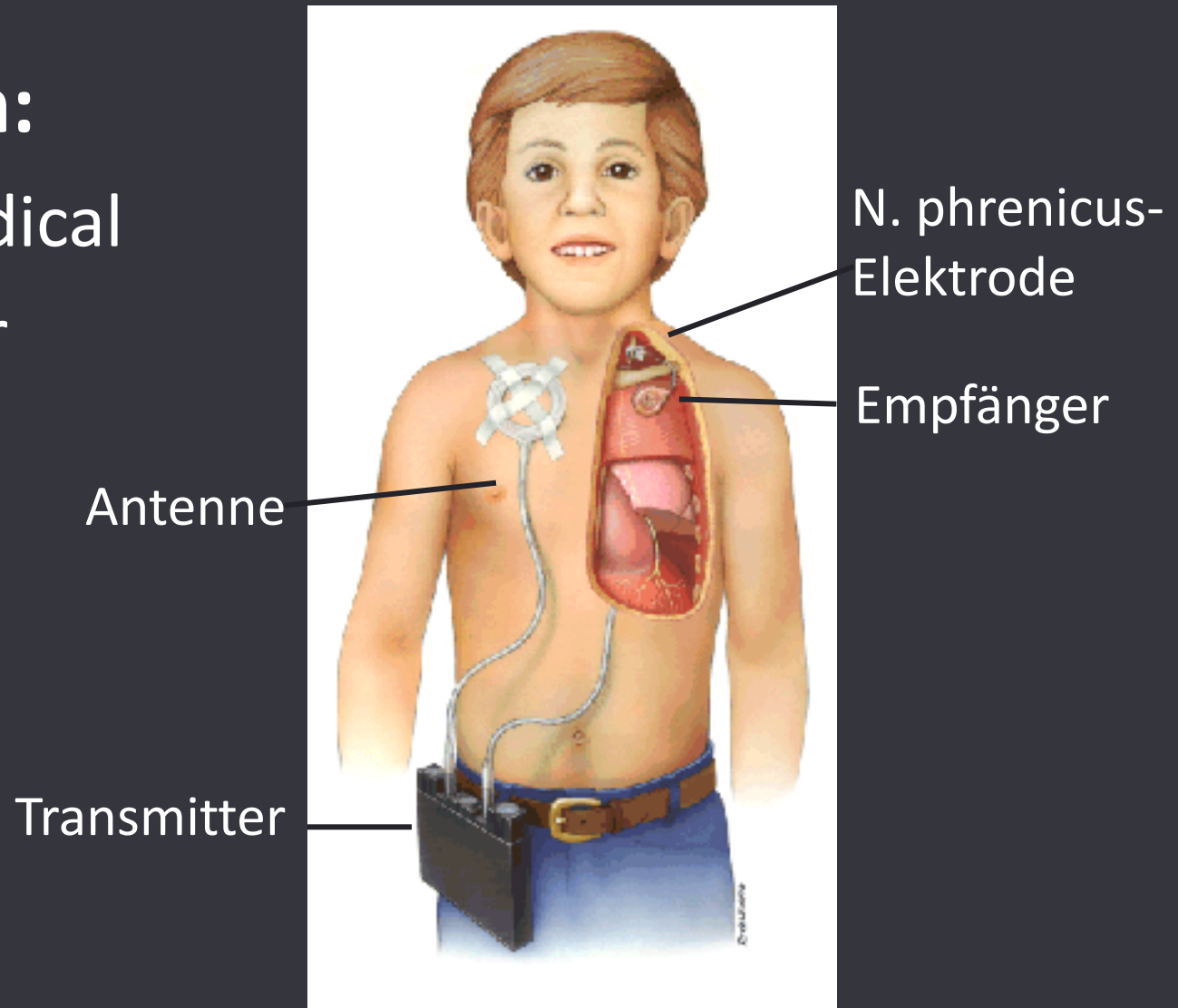
# Nervus-phrenicus-Pacing

- 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)

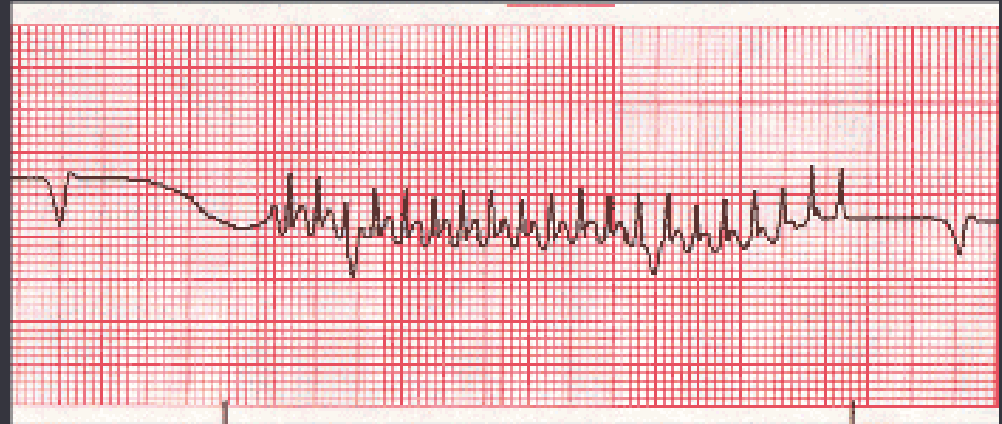
- Impulsvorverstärkung
- Anstieg der Impulsamplitude (Rampe)
- Impulsintervall
- Inspirationszeit

# 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  
4<sup>th</sup> 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](mailto:matthias.frerick@dritter-orden.de)

EU-CHS Network:

[www.ichsnetwork.eu](http://www.ichsnetwork.eu)

Anmeldung 4. Internatioler CHS Kongress:

[www.chsinternationalmeeting.eu](http://www.chsinternationalmeeting.eu)

Elternselbsthilfegruppen:

- BRD: [www.undinesyndrom.de](http://www.undinesyndrom.de)  
- USA: [www.cchsnetwork.org](http://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).*