

Spiroergometrie bei Kindern und Jugendlichen mit kongenitalem zentralem Hypoventilationssyndrom (Undine-Syndrom)

**Atmung, Kreislauf, Stoffwechsel und Leistungsbreite
im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe**

Heike Karen Stenzel

AUS DER KINDERKLINIK DES KLINIKUMS DRITTER
ORDEN IN MÜNCHEN

CHEFARZT

Prof. Dr. med. J. Peters

**Spiroergometrie bei Kindern und Jugendlichen mit
kongenitalem zentralem Hypoventilationssyndrom
(Undine-Syndrom)**

Atmung, Kreislauf, Stoffwechsel und Leistungsbreite
im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Heike Karen Stenzel
(geb. Vieweger)

aus
München
2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. G. Schöber

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. S. Kreth
Priv. Doz. Dr. K. Reiter

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. A. Hager, FESC
Dr. med. W. Koch

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c.
M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündl. Prüfung: 13.06.2013

Danksagung

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. J.G. Schöber für die Überlassung des Themas und die freundliche, engagierte und ausdauernde Betreuung.

Bei Chefarzt Prof. Dr. med. J. Peters bedanke ich mich für die bereitwillige Ermöglichung der Einsichtnahme in die Krankenakten sowie Frau U. Fresenius und Fr. U. Aydin für die geduldige Beschaffung derselben.

Mein ganz besonderer Dank gilt außerdem PD Dr. med. A. Hager vom Deutschen Herzzentrum München sowie Dr. W. Koch für die kompetente Mitbetreuung der Dissertation.

Dem Direktor der Klinik für Kinderkardiologie am Deutschen Herzzentrum München, Prof. Dr. med. J. Hess danke ich für die Möglichkeit der Zusammenarbeit mit dem Deutschen Herzzentrum München.

Dr. I. Ceccherini vom Institut für Molekulargenetik, Genua danke ich für die freundliche Überlassung der Ergebnisse der genetischen Untersuchungen.

Bei Herrn Dr. M. Wiseman vom Leibniz-Rechenzentrum München bedanke ich mich für die statistische Beratung.

Prof. Dr. B. Schulz danke ich für die geduldige Hilfe bei sämtlichen Formatierungsfragen.

Allen Studienteilnehmern bin ich für Ihre freundliche Teilnahme an der Studie zu großem Dank verpflichtet.

Insbesondere möchte ich auf diesem offiziellen Weg meinem Mann und meinen Eltern, denen diese Doktorarbeit gewidmet ist, für ihre uneingeschränkte Unterstützung danken.

Für meine Eltern

Spiroergometrie bei Kindern und Jugendlichen mit kongenitalem, zentralem Hypoventilationssyndrom (Undine-Syndrom)

Atmung, Kreislauf, Stoffwechsel und Leistungsbreite im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Allgemeine Definition	3
1.2	Molekulargenetik	4
1.3	Einteilung	7
1.3.1	Kongenitales Undine-Syndrom (Congenital Central Hypoventilation Syndrome CCHS)	7
1.3.2	Sekundäres Undine-Syndrom	7
1.4	Symptomatik	7
1.5	Therapie	10
1.5.1	Medikamente	10
1.5.2	Mechanische Atemunterstützung	10
1.5.3	Elektrische Atemunterstützung: Aufbau und Funktion des Zwerchfellschrittmachers	11
1.5.4	Genetische Therapie	13
1.6	Patientenmonitoring	13
1.7	Diagnosestellung, Differentialdiagnosen	13
1.8	Prognose	15
2	Zielsetzung der Studie	16
3	Patienten und Methoden	17
3.1	Patienten	17
3.2	Kontrollgruppe	21
3.3	Methoden	22
3.3.1	Spiroergometrie	22
3.3.2	Sauerstoffsättigung	24
3.3.3	Blutdruckmessung	25
3.4	Kritik der Methoden	25
3.5	Statistik	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Atmungsspezifische Parameter	28
4.1.1	O ₂ -Aufnahme VO ₂ /kg (ml/kg/min)	28
4.1.2	CO ₂ -Abgabe VCO ₂ /kg (ml/kg/min)	29

4.1.3	Atemfrequenz RR (1/min)	30
4.1.4	Atemzugvolumen V _t (ml/kg).....	31
4.1.5	Atemminutenvolumen VE (ml/kg/min).....	32
4.1.6	Atemäquivalent für CO ₂ (VE/VCO ₂)	33
4.1.7	Respiratorischer Quotient RQ (VCO ₂ / VO ₂).....	36
4.1.8	Sauerstoffsättigung SpO ₂ (%).....	37
4.1.9	Endexspiratorischer O ₂ -Partialdruck (PetO ₂)	38
4.1.10	Endexspiratorischer CO ₂ -Partialdruck (PetCO ₂)	39
4.2	Kardiovaskuläre Parameter	40
4.2.1	Herzfrequenz HR (Schläge/Min)	40
4.2.2	Systolischer Blutdruck SBP (mmHg).....	41
4.2.3	Elektrokardiogramm.....	42
4.3	Leistungsspezifische Parameter.....	43
4.3.1	Leistungsbreite (Watt/kg)	43
4.3.2	Belastungsdauer (Min)	44
5	Diskussion	45
5.1	Atmungsspezifische Parameter	46
5.2	Kardiovaskuläre Parameter	52
5.3	Leistungsspezifische Parameter.....	54
6	Zusammenfassung / Schlussfolgerung	55
7	Abkürzungsverzeichnis	60
8	Abbildungsnachweis.....	61
9	Anhang 9-Feldertafel.....	63
10	Anhang gesamte Daten	101
11	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
12	Anmerkung	107
13	Literaturverzeichnis	108

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Definition

Das Undine-Syndrom oder auch das kongenitale zentrale Hypoventilationssyndrom (CCHS) ist eine seltene, angeborene Erkrankung des autonomen Nervensystems, bei der die normale autonome Atmungskontrolle fehlt oder gestört ist. Es ist die Folge einer Hirnstammstörung, die das metabolische Kontrollsysteem der Atmung betrifft.^{1,2,3,4,32} Charakterisiert wird die Erkrankung durch fehlende adäquate autonome Kontrolle der Respiration mit erniedrigter Sensitivität auf Hyperkapnie und Hypoxie.⁵

Die Bezeichnung Undine-Syndrom (ehemals Undine's Fluch Syndrom) beruht auf der Erzählung von Friedrich de la Motte Fouqué. Sie erschien 1811 in seiner Zeitschrift Jahreszeit: Sie handelt von der unglücklichen Liebe des Ritter Hulbrand zur Wassernixe Undine, die ein jungfräulicher Wassergeist ist und zu den sogenannten halbgöttlichen Elementargeistern gehört.

Ritter Hulbrand durchreitet auf Geheiß seiner Angebetenen Bertalda, der Pflegetochter eines Herzogs, einen Spukwald und erreicht eine Landspitze mit einem alten Fischerspaar und ihrer Findeltochter Undine. Ihr unwiderstehlicher Charme führt in der Abgeschiedenheit bei steigender Flut zur Vermählung. Immer wieder zeigt sich ein Flussgeist in Gestalt eines Alten. Es ist ihr Oheim Kühleborn, der sie sandte, dass sie durch Ehe mit einem Menschen eine Seele bekommt. In der Stadt schließt sie Freundschaft mit Bertalda und enthüllt, dass Bertralda die wahre, verlorene Tochter der Fischersleute ist, die als Kind in den Fluss fiel. Auf Ritter Hulbrands Burg wendet sich seine Liebe von Undine, die ihm etwas unheimlich ist, wieder Bertalda zu. Das erzürnt Kühleborn. Immer wieder muss Undine ihren Mann beschützen. Schließlich wünscht Kühleborn Undine im Zorn in den Fluss zurück. Ritter Hulbrand trauert, aber heiratet Bertalda. Als diese, in Unkenntnis des drohenden Unheils, den verschlossenen Burgbrunnen öffnet, kommt Undine, den Gesetzen der Elementargeister folgend, herauf und küsst Hulbrand weinend zu Tode.⁶ Der hierdurch aller Lebenszeichen beraubte diente als Inspiration zur Namensgebung des Undine-Syndroms.

Das Undine-Syndrom ist ein sehr seltes Krankheitsbild. In der Weltliteratur wurden im Jahre 1996 lediglich 127 Fälle gesichert. Der älteste Patient war 23 Jahre alt.⁷

Auch in der neueren epidemiologischen Studie von Vanderlaan et al. 2004⁸ wurden weltweit nur 196 Patienten mit Undine-Syndrom erfasst.

Im Jahre 1993 bestand in Deutschland eine Häufigkeit von 49 Kindern mit zentralem Hypoventilationssyndrom. In den Jahren 1992-1993 wurden in den alten Bundesländern 9 Kinder mit Undine-Syndrom geboren. Bezogen auf die Geburtenrate errechnet sich damit eine Inzidenz von 1:180 000.⁹ Dies entspricht annähernd einer Datenerhebung aus Frankreich, woraus sich eine Inzidenz von 1:200.000 Lebendgeburten ergab.¹⁰

Das von Severinghaus und Mitchell¹¹ 1962 erstmals als Undine-Syndrom beschriebene Krankheitsbild bezog sich auf Patienten, bei denen eine Schädigung der medullären CO₂-Chemorezeptoren vorlag, als Folge chirurgischer Eingriffe am hohen cervikalen Rückenmark oder Hirnstamm. "Undine-Syndrom" bzw. Ondine's curse oder CCHS (Congenitales Centrales Hypoventilationssyndrom) sind synonym gebrauchte Begriffe dieser Erkrankung. Dieses Syndrom kann sowohl kongenital als auch sekundär, infolge anderer ZNS-Erkrankungen, erworben sein.

1.2 Molekulargenetik

Das Undine-Syndrom (CCHS) ist ein seltes Syndrom der Dysfunktion des autonomen Nervensystems, das gekennzeichnet ist durch eine verminderte Reaktion auf Hyperkapnie und Hypoxämie, die meist eine mechanische Beatmung notwendig macht.

Erstmals im Jahr 2003 wurde von mehreren Forschergruppen eine Mutation des Paired-like homeobox 2b (PHOX2B)-Gens als Ursache für das kongenitale Undine-Syndrom beschrieben^{12,26,28} und in zahlreichen folgenden Studien bestätigt.^{13,14,15,16}

Die offizielle Bezeichnung PHOX2B ist die Abkürzung von 'Paired-Like Homeobox 2b' zu welcher Gen-Familie das Gen gehört.

Das PHOX2B-Gen befindet sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 4 (4p12), es codiert ein Protein, welches als Transkriptionsfaktor eine entscheidende Rolle für die embryonale Entwicklung des autonomen Nervensystems spielt.^{5,17,18,23,26} Das PHOX2B-Protein besteht aus 314 Aminosäuren mit einer Sequenz von 20 Alaninen. Ca. 90 % der Mutationen im PHOX2B-Gen beinhalten eine heterozygote Polyexpansion des Nukleotid-Codons, was eine entsprechende Expansion der Alanin-Sequenz im Protein auf 24 bis maximal 33 Alanine zur Folge hat. Man spricht in diesen Fällen von PARMs (polyalanine repeat expansion mutations). Am häufigsten finden sich PARMs vom Typ 20/25, 20/26 und 20/27 (Expansion der Polyalanine-Sequenz um 5, 6 oder 7 Alanine).^{19,42} Mit

zunehmender Länge der Polyalanin-Sequenz nimmt die Dysfunktion des autonomen Nervensystems zu.^{5,19,24,42}

Bei den restlichen etwa 10 % der PHOX2B-Mutationen handelt es sich um Frameshift- (Verschiebung des Translationsrasters), Missense- oder Nonsense-Mutationen. Letztere werden unter dem Begriff NPARMs (nonpolyalanine repeat mutations) zusammengefasst. NPARM-Mutationen gehen generell mit ausgeprägter Hypoventilation, Störungen der Darmmotilität (M. Hirschsprung) und Neigung zu Neuroblastomen einher.⁴²

Bei den meisten Mutationen im PHOX2B-Gen handelt es sich um heterozygote de-novo Mutationen.⁴² In einzelnen Fällen wurden bei Eltern von Undine-Patienten Mosaiken für PARMs gefunden.²⁵ In drei Fällen gaben Undine-Patientinnen ihre Mutation des PHOX2B Gens an ihre Kinder weiter, die ebenfalls Symptome des Undine-Syndroms zeigten. In diesen Fällen wird ein autosomal-dominanter Erbgang angenommen.²⁰

Träger milder PHOX2B-Mutationen, die Krankheitssymptome bei deren Nachkommen verursachen, können selbst asymptomatisch sein. Möglicherweise wird die Symptomatik von Modifier-Genen mitbestimmt. Keimbahnmosaiken können zu CCHS bei Kindern asymptomatischer Eltern führen. Die genetische Beratung sollte diese Möglichkeiten berücksichtigen.²¹

Interessanterweise besteht hier auch eine Korrelation von Genotyp zum Phänotyp. Je länger die Duplikation des Polyalaninstranges ist, welcher normalerweise aus 20 Alaninen besteht, umso ausgeprägter die respiratorische Symptomatik, desto früher ist der Beginn der Erkrankung ebenso wie die Ausprägung der assoziierten Begleiterkrankungen wie M. Hirschsprung.²² (Abb. 1)

Wohingegen eine Verkürzung der Polyalaninkette einen häufigen Genpolymorphismus in der Allgemeinbevölkerung darstellt. Dieser Defekt konnte auch bei der Mutter einer Patientin nachgewiesen werden.^{25,23}

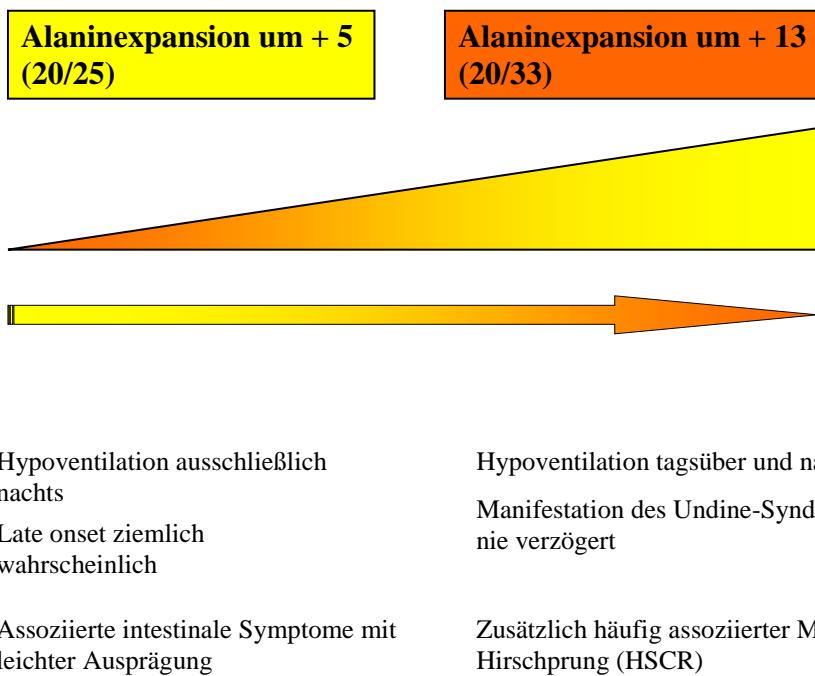


Abb. 1 Korrelation Genotyp – Phänotyp der PHOX2B-Mutation

Patienten mit Polyalaninexpansion 20/25 können an einem vererbten Undine-Syndrom leiden, ohne dass die Eltern über ihr eigenes Undine-Syndrom Bescheid wissen, da diese milde Form über Jahre hinweg unerkannt bleiben kann. Hingegen leiden Undine-Patienten mit einer Polyalaninexpansion 20/27 vermehrt an verlängerten Sinuspausen (Sinusarrest). Dies wird durch eine Studie von Gronli et al. 2008 bestätigt.²⁴ Hier fanden sich bei 83% der Patienten mit einer Polyalaninexpansion 20/27 verlängerte Sinuspausen von über 3 Sekunden.

Eine genaue Überwachung hinsichtlich möglicher Synkopen wird hier angeraten. Bei Patienten mit einer Polyalaninexpansion 20/29-33 wird zum Beispiel eine erhöhte Neigung zur Entstehung von Neuroblastomen festgestellt und daher eine regelmäßige halbjährliche Kontrolle empfohlen.^{42, 27}

Weniger relevante, aber ebenfalls erforschte Genloci für Mutationen im Zusammenhang mit dem Undine-Syndrom sind: PHOX2A, Mammalian achaete-scute homolog-1 (MASH1), Bone morphogenic protein-2 (BMP2), Engrailed-1 (EN1), T-cell leukemia, homeobox protein 3 (TLX3), Endothelin-1(EN1), Endothelin-B-Rezeptor (EDN 3) und Endothelin converting enzyme-1 (ECE1).²⁵

1.3 Einteilung

1.3.1 Kongenitales Undine-Syndrom (Congenital Central Hypoventilation Syndrome CCHS)

Bei der kongenitalen Form dieses Syndroms fehlen primäre Erkrankungen des kardiopulmonalen, neuromuskulären oder skelettären Systems sowie identifizierbare Defekte des Hirnstamms. Allerdings ist eine Kombination mit anderen Anomalien, wie z.B. Paresen beim Marcus-Gunn-Phänomen, zerebrale Störungen oder Morbus Hirschsprung überzufällig häufig zu beobachten.²⁶

Neben der überzufällig häufigen Entstehung von Gangliogliomen sowie Neuroblastomen besteht bei Patienten mit Undine-Syndrom eine verminderte Fähigkeit in der Modulation der Herzfrequenz, sowie ophtalmologische Anomalien, wie z.B. eine verminderte Lichtreaktion der Pupillen. Ebenso beschrieben sind Fütterungsschwierigkeiten im Säuglingsalter aufgrund ösophagealer Dysmotilität, erniedrigte Körpertemperatur, typischer Weise unter 37°C, verringertes Angstempfinden sowie Episoden übermäßigen Schwitzens bei jedoch kühlen Extremitäten.^{27,37} Infolge der Mutationen im PHOX2B Gen, kommt es vermutlich zu Migrationsstörungen der Zellen der Neuralleiste.²⁸

1.3.2 Sekundäres Undine-Syndrom

Ursachen für das erworbene Undine-Syndrom sind meist Insulte im Stammhirnbereich, ausgelöst durch Traumen, Infarktblutungen, Hypoxien, Infektionen, Fehlbildungen, Operationen oder Neoplasien.²⁹

Die fehlende oder eingeschränkte, zentrale Atemregulation entspricht dabei dem Syndrom der kongenitalen, zentralen Hypoventilation.

1.4 Symptomatik

Das Undine-Syndrom wird von Mellins et al.³⁰ wie folgt definiert:

- Es liegt keine primäre pulmonale, thorakale, kardiale oder neuromuskuläre Erkrankung vor.
- Verlust der automatischen Atemkontrolle, ein Steuern der Atemaktivität über das Bewusstsein ist dagegen gut möglich.

- Eine Antwort der zentralen Chemorezeptoren auf die gewöhnlichen Atemstimuli, wie erhöhter pCO₂ oder ein erniedrigter pH im Liquor cerebrospinalis, fehlt ganz oder teilweise.
- Die Hyperkapnie und Hypoxie sind durch eine künstliche Beatmung reversibel.
- Das Atemminutenvolumen steigt deutlich als Antwort auf externe Atemstimuli (Schütteln, Klopfen) und beim Schreien.

Das Undine-Syndrom ist also charakterisiert durch eine Hypofunktion der zentralen Atemregulation im Hirnstamm und führt zur Verlangsamung bis hin zum Stillstand der Atmung in den Einschlafphasen oder im Tiefschlaf.³¹

Aus diesem Sachverhalt ergeben sich folgende diagnostische Kriterien:

- Neigung zu Apnoe, Zyanose und Hyperkapnie, besonders im Tiefschlaf. Willkürliches Wiedereinsetzen der Atmung ist jedoch möglich.
- CO₂-Retention und Hypoxämie in den Blutgasen.³²
- Plötzlich einsetzende, unregelmäßige Hyperventilation in REM-Schlafphasen.
- Herabgesetzte Empfindlichkeit des Atemzentrums auf erhöhte CO₂-Werte im Atemgas
- Häufig sekundäre Polyglobulie als Folge der Hypoxämie.
- Entwicklung einer sekundären, kongestiven Myokardiopathie.
- Entstehen einer pulmonalen Hypertension, eine häufige Todesursache des Undine-Syndroms.

Eine mögliche Einteilung nach Schweregrad der Erkrankung erfolgt durch die Hypoventilation in verschiedenen Schlafphasen. (Tab. 1)

Milde Form	Hypoventilation in NREM III und NREM IV Schlaf
Mittelschwere Form	Hypoventilation in NREM und REM Schlaf
Schwere Form	Hypoventilation im Schlaf und im Wachzustand

Tab. 1 Klassifizierung des Undine-Syndroms anhand des Ventilationsverhaltens in den verschiedenen Schlafphasen bzw. im Wachzustand

Obwohl bei Patienten mit Undine-Syndrom die autonome, unbewusste Atmungskontrolle gestört ist oder vollständig fehlt, ist es ihnen möglich, die Atmung bewusst zu kontrollieren, z.B. bei Aufforderung tief einzuatmen. Die übrigen Formen des Atemantriebs, wie z.B. Schmerzreiz, Kälte oder Bewegung, scheinen nicht beeinträchtigt zu sein.

Um den Ergorezeptorreflex zu studieren, wurden Untersuchungen bei Patienten mit Undine-Syndrom durchgeführt. Da ihnen die Chemosensitivität auf Hypoxie und Hyperkapnie fehlt, scheinen sie in hohem Maß von der Ergorezeptorfunktion abhängig zu sein. Der Ergorezeptorreflex ist empfindlich auf Bewegung. Er ist verantwortlich für den initialen Atmungsanstieg zu Beginn einer Belastung.^{29,33} Ein beträchtlicher Anstieg der Atmung wurde an diesen Patienten bei passiver Bewegung während des Schlafes³⁴ und bei aktiver Bewegung auf einem Heimtrainer beobachtet.⁴⁶

Die Regulation der Atmung unter Belastung erfolgt über ein lokomotorisches Zentrum im ZNS, das sowohl die Extremitätenmuskulatur als auch die Atemmuskulatur aktiviert. Chemorezeptoren und Mechanorezeptoren in der Atemmuskulatur und in den Bronchien sorgen durch Feedback für die erforderliche kontinuierliche Rückkopplung.³⁵

1.5 Therapie

1.5.1 Medikamente

Die Medikamentöse Therapie stützt sich auf die Gabe von Theophyllin, Coffein, Progesteron, Methylphenidate, Doxapram und Dimeflin.^{27,31} Da die medikamentöse Therapie keine ausreichend suffiziente und anhaltende Atemstimulation gewährleistet und darüber hinaus eine Atemstimulation oft nur im Schlaf benötigt wird, wird bei allen Patienten mit Undine-Syndrom eine Atemunterstützung mittels Respirator oder Zwerchellschrittmacher benötigt.

1.5.2 Mechanische Atemunterstützung

1.5.2.1 Positive Druckbeatmung über Tracheostoma

Sie erfolgt zunächst nach Diagnosestellung im Säuglingsalter über die Anlage eines Tracheostomas, um mittels positiver Druckbeatmung die Hypoventilation im Schlaf zu verhindern. Vorteil der invasiven, positiven Druckbeatmung mittels Tracheostoma ist die zuverlässige, adäquate Ventilation mit normalen Blutgasen. Nachteil ist die Neigung zu Infekten der oberen Luftwege und die behinderte Sprachentwicklung.

1.5.2.2 Maskenbeatmung

In neuerer Zeit wurde von verschiedenen Autoren die nichtinvasive Maskenbeatmung bereits im Säuglingsalter empfohlen. Vorteil ist der Verzicht auf das Tracheostoma, Nachteile sind häufig suboptimale Blutgase durch das Verrutschen der Nasen- oder Gesichtsmaske. Außerdem kam es im Langzeitverlauf gehäuft zu Mittelgesichtsdysplasien.³⁶ Darüber hinaus können ältere Patienten, die nur eine nächtliche Atemunterstützung benötigen, bei guter Compliance, über positive-pressure Beatmung mittels individuell angepasster Maske beatmet werden.

1.5.2.3 Negativdruck-Respirator

Beim Negativdruck-Respirator erfolgt die Inspiration physiologischerweise durch negativen, intrathorakalen Druck. Der gesamte Thorax ist von einer Unterdruckkammer umschlossen, ähnlich wie bei einer 'Eisernen Lunge'. Teilweise wird auch ein Kürass verwendet. Vorteil ist der Verzicht auf ein Tracheostoma mit dem damit verbundenen erhöhten Risiko für Infektionen der oberen Luftwege. Nachteilig sind jedoch gehäuft auftretende obstruktive Apnoen im Säuglingsalter sowie Undichtigkeiten zwischen Körper und Kammer, so dass kein ausreichender Negativdruck erreicht wird.

Auch ist die benötigte Apparatur bedeutend voluminöser und die Lebensqualität dadurch eingeschränkt. Daher wird der Negativdruck-Respirator zurzeit kaum noch verwendet.

1.5.3 Elektrische Atemunterstützung: Aufbau und Funktion des Zwerchfellschrittmachers

Neben der maschinellen Beatmung über das Tracheostoma oder die Maske gibt es für die Patienten die Möglichkeit der Beatmung über die externe Stimulation des Nervus phrenicus mittels eines bilateralen Zwerchfellpacers.

Das Zwerchfellschrittmachersystem besteht aus einem Sender, Antennen, Elektroden und Empfängern (Abb. 2). Sind beide Zwerchfellnerven in die Therapie mit einbezogen, werden auf jeder Seite jeweils eine Elektrode und ein Empfänger (Abb. 4) implantiert. Der batteriebetriebene Sender befindet sich außerhalb des Körpers. Die Antennen werden mittels Klebeband über den implantierten Empfängern befestigt, welche man unter der Haut tasten kann.

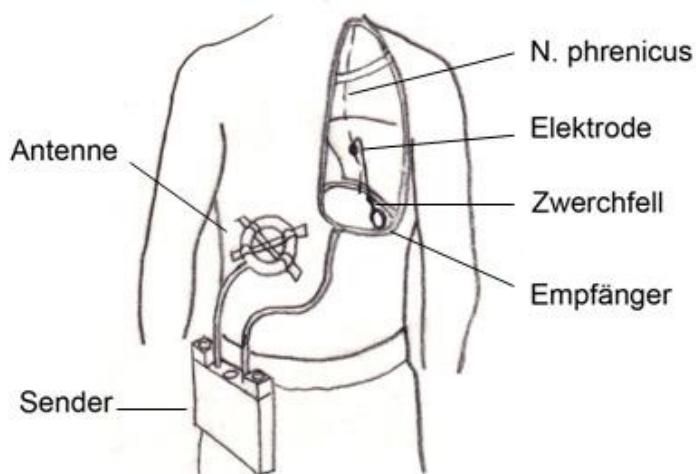


Abb. 2 Aufbau des Zwerchfellschrittmachersystems (modifiziert nach einer Skizze der Fa. Avery)

Die Übertragung der Radiofrequenzen erfolgt über die Haut und das subkutane Fettgewebe. Direkt mit dem Sender (Abb. 3) sind die Antennen (Abb. 4) verbunden. Der Empfänger wandelt die ankommenden Frequenzen in elektrische Impulse um, die über die Elektrode zum Zwerchfellnerv geleitet werden. Pro Atemzug werden, je nach gewünschter Inspirationsdauer, 20-40 Einzelimpulse benötigt.

Das Pulsintervall beträgt normalerweise 50-70 Millisekunden. Der Nerv leitet die Impulse weiter zum Zwerchfell, das sich kontrahiert. Dadurch senkt sich das Zwerchfell in Richtung Abdomen. Die Lungen dehnen sich in der Folge aus und Atemluft strömt durch den entstandenen Unterdruck ein. Die Tiefe der Atemzüge kann durch die Amplitude der Impulse reguliert werden. Die Ausatmung erfolgt passiv, sobald der Sender die Abgabe der Radiofrequenzen unterbricht.³⁷

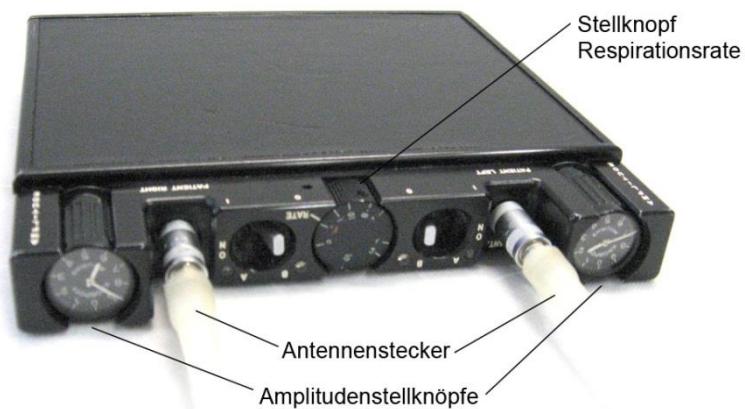


Abb. 3 Sender Mark IV: Maße 146 mm x 25 mm x140mm, Gewicht 0,54 kg, Frequenz 6-24 Atemzüge/Minute, Impulsbreite 100-1000µs variabel, Impulsintervall 40-130 ms, Inspirationsdauer <1,0-2,8 s

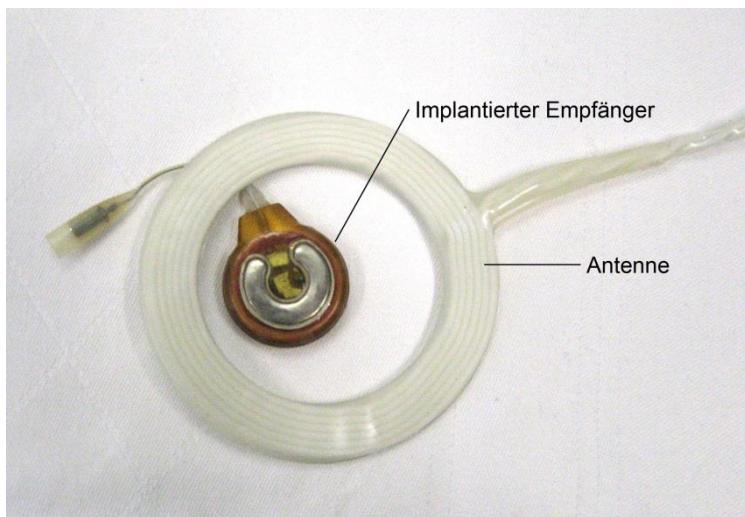


Abb. 4 Empfänger I 110A (implantiert) und Antenne. Der Empfänger konvertiert die von der Antenne empfangene Stimulusenergie und leitet sie zu der am N. phrenicus befestigten Elektrode

Besonders zu beachten ist, dass die Zwerchfellschrittmachertherapie bei Babys und Kleinkindern in den meisten Fällen nur in Kombination mit einem Tracheostoma zufriedenstellende Beatmungsparameter sicherstellt.³⁸

1.5.4 Genetische Therapie

Eine kausale Gentherapie gibt es, trotz bekanntem Genlocus (PHOX2B-Gen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 4 an Position 12), aktuell nicht, da die Mutation in der sehr frühen Embryonalentwicklung stattfindet. Eine Pränataldiagnostik bei Eltern mit bekannter PHOX2B Mutation wird derzeit bereits angeboten.⁴²

1.6 Patientenmonitoring

Ziel sollte bei allen Therapieformen die Sicherstellung einer möglichst optimalen Oxygenierung und Ventilation sein. Die Sauerstoffsättigung im Blut sollte >95% sein, die Kohlendioxatkonzentration zwischen 35-45 mmHg. Ziel ist es, unbemerkte Hypoxien zu vermeiden, um das Risiko einer rechtsventrikulären Hypertrophie und pulmonalen Hypertonie zu verringern.

Langfristig sollen die Patienten alle 3 Monate von einem niedergelassenen Pulmonologen betreut werden und alle 6 Monate zur stationären Kontrolle einbestellt werden, um neben der Optimierung der Beatmung auch Wachstum, Sprachentwicklung, Motorik sowie mentale Entwicklung zu beobachten.²⁷

Eine engmaschige Überwachung scheint insbesondere im 2.-3. Lebensjahr notwendig zu sein, da viele Patienten hier eine Hypoventilation auch im Wachzustand entwickeln, welche sich durch die physiologische Verringerung der Atemfrequenz erklären lässt. Ab dem 3. Lebensjahr werden nur noch jährliche Routinekontrollen empfohlen.²⁷

Die meist nächtliche, mechanische Beatmung wird von einer Nachtwache kontrolliert sowie optimiert. Die meisten Patienten profitieren darüber hinaus von der Benutzung eines Pulsoxymeters sowie Messung des endtidalen CO₂, um eine Verschlechterung der Beatmungsparameter rechtzeitig zu entdecken.

1.7 Diagnosestellung, Differentialdiagnosen

Die Diagnosestellung bei Patienten mit Undine-Syndrom geschieht meistens in der frühen Neugeborenenphase. Die gezeigten Symptome reichen von Phasen des Dahindämmerns des Neugeborenen bis zur ausgeprägten Zyanose beim Einschlafen. Die

Sauerstoffsättigung im Blut fällt ab, während die Kohlendioxatkonzentration ansteigt. Typischerweise fehlt die Gegenregulation durch eine Erhöhung der Atemfrequenz. Während einige Patienten mit Undine-Syndrom durch verminderte Thoraxbewegungen auffallen, zeigen sich bei schwereren Ausprägungen Apnoen in Schlaf- und Wachphasen. Aufgrund der unspezifischen Symptome im Neugeborenenalter müssen differentialdiagnostisch leichte angeborene Myopathien, Myasthenia gravis, anatomische Fehlbildungen des Respirationstraktes, Zwerchfelldysfunktionen, angeborene Herzfehler, strukturelle Anomalien des Hirnstammes, Stoffwechselerkrankungen wie z. B. Pyruvat-Dehydrogenasedefekt oder Carnitinmangel sowie das Moebius Syndrom ausgeschlossen werden. Auch müssen für die Diagnosestellung eines kongenitalen Undine-Syndroms anamnestisch Geburtstraumata (Asphyxie), Infektionen, Tumore des Hirnstammes sowie Infarkte ausgeschlossen sein.

Neben der durchzuführenden Diagnostik, um obengenannte, mögliche Differentialdiagnosen auszuschließen, wird folgende Diagnostik zur Bestätigung der Diagnose des kongenitalen Undine-Syndroms durchgeführt:

Eine detaillierte, ophtalmologische Untersuchung bezüglich Pupillenreflex sowie Beurteilung des Nervus opticus.

Bei bestehender Obstruktion oder Stuhlverhalt ist eine rektale Biopsie bezüglich möglichem Bestehen des Morbus Hirschsprung indiziert.

Die weitere Diagnostik stützt sich auf polysomnografische Untersuchungen der Atmung in den Schlafphasen, insbesondere des Non-REM sowie REM Schlaftes und Untersuchungen der Atmung im Wachzustand. Beobachtet wird insbesondere die endogene Reaktion (Atemfrequenz, Tidalvolumen) auf Hypoxie und Hyperkapnie.

Bei nicht eindeutig zu klarendem Undine-Syndrom kann auch ein Provokationstest mit CO₂ zur Diagnosestellung im Schlaf- und Wachzustand durchgeführt werden. Aufgrund der aktuellen Möglichkeit, die Diagnose mit Hilfe der Molekulargenetik sicherstellen zu können (Nachweis einer Mutation im PHOX2B Gen des Chromosom 4), rücken jedoch derartige Tests zur Diagnosestellung zunehmend in den Hintergrund.

Darüber hinaus muss nach Diagnosestellung differenziert werden zwischen Patienten, welche tags und nachts beatmet werden müssen, gegenüber Patienten, welche nur im Schlaf beatmet werden müssen.

In seltenen Fällen zeigt sich das Undine-Syndrom erst im Kleinkindesalter, als sogenannte late onset Form.

Spekuliert wird jedoch, dass auch late onset Formen in der Neugeborenenperiode bereits symptomatisch waren, jedoch in sehr leichter – und damit möglicherweise unentdeckter – Form auftraten.

1.8 Prognose

Die Prognose eines Patienten, welcher keiner der Therapieformen zugeführt wird, ist spekulativ. Es wird jedoch angenommen, dass die Überlebenszeit das Kleinkindalter kaum überschreiten würde. Als Ursache für die kurze Überlebenszeit sind die chronischen Schäden zu betrachten, die durch Hypoxie und anhaltende Hyperkapnie an allen Organen entstehen.²⁷

Das Langzeitergebnis bei Patienten, welche therapiert und engmaschig überwacht wurden, zeigt eine deutlich verlängerte Überlebensdauer bei meist guter Lebensqualität: Langzeitstudien, welche die neurologische und mentale Entwicklung von Patienten mit Undine-Syndrom untersuchen, zeigen eine große Variabilität.³⁹ Leider gibt es bei vielen Patienten Befunde, die als Folge von intermittierender Hypoxie gewertet werden müssen. Daher ist es schwierig zu beurteilen, ob die neurologische und mentale Entwicklung aufgrund diffuser Prozesse des zentralen Nervensystems pathognomonisch bezüglich des Undine-Syndroms, oder als Folge intermittierender hypoxischer Zustände zu bewerten ist.

2 Zielsetzung der Studie

Ziel der vorliegenden Studie war es herauszufinden, ob körperliche Arbeit mit entsprechendem Mehrbedarf an O₂ und vermehrter endogener CO₂ – Produktion bei Undine-Patienten eine entsprechende physiologische Reaktion der Ventilation, des Kreislaufs und des Stoffwechsels auslöst, oder ob aufgrund der bekannten Dysfunktion der zentralen Chemorezeptoren die Reaktion ausbleibt oder abgeschwächt ist.

Letzteres würde Hypoxämie und Hyperkapnie zur Folge haben.

Als geeignete Untersuchungsmethode bot sich die Spiroergometrie an, bei der eine Vielzahl von Ventilations-, Kreislauf- und Stoffwechselparametern gleichzeitig erfasst werden kann. Frühere Untersuchungen durch Shea et al. (1993)⁴⁴ und Paton et al. (1993)⁴⁸ konnten bereits mittels Ergometrie am Laufband zeigen, dass Undine-Patienten ihre Atmung entsprechend der Laufgeschwindigkeit steigern können.

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob bei gleichbleibender Tretgeschwindigkeit aber zunehmender Arbeitsbelastung (W/kg) am Fahrradergometer eine zusätzliche Stimulation der Ventilationsparameter erfolgt. Dies würde darauf hindeuten, dass im Rahmen des Ergorezeptorreflexes, neben Mechanorezeptoren auch Chemorezeptoren aktiviert werden. Zu klären war auch, ob Undine-Patienten eine ähnliche Belastung (W/kg) tolerieren, wie gesunde 'Normalpersonen' und ob die Spiroergometrie als Routineuntersuchung bei der jährlichen Kontrolluntersuchung der Patienten sinnvoll und praktikabel ist.

Sollten sich signifikante, charakteristische Veränderungen bei den Patienten mit Undine-Syndrom im Vergleich zur Kontrollgruppe gesunder Probanden herausstellen, ist ein weiteres Ziel der Arbeit hier die Patienten mittels Spiroergometrie ggf. zu klassifizieren. Hierdurch könnte man die Patienten bezüglich sportlicher Aktivität beraten, da insbesondere im Rahmen des Schulsportes oft Unsicherheit bei den Lehrkräften herrscht.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Von 45 betreuten Undine-Patienten konnten 20 in die Studie eingeschlossen werden. Die Vorselektion erfolgte nach den Gesichtspunkten: Erreichbarkeit, Compliance, Alter sowie der klinischen Stabilität. Neben den 9 verstorbenen Patienten wurden auch 10 Undine-Patienten unter 7 Jahren, sowie 2 klinisch instabile Patienten ausgeschlossen. Zudem konnten 2 weitere Patienten an der Studie nicht teilnehmen, da die Patienten oder ein Elternteil die Teilnahme verweigerten.

Bei zwei der untersuchten Patienten konnten keine validen Daten gewonnen werden, da die Patienten aus mangelnder Compliance sehr früh abbrachen.

Insgesamt erfolgte die Auswertung von 20 Patienten, davon waren 8 Patienten weiblich und 12 männlich. Bei zwei Patienten wurde das zentrale Hypoventilationssyndrom erst im zweiten bzw. dritten Lebensjahr manifest. Solche Fälle werden als 'Late-Onset Central Hypoventilation-Syndrome' (LO-CHS) definiert.²³ In einem der beiden Fälle wurde im weiteren Verlauf das ROHHAD-Syndrom (Rapid Onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation and Autonomic Dysregulation) diagnostiziert.

Bei einer Patientin geht man von einem mechanischen Stammhirntrauma bei schwieriger Geburt durch Forzeps-Entwicklung als ursächlich für die Entstehung des sekundären Undine-Syndroms aus.

Bei den restlichen 17 Patienten konnte die kongenitale Form des Undine-Syndroms klinisch bzw. genetisch nachgewiesen werden. 16 davon konnten durch die positive Genetik bestätigt werden. Ein Patient mit negativem genetischen Befund ist jedoch klinisch eindeutig dem Undine-Syndrom zuzuordnen, hier könnte ggf. eine Bestätigung der Genetik mittels Gensequenzanalyse erbracht werden, hierzu fehlt jedoch die Zustimmung des Patienten.

Die Altersspanne des Patientenkollektivs betrug 7-20 Jahre.

Um einen Vergleich zum physiologischen Verhalten vornehmen zu können, wurden die gleichen spiroergometrischen Untersuchungen an einer nach Alter vergleichbaren Kontrollgruppe von 17 Personen durchgeführt. 13 davon waren weiblich, 4 davon männlich. (Abb. 5)

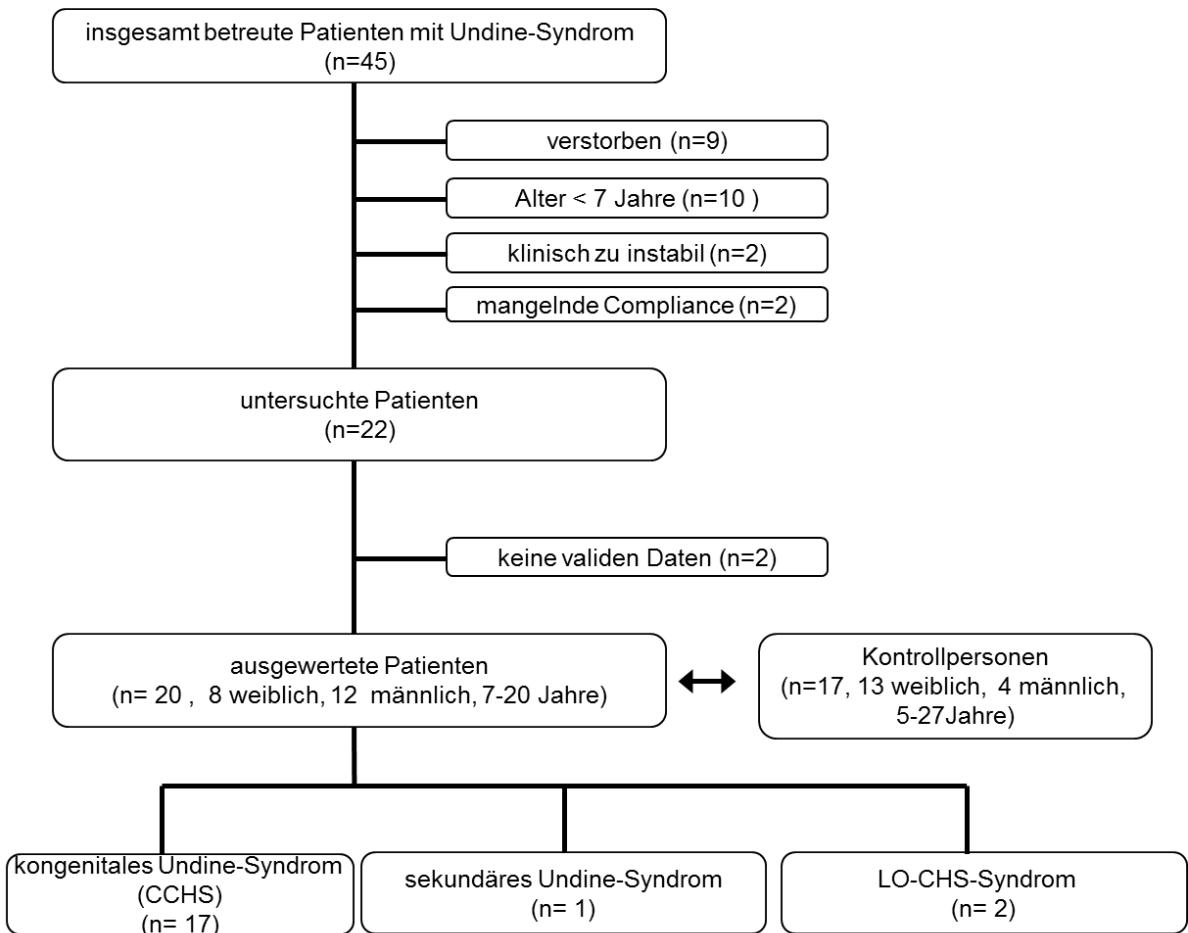


Abb. 5 Auswahl der Patienten, Selektion nach klinischen Gesichtspunkten sowie Compliance und Erreichbarkeit.

Die Therapiemaßnahmen der 20 Patienten mit Undine-Syndrom beinhalteten bei 15 Personen einen implantierten Zwerchfellschrittmacher (Pacer). 14 der Patienten benötigten diesen nur nachts, ein Patient wurde auch tagsüber, während der Schulstunden, gepaced. Interessanterweise war dies der Patient mit dem ausgeprägtesten molekulargenetischen Befund des PHOX2B Gens (Polyalaninexpansion um +13, also 20/33). Diese Beobachtung entspricht früheren Mitteilungen, dass der Schweregrad der Hypoventilation mit der Länge der Polyalaninsequenz korreliert.^{22, 25}

5 der Patienten wurden mit einem Heimrespirator nachts beatmet, hiervon 4 Patienten mit Maskenbeatmung und eine Patientin über ein Tracheostoma.

Bei 16 der Patienten konnte eine Mutation im PHOX2B Gen nachgewiesen werden. Bei den meisten zeigte sich der genetische Code 20/25 und 20/26 (Polyalaninexpansion um 5 bzw. 6 Alanine), was im Allgemeinen eine leichte bis mittelschwere autonome

Dysfunktion zur Folge hat. Bei zwei der Patienten bestand der genetische Code 20/27 (eine Polyalaninexpansion um 7 Alanine). (Tab. 2) Die hier beschriebene schwerere Ausprägung der Erkrankung, insbesondere bezüglich häufig einhergehendem Sinusarrest 24 konnte in einem Fall durch eine Nacherhebung bestätigt werden, diese Patientin benötigte im weiteren Verlauf einen Herzschrittmacher.

Ein Patient verstarb, die genetische Diagnostik wurde postum aus asserviertem Blut durchgeführt.

Bei allen 20 Patienten war der im Schlaf durchgeführte CO₂-Test positiv: auf erhöhte CO₂-Konzentrationen in der Inspirationsluft, bzw. auf endogene Hyperkapnie, reagierten sie nicht mit einem Anstieg des Atemminutenvolumens.

Patient	Geschl. (1m 2w)	Alter (Jahren)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (m) ²	PHOX2B Mutation (Polyalanin- verlängerung)	Therapie	Zeitpunkt Diagnose
1	2	10 8/12	134	33,0	18,4	20/26 (um 6 Alanin)	Pacer nachts	p.p.
2	2	9 9/12	138	33,4	17,5	20/26 (um 6 Alanin)	Heimrespirator nachts, Tracheo- stoma	Sgl.
3	1	9 7/12	138	33,0	17,3	Keine Mutation	Pacer nachts	2.LJ.
4	1	11 6/12	150	45,0	20,0	Keine Mutation	Pacer nachts	6.LM.
5	2	10 5/12	133	24,4	13,8	Keine Mutation	Pacer nachts	Stammhirn- trauma
6	2	10	132	26,0	14,9	20/25 (um 5 Alanin)	Pacer nachts	Sgl.
7	1	12 11/12	151	41,0	17,9	20/26 (um 6 Alanin)	Pacer nachts	Sgl.
8	1	8 10/12	131	32,4	18,9	Keine Mutation	Maskenbeatmung nachts	3.LJ. ROHHAD
9	2	12 3/12	140	43,0	21,9	20/26 (um 6 Alanin)	Maskenbeatmung nachts	Sgl.
10	2	20 5/12	175	57,0	18,6	20/26 (um 6 Alanin)	Pacer nachts	p.p.
11	1	18 11/12	180	65,0	20,0	20/27 (um 7 Alanin)	Pacer nachts	p.p.
12	1	15 6/12	175	57,0	18,6	20/26 (um 6 Alanin)	Pacer nachts	p.p.
13	1	15 6/12	175	58,0	18,9	20/26 (um 6 Alanin)	Maskenbeatmung nachts	p.p.
14	1	7 6/12	130	30,0	17,8	20/26 (um 6 Alanin)	Pacer nachts	p.p.
15	1	13 2/12	158	47,6	19,0	20/26 (um 6 Alanin)	Pacer nachts	p.p.
16	2	7 1/12	121	22,0	15,0	20/27 (um 7 Alanin)	Maskenbeat- mung nachts	Sgl.
17	1	20 6/12	180	56,0	17,3	20/26 (um 6 Alanin)	Pacer nachts Pat. verstorben	p.p.
18	2	10 8/12	145	28,0	13,3	20/25 (um 5 Alanin)	Pacer nachts	p.p.
19	1	13 5/12	150	33,0	14,7	20/25 (um 5 Alanin)	Pacer nachts	p.p.
20	1	9 9/12	130	27,5	16,3	20/33 (um 13 Alanin)	Pacer tags (5h) und nachts	p.p.

Tab. 2 Somatoforme Daten, genetischer Befund und Therapiemaßnahmen der Undine-Patienten.

3.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 17 klinisch vollkommen unauffälligen Probanden, welche freiwillig an der Studie teilnahmen, zusammen. Bei allen Personen konnten aufgrund ausführlicher Anamnese keine Hinweise auf eine Herzerkrankung gewonnen werden. Der mittlere BMI der Kontrollgruppe lag bei $20,6 \text{ kg/m}^2$, das mittlere Gewicht betrug 55,2 kg, das mittlere Alter betrug 14 8/12 Jahre (176 Monate).

Die Altersverteilung der beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant.

Die Geschlechterverteilung bei den Gruppen war signifikant verschieden ($p = 0,04$), so wie die Größe ($p = 0,03$) und das Gewicht ($p = 0,01$). Die Undine-Patienten waren im Vergleich zur Kontrollgruppe kleiner und leichter. In der Kontrollgruppe gab es mehr männliche Teilnehmer als bei den Undine-Patienten. (Tab. 3)

	Geschl. (1m 2w)	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
Mittelwert Patienten	1,4	12 2/12	148	39,6	17,5
Mittelwert Kontrollgruppe	1,8	14 8/12	162	55,2	20,6

Tab. 3 Vergleich der somatoformen Daten der Undine-Patienten zur Kontrollgruppe

Diese Studie ist vereinbar mit der Deklaration von Helsinki in der revidierten Fassung von 2008.⁴⁰ Die durchgeführte Spiroergometrie erfolgte im Rahmen der normalen, jährlichen Routineuntersuchungen.

Ein für diese Studie entworfener Anamnesebogen wurde zusammen mit einer schriftlichen Patientenaufklärung zu Beginn der Untersuchung mit den Patienten bzw. den Erziehungsberechtigten ausgefüllt. Die Einverständniserklärung wurde von den Patienten und den Personen der Kontrollgruppe schriftlich eingeholt. Bezuglich der Verwendung von Bildmaterial liegen extra Einverständniserklärungen vor.

3.3 Methoden

3.3.1 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie wurde auf einem Fahrradergometer in sitzender Position (EC 1200 Tunturi V3.52) durchgeführt. In einer Tachypneumographie mittels Hitzdraht-Anemometer wurde während der Belastung das Atemzugvolumen gemessen.

3.3.1.1 Belastungsprotokoll

Nach einer Ruhephase von ca. 3 Minuten zur Erhebung der sitzenden Ruhewerte (ohne Muskelarbeit durch Tretbewegungen) wurde, beginnend bei $\frac{1}{2}$ Watt/kg Körpergewicht Anfangsbelastung, die Belastung alle drei Minuten um $\frac{1}{2}$ Watt/kg Körpergewicht bis zur symptomatischen Limitierung gesteigert.

Bei dem einen Patienten, welcher den Phrenicusschrittmacher auch tagsüber für ca. 5 Stunden benötigte, wurde der Schrittmacher bei Testbeginn ausgeschaltet.

Um eine konstante Bewegung sicherzustellen wurden die Probanden gebeten, eine konstante Trestrate von 60 Umdrehungen pro Minute für die gesamte Testdauer einzuhalten. Somit ergibt sich bei der ersten Belastungsstufe eine Kombination aus der schnellen Bewegung der unteren Extremität und einer noch leichten Arbeitsbelastung. In den folgenden Belastungsstufen bleibt die Bewegungskomponente konstant, während die Arbeitsbelastung stufenweise zunimmt.

3.3.1.2 Abbruchkriterien

Die Abbruchkriterien waren entsprechend den Richtlinien:³³

-Abbruch bei Symptomen:

Schwindel, Angina pectoris, progrediente Dyspnoe, progrediente Zyanose, allgemeine Erschöpfung, starke Schmerzen in der Beinmuskulatur

-Abbruch anhand EKG Veränderungen:

ST-Strecken-Senkungen ($>0,2\text{mV}$) oder Hebungen, progrediente Arrhythmien, Häufungen von Couplets oder Salven, Kammer-tachykardien, atriale Tachykardien, neu auftretendes Vorhofflimmern, Zunahme von AV-Blockierungen, Zunahme der QRS-Breite, Frequenzabfall unter Belastung

-Abbruchkriterien Gasaustausch und Hämodynamik:

progrediente arterielle Hypoxie ($\text{PaO}_2 < 40\text{mmHg}$, $\text{SaO}_2 < 80\%$), progredienter systolischer Blutdruckabfall trotz steigender Belastung, übermäßiger Blutdruckanstieg $> 250\text{mmHg}$ systolisch bzw. 130mmHg diastolisch.

3.3.1.3 Messwerte

Die Atmung wurde als Atemschleife dargestellt. Originäre Werte waren: Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Atemzugtiefe, Sa O₂, PetO₂, PetCO₂, VO₂, VCO₂.

Die Messwerte wurden wie folgt erhoben:

Es erfolgte die Flussmessung am Hitzdraht-Anemometer mit Ableitung von Atemzugvolumen, Atemminutenvolumen, Atemfrequenz, Inspirationszeit, Exspirationszeit, sowie der Gesamtatemzeit für jeden Atemzug. Die Spiroergometrie erfolgte mittels Vmax von SensorMedics. (Vmax 29, SensorMedics, D-97204 Höchberg/Deutschland). Wegen der Gewichtsunterschiede zwischen der Patientengruppe und Kontrollgruppe wurden alle Ventilationsparameter auf kg Körpergewicht bezogen. Das Hitzdraht-Anemometer misst den Gasfluß mit Hilfe beheizter Drähte. Die Höhe des Hitzeverlustes, welcher entsteht wenn die Drähte einem laminaren Gasstrom ausgesetzt sind, steht in direktem Verhältnis zur Menge des Gases. Dieser misst die momentane Atemflussrate von 0 bis max. 16 l/sec mit einer Fehlerbreite von < 3% .

Die Messung des O₂-Gehaltes der Atemluft mit Ableitung von endtidalem O₂ und O₂-Aufnahme erfolgte mittels paramagnetischer Analyse. (Vmax 229, SensorMedics, Höchberg/Deutschland). Der endexspiratorisch gemessene O₂-Partialdruck (PetO₂) liegt in Ruhe bei ≥ 90 mmHg. Während Belastung nimmt dieser Wert zu. Er entspricht bei Lungengesunden ungefähr dem alveolären pO₂.

Ein Anstieg des PetO₂ während Belastung, bei noch konstantem PetCO₂, ist ein Parameter des aerob-anaeroben Übergangs. Der Anstieg ist Ausdruck der beginnenden Hyperventilation. Mit zunehmender Hyperventilation nimmt normalerweise PetCO₂ als Folge der Kompensation der belastungsinduzierten metabolischen Azidose ab.⁴¹

3.3.1.4 Abgeleitete Größen

Aus diesen Messwerten wurden folgende Größen rechnerisch abgeleitet: Die Anaerobe Schwelle, VE/VO₂, VE/VCO₂.

1. Anaerobe Schwelle: Definiert als der Bereich des Übergangs von rein aerober zu partiell anaerober, laktazidgedeckter Stoffwechselleistung. Die anaerobe Schwelle (gemittelt über 30 Sekunden) wurde durch die V-Slope Methode bestimmt und durch den Verlauf des Atemäquivalents bestätigt. Hier wird auf der x-Achse VO₂ und auf der y-Achse VCO₂ dargestellt (Abb. 6). Bei genauer Betrachtung zeigt sich ein Abschnitt mit geringerer Steigung (S1), der durch eine Gerade mit höherer Steigung (S2) abgelöst wird. Die Steigung S1 ist weitgehend unabhängig von der Steilheit der Stufenbelastung. Die Steilheit

von S2 dagegen hängt von der Steilheit der Stufenbelastung ab. Infolge der Laktatacidose steigt VCO_2 in Relation zu VO_2 bei Erreichen der anaeroben Schwelle an (S2). Mittels Computerprogramm werden bei dem Ergometriesystem durch einen Algorithmus die Steigungen von S1 und S2 berechnet und eine anaerobe Schwelle markiert. Dies kann aber auch durch visuelle Auswertung des Untersuchers erfolgen.³⁵

V-Slope Methode

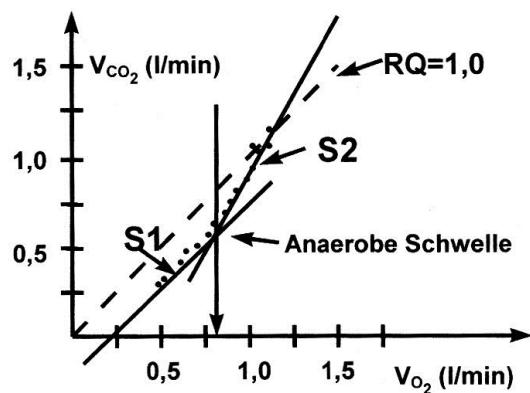


Abb. 6 Bestimmung der anaeroben Schwelle anhand der V-Slope Methode

2. Atemäquivalent für CO_2 : Entspricht dem Quotient von Atemminutenvolumen (VE) und Kohlendioxidabgabe. Definiert als diejenige Ventilation die nötig ist, um 1 l CO_2 abzutragen. Das Atemäquivalent spiegelt die Ökonomie der Atmung wider.³⁵ Der VE/VCO_2 – Verlauf wurde manuell vom linearen Teil der Atmungskurve (VE) im Verhältnis zur Kohlendioxidgehalt in der Ausatmung (VCO_2) bestimmt.
3. RQ (respiratory quotient VCO_2 / VO_2): Parameter für den Gasaustausch in der Muskulatur, wurde über den gemessenen Gasaustausch in der Ausatemluft bestimmt.
4. CO_2 -Gehalt der Atemluft mit Ableitungen von endtidalem CO_2 und CO_2 -Abgabe: Die Analyse der Daten erfolgte Atemzug um Atemzug ($Vmax 229$, Sensormedics, Höchberg/Deutschland) mittels Infrarotmessung.

3.3.2 Sauerstoffsättigung

Die Messung der Sauerstoffsättigung erfolgte über ein Pulsoximeter-Gerät (Nellcor OXIMAX N560). Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurde der Sensor des Pulsoxymeters am Ohrläppchen des Probanden fixiert.

3.3.3 Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung erfolgte manuell nach Riva Rocci (Korotkoff I/IV) alle 3 Minuten. Wegen der problematischen diastolischen Blutdruck-Messung unter Belastung wurde nur der systolische Blutdruck in die Auswertung einbezogen.



Abb. 7 Proband während Spiroergometrie (Anmerkung: Die Nasenklemme wurde für die Anfertigung des Fotos entfernt)

3.4 Kritik der Methoden

Zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe bestand hinsichtlich des Alters kein signifikanter Unterschied, jedoch fanden sich signifikante Unterschiede bei den Körpermaßen: Die Patientengruppe war signifikant kleiner, leichter und hatte einen geringeren BMI als die Kontrollgruppe. Wegen dieser Gewichtsunterschiede zwischen der Patientengruppe und Kontrollgruppe wurden alle Ventilationsparameter (VE, VT, VO₂, VCO₂) auf kg Körpergewicht bezogen. In der Patientengruppe wogen 5 Kinder weniger als 30 kg, in der Kontrollgruppe wog nur ein Kind unter 30 kg. Dies hatte Konsequenzen für das verwendete Schema der Belastungsstufen. Da die kleinstmögliche Belastungsstufe des Spiroergometers 15 Watt betrug, konnte bei diesen Kindern nicht die normale Belastung, beginnend mit $\frac{1}{2}$ Watt/kg Körpergewicht, angewandt werden. Die relativ stärkere Belastung in der ersten Belastungsstufe wirkte sich daher mehr in der Patientengruppe als in der Kontrollgruppe aus. Darüber hinaus befanden sich in der Patientengruppe signifikant mehr Mädchen. Diese Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe sind bei der Beurteilung der Ergebnisse zu beachten.

Die Fallzahl der untersuchten Undine-Patienten ist relativ gering, was mit der generellen Seltenheit der Erkrankung zusammenhängt. Aufgrund der geringen Fallzahl des kongenitalen Undine-Syndroms wurde auch eine Patientin mit sekundär erworbenem Undine-Syndrom in die Patientengruppe der Studie eingeschlossen, sowie zwei Patienten mit 'Late-Onset Central-Hypoventilation-Syndrome' (LO-CHS). Bei diesen Patienten wurde keine Mutation im PHOX2B-Gen nachgewiesen.

Hieraus resultiert eine gewisse Inhomogenität der Patientengruppe.

3.5 Statistik

Zur statistischen Auswertung des Vergleichs beider Gruppen wurde ein nichtparametrischer Test verwendet, da die Fallzahlen kleiner 30 betragen und die Zellenhäufigkeit abnehmend war. Der Vergleich zweier Gruppen anhand einer Variablen erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test, genauer hier mit dem Monte-Carlo-Exacttestverfahren. Da ein nichtparametrisches Testverfahren verwendet wurde, musste keine Normalverteilung der Parameter vorausgesetzt werden.

Die Hypothese H0 (2-seitig) besagt, dass die beiden Gruppen sich nicht anhand der untersuchten Variablen unterscheiden.

Die Hypothese H1 (2-seitig) besagt, dass die beiden Gruppen sich anhand der untersuchten Variablen unterscheiden.

Es erfolgte die Eingabe in eine Excel-Datenbank, Export und statistische Auswertung in SPSS 16.0 (Deutsch). Das Ergebnis lieferte eine deskriptive Statistik mit Mittelwert und Standardabweichung. Im Vergleich zwischen den beiden Gruppen wurden p-Werte < 0,05 (Irrtumswahrscheinlichkeit p betrug 5%) als signifikant gewertet.

Der Vergleich innerhalb einer Gruppe mit noch relativ großer Fallzahl (n mindestens 17) erfolgte ebenfalls mittels Eingabe in eine Excel-Datenbank, Export und statistische Auswertung hier in SPSS 11.0, deskriptive Statistik mit Mittelwert und Standardabweichung, Vergleich zwischen den beiden Gruppen mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben, p-Werte < 0,05 wurden ebenfalls als signifikant gewertet. Unterstützend und prüfend tätig war Herr Dr. Michael Wiseman vom Leibniz-Rechenzentrum München.

4 Ergebnisse

Alle Undine-Patienten konnten die Fahrradergometrie ohne Zwischenfälle oder Schäden absolvieren. Dies galt insbesondere für den einzigen Patienten, welcher auch tagsüber eine Atemunterstützung mittels Zwerchfellpacer benötigte. Die Dauer der Belastungsmessung betrug maximal 18 Minuten. Wegen der sehr geringen Fallzahl seitens der Undine-Patienten ($n=7$) bei Belastungswerten über 12 Minuten, enthalten die folgenden Grafiken nur die Werte bis 9 Minuten. Somit soll auch eine Selektion der konditionell besten Undine-Patienten vermieden werden.

Der individuelle Zeitpunkt der höchsten Belastung und somit auch der Zeitpunkt des Belastungsabbruchs, also 0 Minuten nach Belastungsende, wird im Folgenden mit '0 nach' bezeichnet. Er wurde, abhängig von der individuellen Belastbarkeit, für jeden Probanden zu ganz unterschiedlichen Zeitpunkten erreicht. Um dies zu verdeutlichen, zeigt die senkrechte, gestrichelte Linie in den Grafiken das Ende der Zeitchronologie des Stufenprotokolls an. Sowohl der Wert der Maximalbelastung (0 nach) als auch die Nachbelastungswerte (1 nach) sind gruppenspezifisch somit zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben worden.

4.1 Atmungsspezifische Parameter

4.1.1 O₂-Aufnahme VO₂/kg (ml/kg/min)

Der Verlauf der VO₂-Kurven zwischen beiden Gruppen zeigte bei der Auswertung keinen signifikanten Unterschied. In beiden Gruppen stieg die O₂-Aufnahme bis zur 3. Belastungsstufe (1,5 W/kg) auf nahezu das 5-fache an. Der Anstieg innerhalb der jeweiligen Gruppe ist sowohl bei der Gruppe der Undine-Patienten, wie auch bei der Kontrollgruppe, hochsignifikant ($p < 0,001$). Am stärksten war die Zunahme der O₂-Aufnahme bereits in der ersten Belastungsstufe: +228% in der Patientengruppe und +168% in der Kontrollgruppe. Dies entsprach einem 3,3-fachen Anstieg in der Patientengruppe und einem 2,7-fachen Anstieg in der Kontrollgruppe. (Abb. 8)

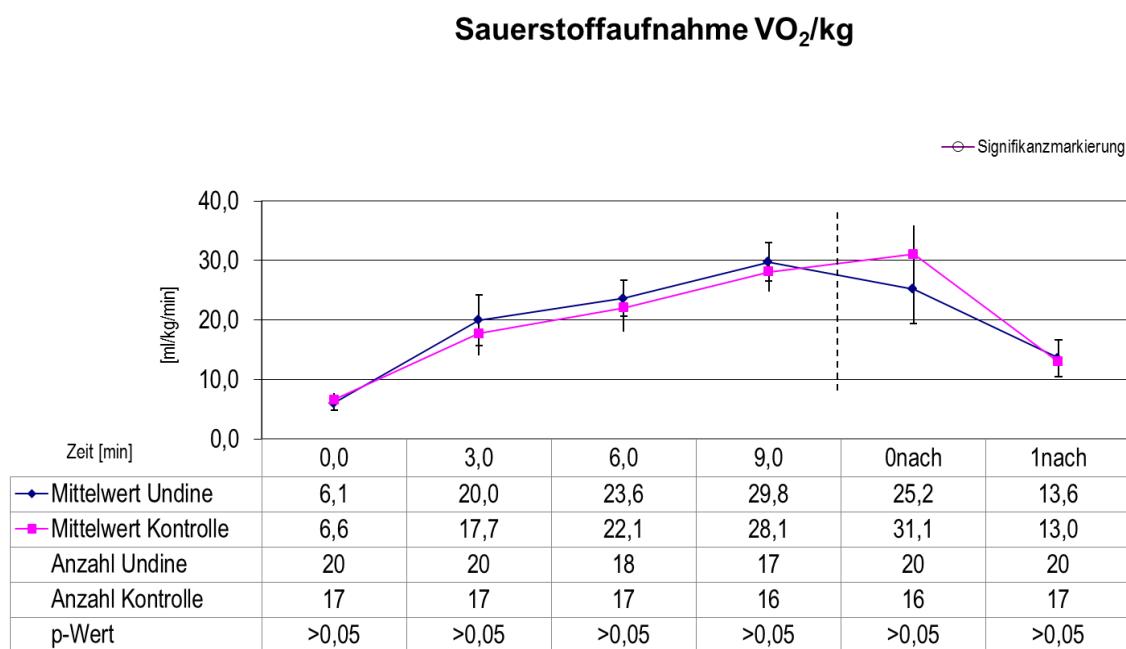


Abb. 8 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich der Sauerstoffaufnahme

4.1.2 CO₂-Abgabe VCO₂/kg (ml/kg/min)

In beiden Gruppen stieg die CO₂-Abgabe bis zur 3. Belastungsstufe (1,5 W/kg) um das 4-fache bzw. 5-fache des Ruhewertes an. Auch hier war der relative Anstieg vom Ruhewert zur ersten Belastungsstufe am stärksten: Zunahme der CO₂-Abgabe +231% in der Patientengruppe und +144% in der Kontrollgruppe. Dies entsprach einem 3,3-fachen Anstieg in der Patientengruppe und einem 2,4-fachen Anstieg in der Kontrollgruppe. Dieser Anstieg innerhalb der jeweiligen Gruppe war hochsignifikant ($p < 0,001$). Der Vergleich der VCO₂-Kurven zwischen beiden Gruppen zeigte bei der Auswertung weder in Ruhe, noch bei Belastung oder nach Belastung einen signifikanten Unterschied. (Abb. 9)

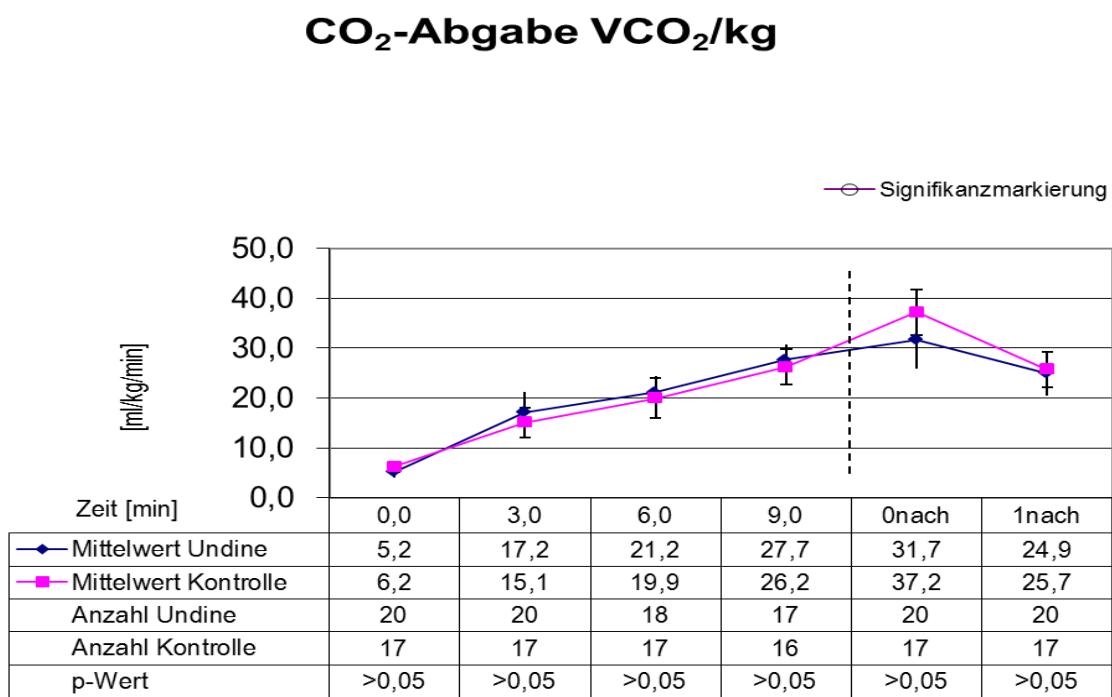


Abb. 9 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich der Kohlendioxid-Abgabe

4.1.3 Atemfrequenz RR (1/min)

Die Atemfrequenz zeigte sich bei allen erhobenen Werten in Ruhe sowie bei Belastung in der Gruppe der Undine-Patienten signifikant erhöht. Bei den Werten nach Belastung war der Einminutenwert signifikant verschieden.

Der Anstieg innerhalb der jeweiligen Gruppe war hochsignifikant, bei der Gruppe der Undine-Patienten stieg die Atemfrequenz bis zur dritten Belastungsstufe um das 1,7-fache des Ruhewertes ($p < 0,001$), bei der Kontrollgruppe stieg die Atemfrequenz bis zur dritten Belastungsstufe auf das 1,5-fache des Ruhewertes ($p = 0,001$). Auch hier zeigte sich der relativ größte Anstieg in beiden Gruppen vom Ruhewert bis zur ersten Belastungsstufe: Zunahme der Atemfrequenz +49% in der Patientengruppe und +45% in der Kontrollgruppe. (Abb. 10)

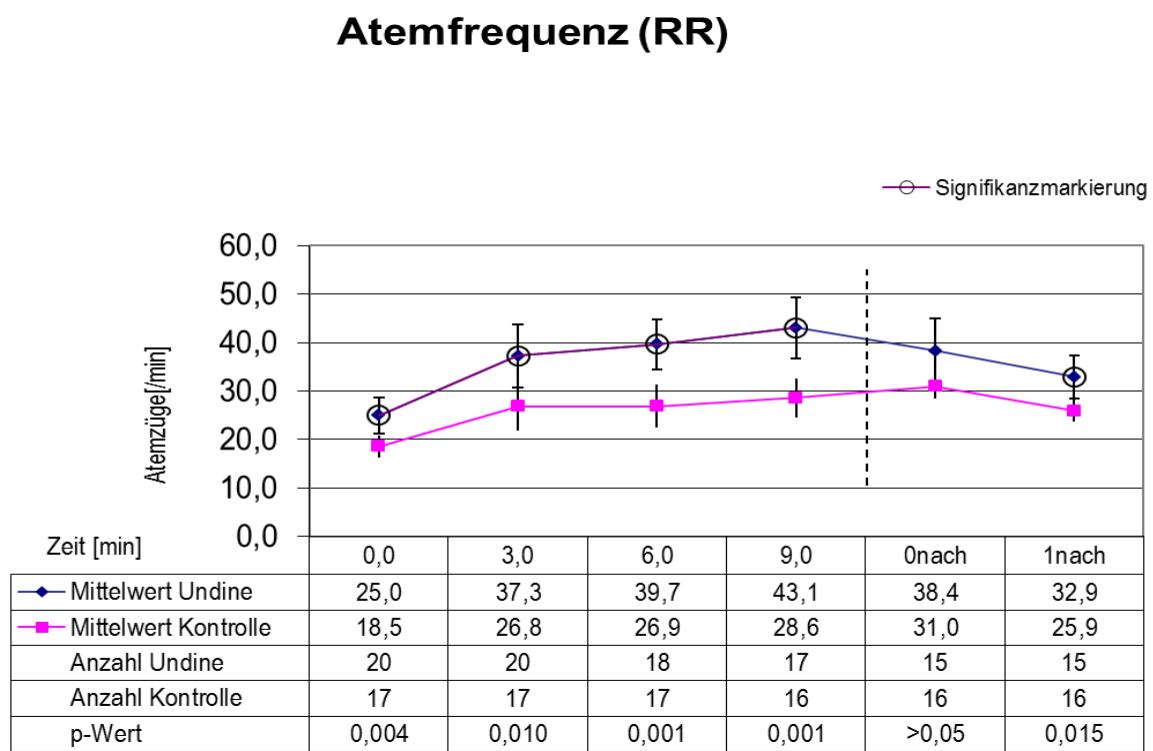


Abb. 10 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich der Atemfrequenz

4.1.4 Atemzugvolumen Vt (ml/kg)

Das Atemzugvolumen Vt (ml/kg) zeigte bei den Undine-Patienten in Ruhe und über alle Phasen der Belastung eine deutliche und signifikante Erniedrigung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Besonders deutlich wurde dies bei Maximalbelastung (0Min. nach). Auch nach Belastung (1Min.nach) war das Atemzugvolumen bei den Patienten signifikant erniedrigt. Der Kurvenverlauf der Undine-Patienten war deutlich abgeflacht im Vergleich zur Kontrollgruppe. In beiden Gruppen stieg das Atemzugvolumen Vt bis zur dritten Belastungsstufe auf etwa das Doppelte des Ruhewertes an. Der Anstieg innerhalb der Kontroll-Gruppe war hochsignifikant ($p < 0,0001$). Während das Atemzugvolumen in der Kontrollgruppe proportional zu den Belastungsstufen linear anstieg, fiel der Vt-Anstieg in der Undine-Gruppe bei zunehmender Belastung etwas geringer aus. Jedoch war auch hier die Zunahme hochsignifikant ($p < 0,001$). (Abb. 11)

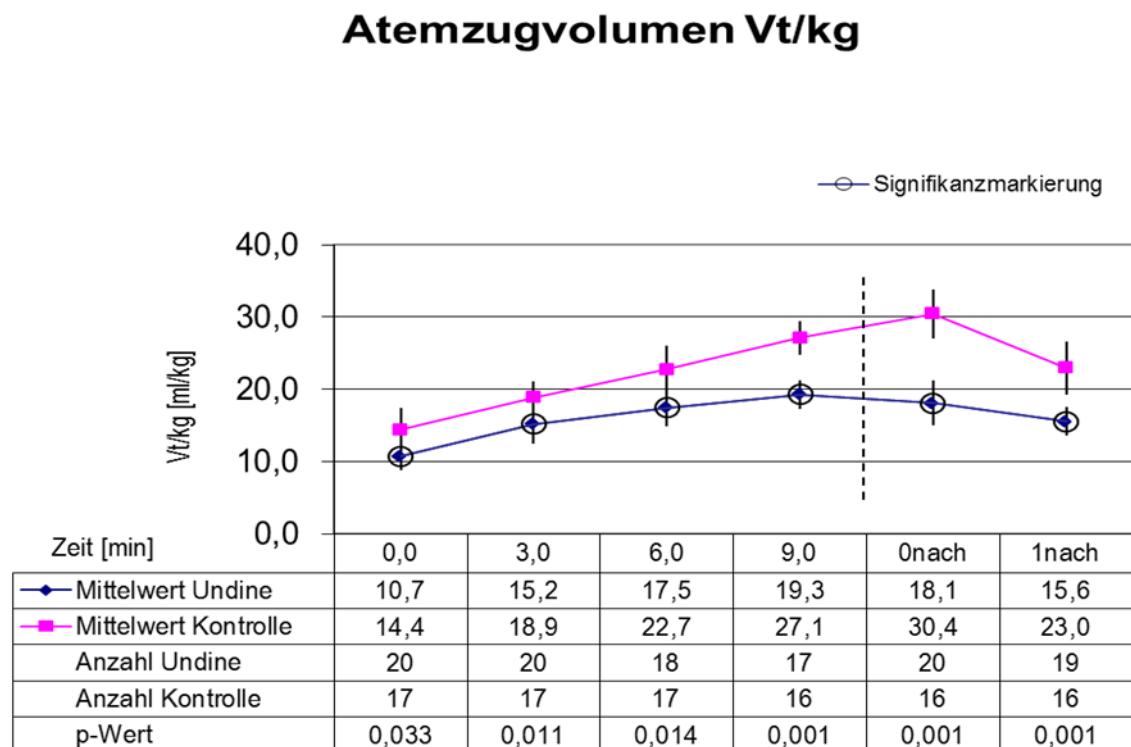


Abb. 11 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich des Atemzugvolumens

4.1.5 Atemminutenvolumen VE (ml/kg/min)

Das Atemminutenvolumen ($VE = Vt \times RR$) stieg bei beiden Gruppen bis zur dritten Belastungsstufe auf etwa das Dreifache des Ruhewertes an. Der stärkste Anstieg des Atemminutenvolumens wurde auch hier wieder vom Ruhewert zur ersten Belastungsstufe registriert: +118% in der Patientengruppe und +98% in der Kontrollgruppe. Bei Maximalbelastung (0nach) war das Atemminutenvolumen der Undine-Patienten signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p = 0,039$) (Abb. 12). Dieser Unterschied bei Maximalbelastung erklärt sich zum Teil aus der Tatsache, dass bei den Patienten wesentlich geringere Belastungsstufen erreicht wurden als in der Kontrollgruppe. (Grafik 2, S.44)

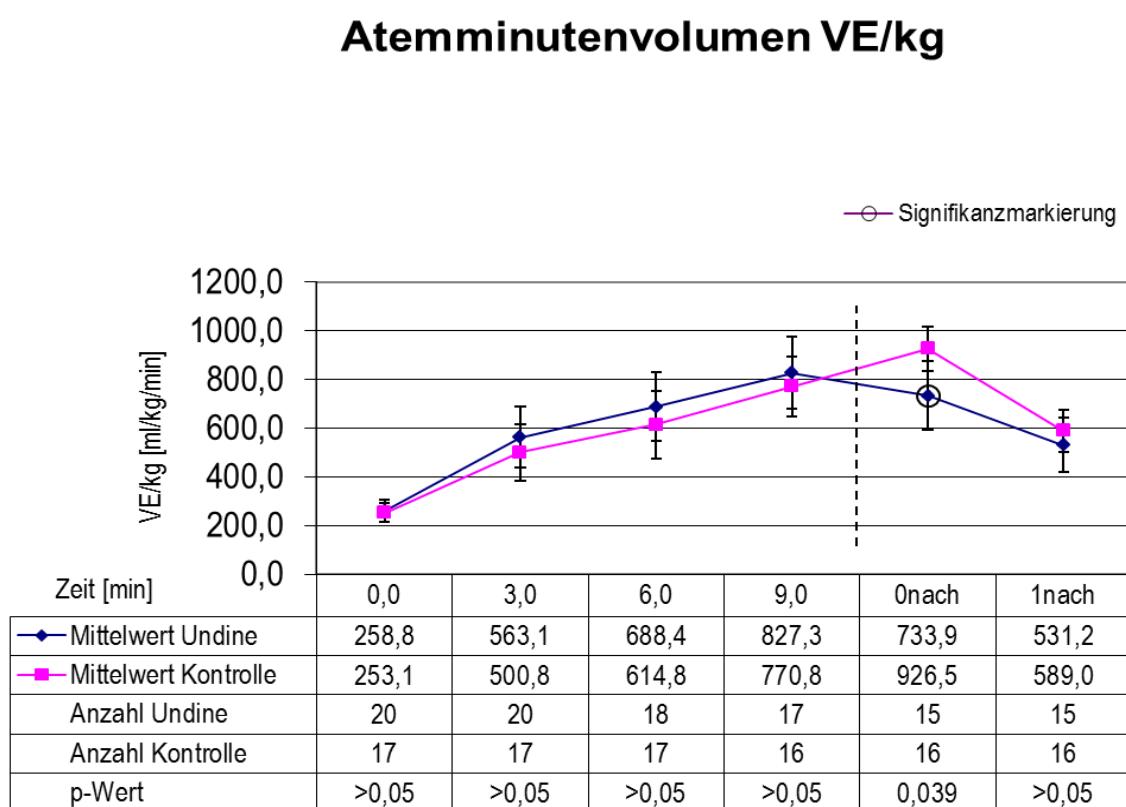


Abb. 12 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich des Atemminutenvolumens

4.1.6 Atemäquivalent für CO₂ (VE/VCO₂)

Das Atemäquivalent für die CO₂-Elimination (VE/VCO₂) beschreibt die Menge an Raumluft die geatmet werden muss, um einen Liter CO₂ abzutunen. Physiologischerweise nimmt es unter moderater Belastung kontinuierlich ab.³⁵

Bei beiden Gruppen zeigte sich diese Abnahme bis zur maximalen Belastung. Diese Abnahme betrug bei den Undine-Patienten 60% und in der Kontrollgruppe 37%.

Der Ruhewert vor Belastung zeigte einen signifikanten Unterschied, in der Patientengruppe stellte er sich signifikant höher dar ($p = 0,001$). Bis zum Erreichen der anaeroben Schwelle (respiratorischer Kompensationspunkt) gab es, abgesehen von dem Ruhewert vor Belastung, bei den Kurvenverläufen beider Gruppen keinen signifikanten Unterschied.

In der Maximalbelastungsphase sowie der Nachbelastungsphase unterschied sich das Atemäquivalent jedoch signifikant. In der Patientengruppe zeigte sich sowohl der Wert der maximalen Belastung (0nach) als auch der Wert eine Minute nach Belastungsende (1nach) in der Patientengruppe signifikant erniedrigt. ($p = 0,013$ bzw. $p = 0,028$) (Abb. 13)

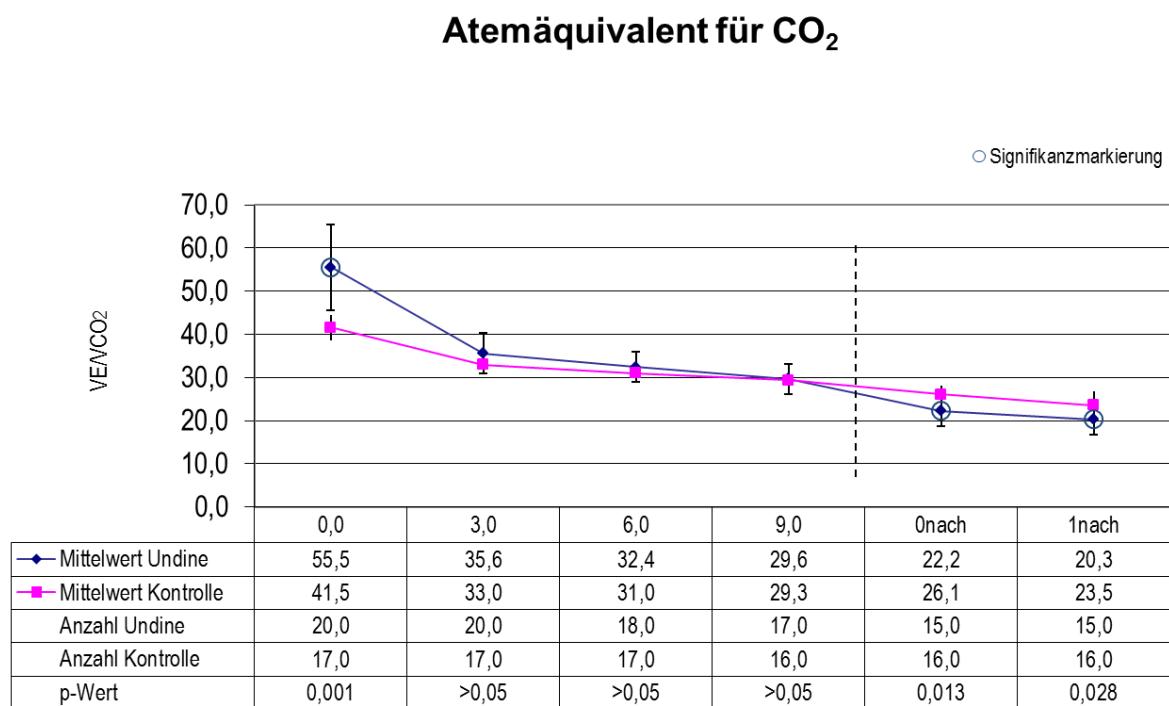
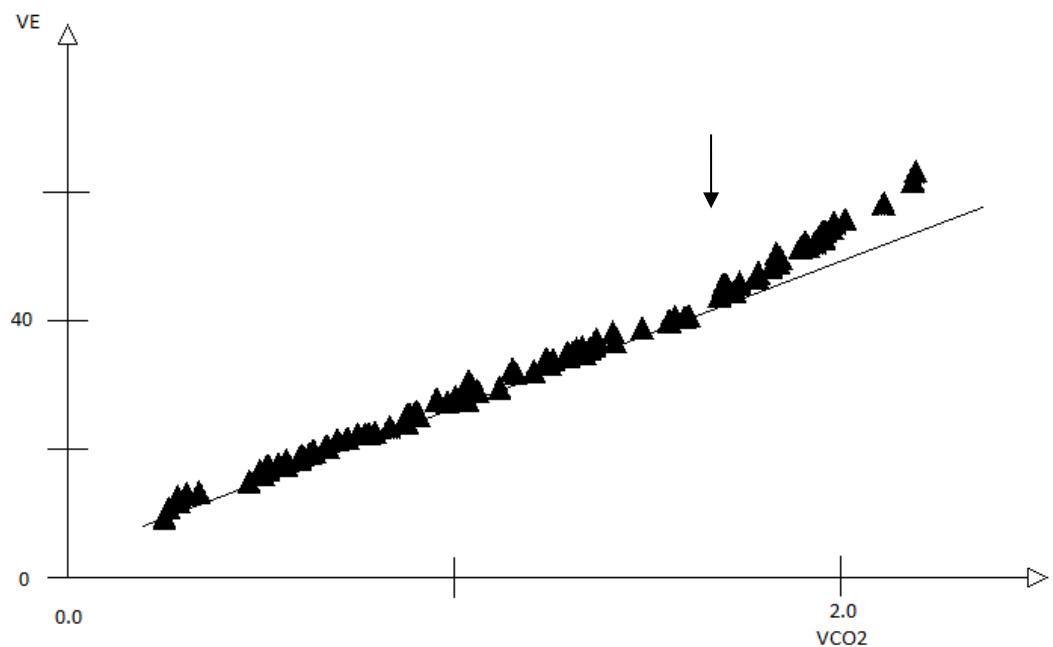
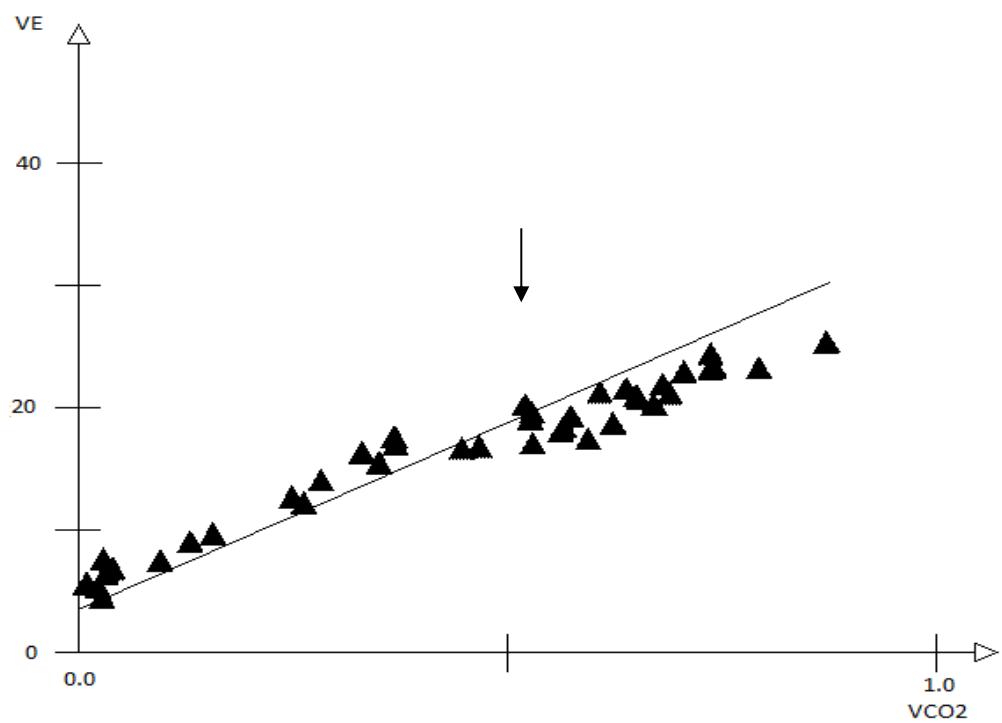


Abb. 13 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich des Atemäquivalentes für Kohlendioxid



Grafik 1 Vergleich der VE/VCO₂-Elimination, oben der atypische Kurvenverlauf eines Undine-Patienten, unten ein normaler Kurvenverlauf bei einem Mitglied der Kontrollgruppe. Die einzelnen Messpunkte stellen je einen Atemzug dar. Markierung der anaeroben Schwelle (respiratorischer Kompensationspunkt).

Bei 8 Patienten mit Undine-Syndrom zeigte sich ein sehr untypischer Verlauf der VE/VCO₂-Kurve. Bis zum Erreichen der anaeroben Schwelle (respiratorischer Kompensationspunkt) zeigten die Kurvenverläufe beider Gruppen keinen Unterschied, der Anstieg der VE/VCO₂-Kurve verlief bis dahin in beiden Gruppen linear. Oberhalb der anaeroben Schwelle nahm VE in der Kontrollgruppe stärker zu als VCO₂. Der Kurvenverlauf zeigte einen Knick nach oben. Das Gegenteil findet sich bei 8 der Undine-Patienten, hier nahm VE in Relation zu VCO₂ weniger stark zu. Der Kurvenverlauf zeigte hier einen Knick nach unten. Grafik 1 zeigt oben den atypischen Kurvenverlauf bei einem Patienten mit Undine-Syndrom und unten den Kurvenverlauf der VE/VCO₂ - Elimination eines gesunden Probanden. (Grafik 1)

4.1.7 Respiratorischer Quotient RQ ($\text{VCO}_2 / \text{VO}_2$)

Der Respiratorische Quotient (RQ), als Indikator für den Gasaustausch in der Muskulatur, zeigte im Vergleich der beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Der Wert stieg bis zur dritten Belastungsstufe in beiden Gruppen kaum an, wie zu erwarten erfolgte der Anstieg in der Nachbelastungsphase. In beiden Gruppen wurde das Maximum eine Minute nach Belastungsende erreicht, der Respiratorische Quotient stieg in beiden Gruppen auf das 1,4-fache des Ruhewertes an. (Abb. 14)

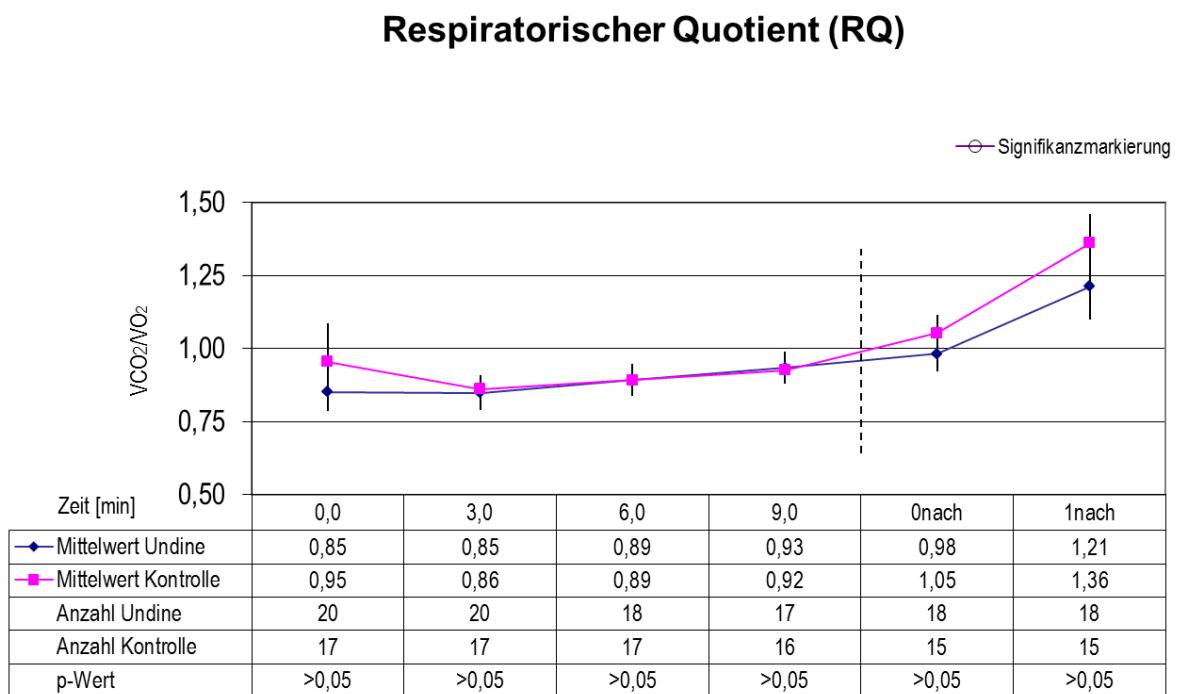


Abb. 14 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich des Respiratorischen Quotienten

4.1.8 Sauerstoffsättigung SpO₂ (%)

Die Sauerstoffsättigung der beiden Gruppen unterschied sich in Ruhe nicht signifikant, sank aber unter Maximalbelastung in der Patientengruppe bis auf einen Wert von 86,7% signifikant ab ($p=0,015$). In der Kontrollgruppe sank die Sauerstoffsättigung ebenfalls, jedoch nur auf 92,9%. (Abb. 15)

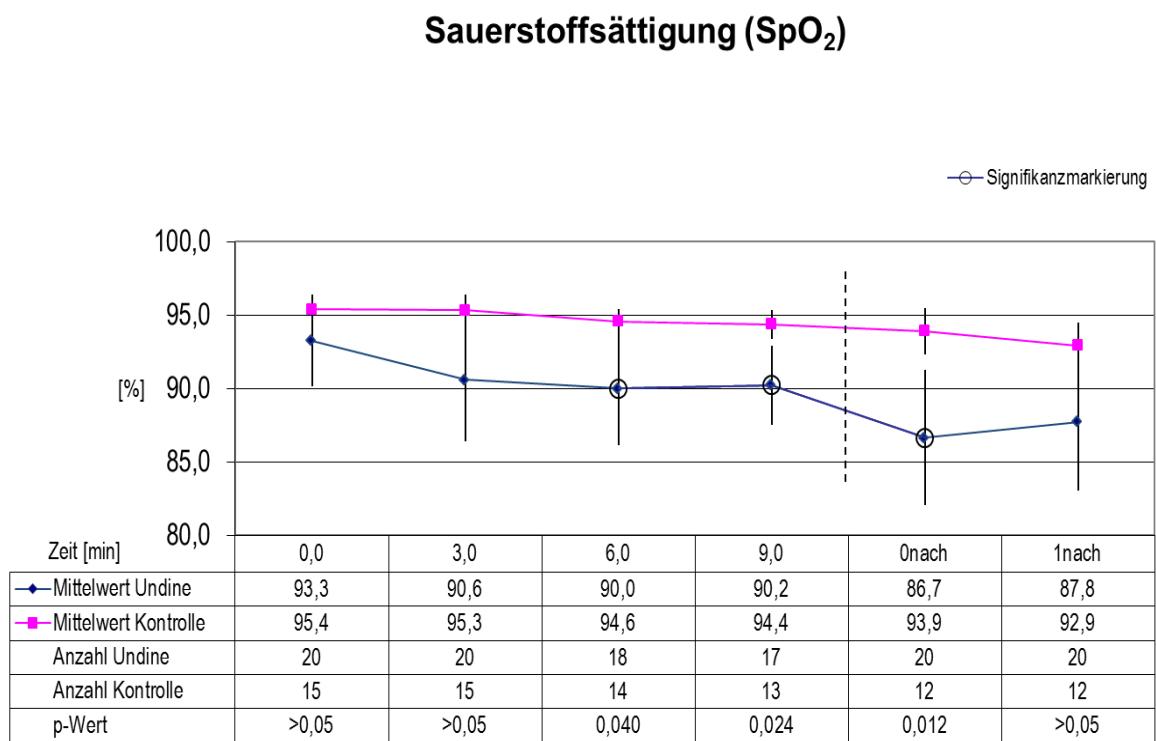


Abb. 15 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich der Sauerstoffsättigung

4.1.9 Endexspiratorischer O₂-Partialdruck (PetO₂)

Der endexspiratorische pO₂ war sowohl in Ruhe wie auch unter Belastung in der Patientengruppe geringer als in der Kontrollgruppe. Der physiologische Anstieg von PetO₂ nach Belastung fehlte bei der Gruppe der Undine-Patienten, sie wiesen einen signifikant erniedrigten PetO₂ auf. (Abb. 16)

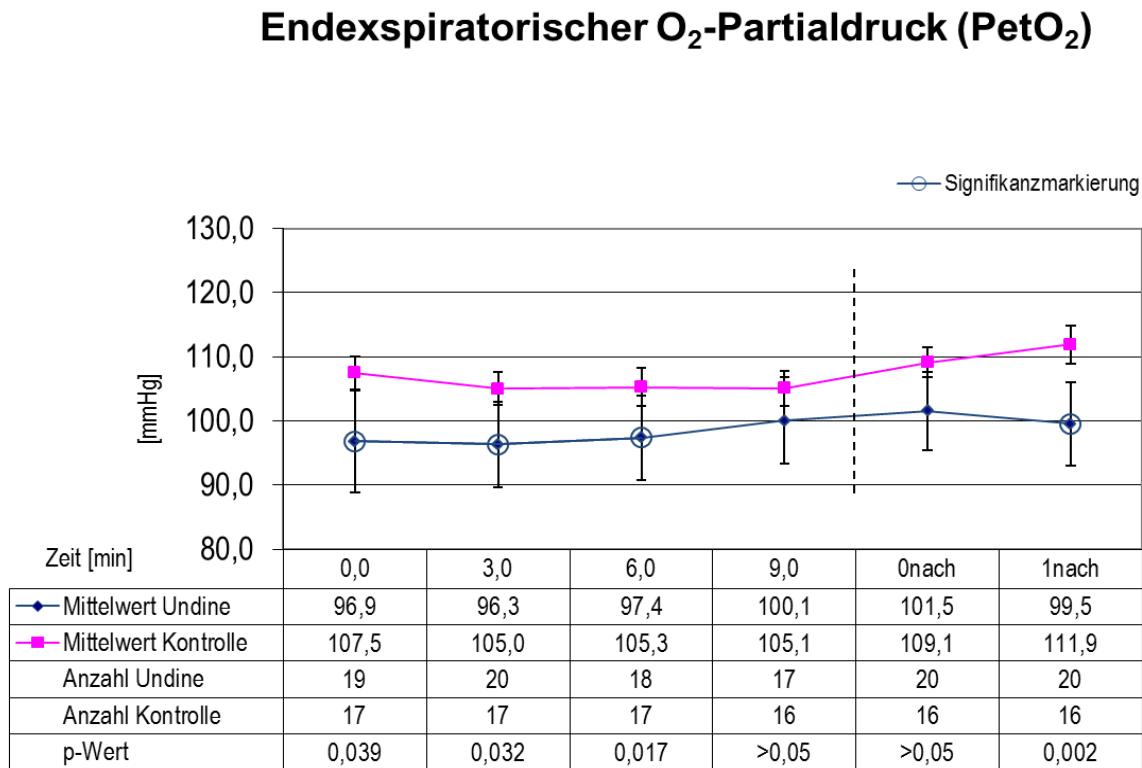


Abb. 16 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich des endexspiratorischen Sauerstoff-Partialdruckes

4.1.10 Endexspiratorischer CO₂-Partialdruck (PetCO₂)

Der endexspiratorische pCO₂ lag bei den Undine-Patienten in Ruhe und unter Belastung im Schnitt um ca. 5mmHg höher als in der Kontrollgruppe, wobei die Differenz nicht signifikant war. Der physiologische Abfall von PetCO₂ nach Belastung fehlte bei der Gruppe der Undine-Patienten. Die Patienten wiesen in der Nachbelastungsphase (1 nach) einen signifikant erhöhten PetCO₂ auf. (Abb. 17)

Endexspiratorischer CO₂-Partialdruck (PetCO₂)

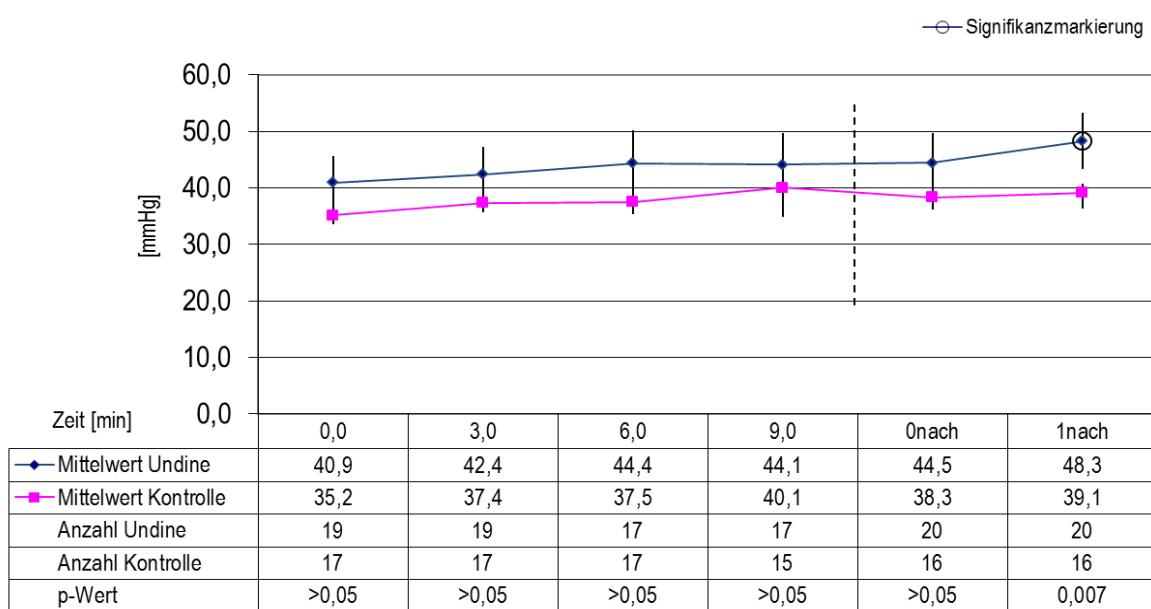


Abb. 17 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich des endexspiratorischen Kohlendioxid-Partialdruckes.

4.2 Kardiovaskuläre Parameter

4.2.1 Herzfrequenz HR (Schläge/Min)

In beiden Gruppen stieg die Herzfrequenz bis zur 3. Belastungsstufe auf etwa das 1,5-fache an. Signifikante Unterschiede in Ruhe und bis zur 3. Belastungsstufe fanden sich zwischen beiden Gruppen nicht. Lediglich bei Maximalbelastung (Onach) lag die Herzfrequenz in der Gruppe der Undine-Patienten signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($p<0,001$). Auch bei den kardiovaskulären Parametern zeigte sich der stärkste Anstieg in der ersten Belastungsstufe (+28%), bei weiterer Belastungssteigerung war dieser Anstieg deutlich flacher, um 5% in der zweiten Belastungsstufe bzw. um 9% in der dritten Belastungsstufe. Dieser Effekt zeigte sich sowohl in der Patientengruppe, als auch in der Kontrollgruppe. (Abb. 18)

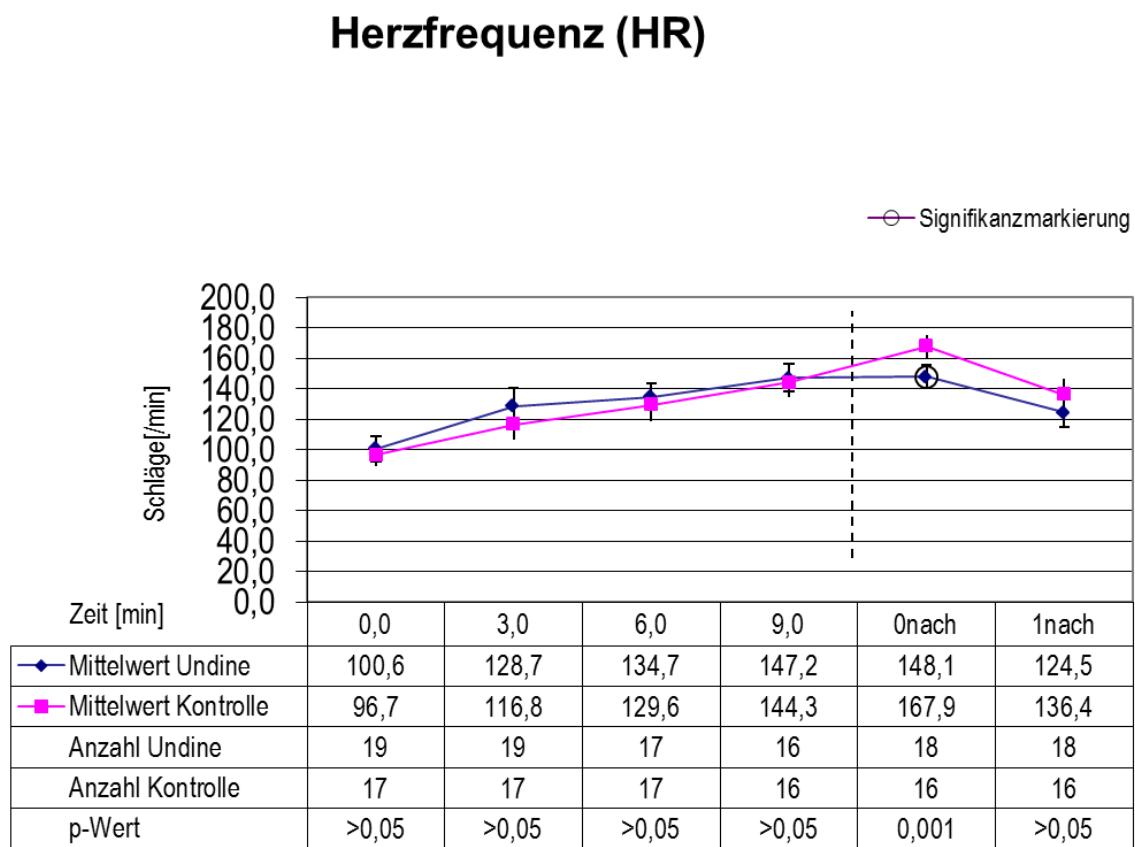


Abb. 18 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich der Herzfrequenz

4.2.2 Systolischer Blutdruck SBP (mmHg)

Der systolische Blutdruck war bei der Patientengruppe in allen Messungen signifikant erniedrigt. Die Patienten hatten in Ruhe und allen Phasen der Belastung sowohl absolut, als auch auf die Normwerte bezogen, einen signifikant niedrigeren Blutdruck. Dieser Effekt wurde unter Belastung deutlicher. Der absolute Blutdruckanstieg unter Belastung war bei Undine-Patienten geringer. (Abb. 19)

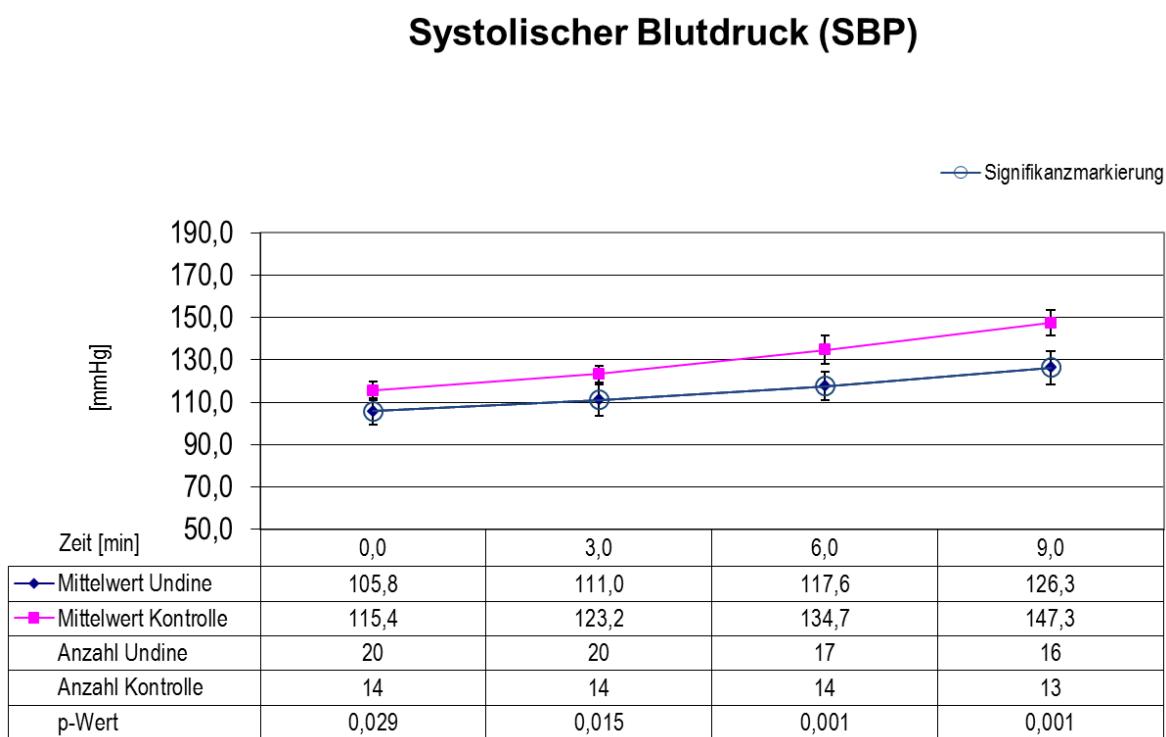


Abb. 19 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich des systolischen Blutdruckes

4.2.3 Elektrokardiogramm

Im 12-Kanal-EKG wurden während der Spiroergometrie weder bei der Gruppe der Undine-Patienten, noch in der Kontrollgruppe signifikante oder pathologische Veränderungen dokumentiert, wie beispielsweise ST-Strecken-Senkungen ($>0,2$ mV) oder Hebungen, progrediente Arrhythmien, Häufungen von Couplets oder Salven, Kammertachykardien, atriale Tachykardien, Vorhofflimmern, AV-Blockierungen, Zunahme der QRS-Breite oder Frequenzabfall unter Belastung.

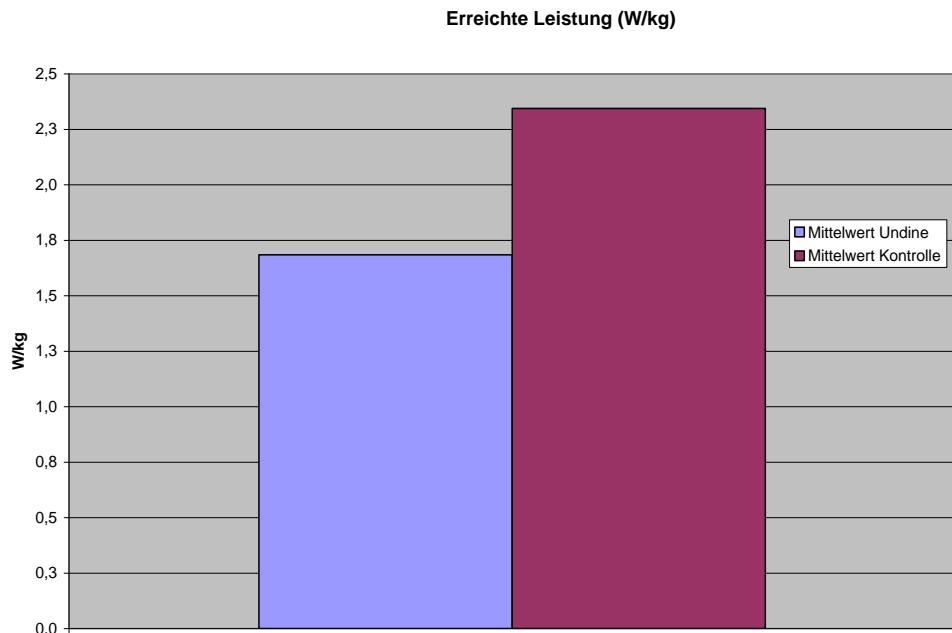
4.3 Leistungsspezifische Parameter

4.3.1 Leistungsbreite (Watt/kg)

Die Patienten erreichten im Schnitt eine Leistung von 1,7 W/kg, während die Kontrollgruppe bis zu einer Leistung von 2,3 W/kg belastet wurde.

Undine-Patienten hatten damit eine um 0,6 W/kg geringere Leistungsbreite (Grafik 2).

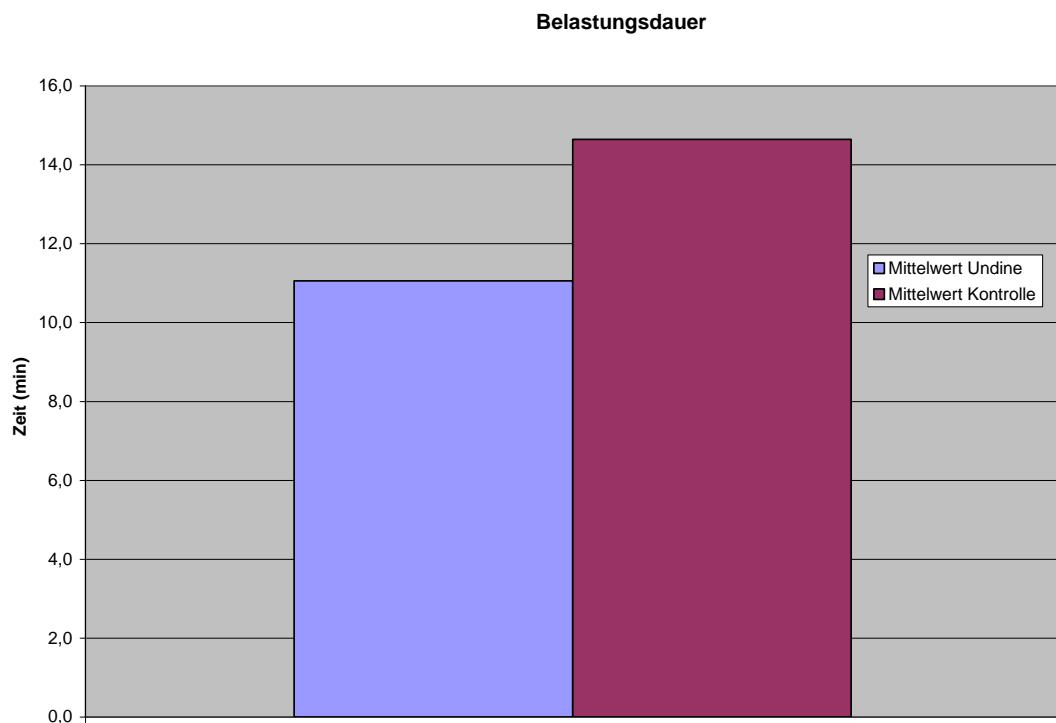
Die Patienten brachen bei unserem Schema ($\frac{1}{2}$ W/kg) früher ab.



Grafik 2 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich der Leistung

4.3.2 Belastungsdauer (Min)

Im Schnitt wurden die Patienten 11 Minuten lang belastet, die Kontrollgruppe fast 15 Minuten. Die Undine-Patienten erreichten eine signifikant kürzere Belastungsdauer ($p < 0,009$) als die Kontrollgruppe (Grafik 3). Die grafische Kontrolle mittels V-Slope Methode zeigte jedoch, dass alle Patienten in die Laktatazidose gelangten und somit ebenso wie die Kontrollgruppe ausbelastet wurden.



Grafik 3 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich der Belastungsdauer

5 Diskussion

Seit circa 30 Jahren wird unter den seltenen Erkrankungen (orphan diseases) das Undine-Syndrom zunehmend in seiner ganzen klinischen Symptomatik erforscht. Nachdem zunächst die nächtliche Hypoventilation im Vordergrund stand, zeigte sich im Verlauf, dass bei den Patienten das gesamte autonome Nervensystem betroffen ist. Neben der Atemregulation ist zum Beispiel auch das kardiovaskuläre System, die Darmmotilität, die Schweißsekretion, die Pupillomotorik, die Ösophagusmotilität, das Angstempfinden und die Temperaturregulation betroffen.⁴²

Die Ausprägung der Symptomatik korreliert interessanterweise mit der Ausprägung der genetischen Mutation, sodass ein Zusammenhang zwischen Phänotyp und Genotyp nachgewiesen wurde.^{23,24,43}

Eine wichtige Fragestellung wurde bisher nur anhand geringer Fallzahlen und sporadisch untersucht, nämlich inwieweit diese Patienten unter definierter, fahrradergometrischer Belastung physische Leistung erbringen können. Der Nachweis ihrer individuellen Belastbarkeit spielt für das tägliche Leben eine wichtige Rolle. Ebenso der mögliche Einfluss physischer Belastung auf das Krankheitsbild der Undine-Patienten, sowie eine mögliche Einflussnahme auf Folgeerkrankungen (z.B. Verringerung der Vitalkapazität) bei dem kategorischen Vermeiden von physischer Belastung bei Undine-Patienten.

Die vorliegende Studie untersucht die Veränderungen der Ventilationsparameter, der Sauerstoff-Aufnahme und Kohlendioxid-Abgabe, sowie der Kreislaufparameter unter definierter fahrradergometrischer Belastung bei 20 Kindern und Jugendlichen mit zentraler Schlafhypoventilation (Undine-Syndrom) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Die Ergebnisse dieser Studie sollen im Vergleich zur Literatur diskutiert werden. Es liegen derzeit nur 4 weitere Studien über Belastungsuntersuchungen bei Undine-Patienten vor.

Zwei Studien aus dem Jahr 1992 und 1993 untersuchten jeweils 5 Undine-Patienten⁴⁴, eine Untersuchung aus dem Jahr 1995 untersuchte ergometrisch 7 Undine-Patienten⁴⁵ und eine weitere diesbezügliche Studie von 1998 umfasst 4 Undine-Patienten.⁴⁶ Letztere Studie ist die einzige bisherige Studie, welche mittels Fahrradergometrie die definierte Watt-Belastung bei Undine-Patienten untersucht hat. Alle anderen aufgeführten Studien testeten die Belastung der Undine-Patienten mittels Laufbandergometrie. Da hier die Bewegungskomponente bei zunehmender Arbeitsbelastung ebenfalls zunimmt und somit

der atemstimulierende Effekt der Mechanorezeptoren eine Rolle spielt, wurde in der vorliegenden Arbeit die Fahrradergometrie durchgeführt.

Um eine konstante Bewegung sicherzustellen, wurden die Probanden gebeten, eine konstante Tretrate für die gesamte Testdauer einzuhalten. Somit ergibt sich bei der ersten Belastungsstufe eine Kombination aus der schnellen Bewegung der unteren Extremität und einer noch leichten Arbeitsbelastung. In den folgenden Belastungsstufen bleibt die Bewegungskomponente konstant, während die Arbeitsbelastung stufenweise zunimmt. Darüber hinaus ist diese Studie mit 20 Probanden bisher die zahlenmäßig größte klinische Studie, bei welcher Belastungsuntersuchungen von Undine-Patienten durchgeführt wurde. Im Gegensatz zu den bisher vorliegenden Arbeiten über Belastungsuntersuchungen an Undine-Patienten, konnte außerdem in der vorliegenden Studie die Erkrankung durch den genetischen Befund der PHOX2B-Mutation in 16 Fällen (entspricht 80%) nachgewiesen werden. Dies ermöglichte eine bessere Charakterisierung der Patientengruppe hinsichtlich des Schweregrades der autonomen Dysfunktion. Wegen fehlender molekulargenetischer Untersuchungen war dies in den bisherigen Studien nicht möglich.

5.1 Atmungsspezifische Parameter

Die **Sauerstoffaufnahme** zwischen beiden Gruppen zeigte bei der Auswertung der fahrradergometrischen Belastungsuntersuchung keinen signifikanten Unterschied. Es zeigte sich in beiden Gruppen jeweils ein Anstieg der Sauerstoffaufnahme bis zur 3. Belastungsstufe (1,5 W/kg) auf nahezu das 5-fache.

In beiden untersuchten Gruppen wurde in der hier vorliegenden Studie jeweils ein hochsignifikanter Anstieg der Sauerstoffaufnahme nachgewiesen, was der physiologischen Steigerung der Sauerstoffversorgung bei körperlicher Belastung entspricht und als wichtige Kenngröße der Belastung das Vorliegen derselben nachweist.³⁵ Auch ist das Erreichen des Ruhewertes nach Belastung bei beiden Gruppen zeitgleich. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Befunden früherer Untersuchungen (Paton et al. 1993, Shea et al. 1992, Spengler et al. 1998).^{44,46,48} Hier wurde in kleinen Gruppen von jeweils 4-5 Patienten ein signifikanter Anstieg des Sauerstoffverbrauchs unter Belastung nachgewiesen. Zur jeweiligen Kontrollgruppe fand sich kein signifikanter Unterschied im Sauerstoffverbrauch unter Belastung. Aufgrund der geringen Fallzahl ist die Aussagekraft früherer Studien allerdings

eingeschränkt, zumal eine eindeutige Zuordnung zum Undine-Syndrom mit Hilfe der molekulargenetischen Diagnostik fehlt.

Aus der aktuellen Studie lässt sich ableiten, dass die beim Undine-Syndrom fehlende oder eingeschränkte Sensibilität der zentralen Chemorezeptoren im Rahmen einer physischen Belastung durch andere Mechanismen kompensiert wird, so dass die Sauerstoffaufnahme während körperlicher Arbeit nicht beeinträchtigt ist.

Die in der vorliegenden Studie gemessene **CO₂-Abgabe** stieg bei den Undine-Patienten bis zur 3. Belastungsstufe auf mehr als das 5-fache des Ruhewertes, bei der Kontrollgruppe um das 4-fache des Ruhewertes an. Dieser Anstieg innerhalb der jeweiligen Gruppe war hochsignifikant.

Es wurde zwischen beiden Gruppen jedoch kein signifikanter Unterschied der VCO₂-Kurven nachgewiesen. Weder in Ruhe, noch bei Belastung, unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant voneinander. Auch in der Ruhephase nach Belastung waren die VCO₂-Werte in beiden Gruppen nahezu identisch. In der Studie von Shea et al. (1993)⁴⁴ fand sich unter Belastung in der Patientengruppe (n = 5) ein leicht erhöhter VCO₂-Wert gegenüber der Kontrollgruppe. Möglicherweise ist die geringe Fallzahl und die unterschiedliche Art der Belastung (Laufband-Ergometrie) die Ursache für das abweichende Ergebnis in der Studie von Shea et al. (1993).

Das **Atemminutenvolumen** zeigte in Ruhe keinen signifikanten Unterschied zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe. Im Unterschied dazu fand sich in den Studien von Paton et al. (1993) sowie Shea et al. (1993) in der Patientengruppe in Ruhe ein niedrigeres Atemminutenvolumen. Die Unterschiede erklären sich möglicherweise durch die geringe Fallzahl dieser Studien und durch eine schwerwiegendere Ausprägung der zentralen Hypoventilation bei den inkludierten Patienten.

Während leichter Belastung stieg das Atemminutenvolumen bei beiden Gruppen in ähnlicher Weise an. In der darauffolgenden Phase ansteigender Belastung bis zur anaeroben Schwelle zeigte sich bei beiden Gruppen nur ein geringer Anstieg des Atemminutenvolumens. Undine-Patienten atmen flacher und schneller als die Kontrollgruppe, das Atemminutenvolumen ist jedoch bis zum Erreichen der anaeroben Schwelle gleich.

Bei Maximalbelastung, jenseits der anaeroben Schwelle jedoch, zeigte sich das Atemminutenvolumen der Undine-Patienten signifikant erniedrigt.

Das Atemminutenvolumen der Patienten ist im Vergleich zur Kontrollgruppe folglich nur bei höchster Belastung signifikant erniedrigt, vermutlich als Folge einer fehlenden Atemstimulation durch die zunehmende Laktatazidose. Die Studie von Spengler et al. (1998) untermauert diese Aussage, auch hier zeigten sich die Veränderungen der Ventilationsparameter nur bei großer Belastung, wohingegen eine moderate Belastung keine Unterscheidung zwischen beiden Gruppen zuließ.⁴⁶

Es zeigt sich, dass die Undine-Patienten, trotz fehlender oder dysfunktionaler, zentraler Chemorezeptoren für Kohlendioxid und Wasserstoff, ihr Atemminutenvolumen nicht nur zu Beginn der Belastung, sondern auch bei Erreichen der Maximalbelastung unter konstanter Bewegung steigern können. Wobei in der ersten Belastungsstufe (0,5 W/kg KG), bei Bewegung sowie leichter Arbeitsbelastung, die Steigerung des Atemminutenvolumens am gravierendsten ist. Nach Untersuchungen von Bell (2006)⁴⁷ spielt hier der Ergorezeptor, welcher sowohl Mechanorezeptoren als auch muskuläre Chemorezeptoren umfasst, für die Stimulation der Ventilationsparameter eine wichtige Rolle. Offensichtlich spielen die Mechanorezeptoren bei schnellen Extremitätenbewegungen und leichter Belastung eine herausragende Rolle. Für den weiteren, flacheren Anstieg bei zunehmender Arbeitsbelastung (mit konstanter Tretgeschwindigkeit), scheinen eher die peripheren, muskulären Chemorezeptoren verantwortlich zu sein.

Bei Belastung jenseits der anaeroben Schwelle verläuft diese Steigerung jedoch, im Unterschied zur Kontrollgruppe, nicht parallel zur auftretenden Belastung. Die zusätzliche Steigerung des Atemminutenvolumens, als Folge der metabolischen Laktaterhöhung, fehlt bei den Undine-Patienten.³³

Die wesentlichen Unterschiede zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zeigen sich im unterschiedlichen Atemmuster. Sowohl in Ruhe, wie auch bei steigender Belastung ist das **Atemzugvolumen** der Patientengruppe stets niedriger als bei der Kontrollgruppe, die Atemfrequenz der Patientengruppe jedoch stets höher als bei der Kontrollgruppe.

Das Atemzugvolumen der Patientengruppe zeigt also in Ruhe und über alle Phasen der Belastung eine deutliche und signifikante Erniedrigung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Besonders deutlich wird dies bei Maximalbelastung. Diese Befunde decken sich mit den Untersuchungen von Paton et al. (1993)⁴⁸, welche ebenfalls, sowohl in Ruhe wie auch bei

maximaler Belastung, niedrigere Atemzugvolumina in der Undine-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen konnten.

Auch nach Belastung ist das Atemzugvolumen bei den Patienten signifikant erniedrigt. Allgemein stellt sich der Kurvenverlauf der Undine-Patienten deutlich abgeflachter im Vergleich zur Kontrollgruppe dar.

In beiden Gruppen steigt das Atemzugvolumen bis zur dritten Belastungsstufe auf etwa das Doppelte des Ruhewertes an. Der Anstieg innerhalb beider Gruppen ist signifikant. Während jedoch das Atemzugvolumen in der Kontrollgruppe proportional zu den Belastungsstufen linear ansteigt, fällt der Anstieg des Atemzugvolumens in der Undine-Gruppe bei zunehmender Belastung etwas geringer aus.

Die **Atemfrequenz** zeigte sich bei allen erhobenen Werten, in Ruhe, bei Belastung, bei Maximalbelastung und nach Belastung in der Gruppe der Undine-Patienten erhöht.

Das Atemmuster der Undine-Patienten entspricht unter Belastung einer Art Hecheln mit relativ niedrigen Atemzugvolumina und hoher Atemfrequenz.

Der Anstieg innerhalb der jeweiligen Gruppe war hochsignifikant, bei der Gruppe der Undine-Patienten stieg die Atemfrequenz bei der dritten Belastungsstufe um das 1,7-fache des Ruhewertes, bei der Kontrollgruppe stieg die Atemfrequenz bei der dritten Belastungsstufe auf das 1,5-fache des Ruhewertes. Unsere Daten bestätigen die Untersuchungsergebnisse von Paton et al. (1993) welche in einer kleinen Gruppe von 5 Undine-Patienten ebenfalls unter maximaler Arbeitsbelastung einen starken Anstieg der Atemfrequenz auf mehr als das Doppelte fanden. Auch allein durch passive Bewegung der unteren Extremitäten lässt sich die Atemfrequenz bei schlafenden Undine-Patienten verdoppeln (Gozal et al. 2000).⁴⁹ Hier spielen sicherlich die muskulären Mechanorezeptoren für die Atemstimulation die entscheidende Rolle.

Das **Atemäquivalent für CO₂** beschreibt die Menge an Raumluft, die geatmet werden muss, um einen Liter CO₂ abzuatmen. Unter Belastung nimmt das Atemäquivalent physiologischerweise kontinuierlich ab, die Atmung wird ökonomischer. Nach Überschreiten der anaeroben Schwelle nimmt bei gesunden Probanden das Atemäquivalent wieder zu, da die Ventilation durch die Laktatazidose zusätzlich stimuliert wird.^{41,50}

In unserer Studie nahm das Atemäquivalent wie zu erwarten unter moderater Arbeitsbelastung in beiden Gruppen ab. Bis zum Erreichen der anaeroben Schwelle

(respiratorischer Kompensationspunkt) zeigen die Kurvenverläufe beider Gruppen keinen Unterschied. Bei Maximalbelastung und auch noch eine Minute nach Belastung war das Atemäquivalent in der Patientengruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Diese Beobachtung wurde auch in der Studie von Paton et al. (1993) beschrieben⁴⁸, auch hier war das Atemäquivalent für CO₂ in der Patientengruppe bei Maximalbelastung signifikant erniedrigt. In den übrigen vorliegenden Studien zur ergometrischen Untersuchung bei Undine-Patienten wurde das Atemäquivalent für CO₂ nicht mitbestimmt. Bei 8 unserer Patienten mit Undine-Syndrom zeigte sich ein sehr untypischer Verlauf der VE/VCO₂-Kurve, hier war eine Abflachung des Atemäquivalents für CO₂ nach Erreichen des respiratorischen Kompensationspunktes ersichtlich. (Grafik 1)

Oberhalb der anaeroben Schwelle wird physiologischerweise die im Muskel anfallende Milchsäure durch Bicarbonat (HCO₃) gepuffert. Der zusätzliche CO₂-Anstieg verursachte bei diesen Patienten jedoch keinen übermäßigen Anstieg der Atmung, sondern nur einen Anstieg des endexspiratorischen CO₂ und folglich nur einen geringfügigen Anstieg bei der CO₂-Elimination. Am respiratorischen Kompensationspunkt, wo normalerweise eine offensichtliche Laktatacidose zu überproportionaler Hyperventilation führt, verglichen mit dem CO₂-Anstieg, fehlt also diese Gegenregulation bei den Undine-Patienten. Dies erklärt ebenfalls den atypischen Verlauf der VE/VCO₂-Kurve.³³

Der **Respiratorische Quotient** wurde als Indikator für den Energiestoffwechsel in der Muskulatur errechnet.

Er beschreibt das Verhältnis der bei der Verbrennung von Nahrungsstoffen ausgeatmeten Menge an CO₂ zur verbrauchten Menge an O₂ innerhalb derselben Zeitspanne.

Je nach verwendetem Substrat kann er zwischen 1,0 (reine Kohlenhydraternährung) und 0,7 (reine Fetternährung) schwanken. Bei extremer Arbeitsbelastung kann er infolge Laktatakkumulation auf Werte über 1,1 ansteigen.³⁵

In der vorliegenden Studie ergab sich im Vergleich beider Gruppen kein signifikanter Unterschied bei der Berechnung des jeweiligen Respiratorischen Quotienten. Der gleiche Respiratorische Quotient in Ruhe spiegelt also lediglich wieder, dass beide Gruppen in etwa die gleiche Nahrungszusammensetzung (= Stoffwechsel) hatten.

Der Wert des Respiratorischen Quotienten zeigte bis zur dritten Belastungsstufe in beiden Gruppen kaum einen Anstieg; wie physiologisch zu erwarten, erfolgte dieser Anstieg bei maximaler Belastung und in der Nachbelastungsphase.

In beiden Gruppen wurde sein Maximum eine Minute nach Belastungsende erreicht, der Respiratorische Quotient stieg in beiden Gruppen auf das 1,4-fache des Ruhewertes an. Unsere Befunde entsprechen der Studie von Spengler et al. (1998)⁴⁶, welche bei intensiver Arbeitsbelastung ebenfalls einen Anstieg des Respiratorischen Quotienten bis auf 1,1 sowohl in der Patientengruppe wie auch in der Kontrollgruppe nachwiesen.

Die **Sauerstoffsättigung** bei den Undine-Patienten ist zwar in Ruhe auf fast gleichem Niveau, sinkt aber unter Belastung signifikant tiefer ab als bei der Kontrollgruppe. Dieser Effekt gleicht sich im Laufe der Erholung wieder aus. Über einen Abfall der Sauerstoffsättigung in der Patientengruppe bis auf 85% unter Laufbandbelastung berichteten auch Silvestri et al. (1995).⁴⁵ Allerdings waren deren Patienten vom Schweregrad der Hypoventilation stärker betroffen, da sie auch im Wachzustand eine Atemunterstützung (Zwerchfellschrittmacher) benötigten. In meiner Studie benötigte nur ein Patient während des Tages einen Zwerchfellschrittmacher.

Der **endexspiratorische Sauerstoffpartialdruck PetO₂** ist sowohl in Ruhe wie auch unter Belastung in der Patientengruppe geringer als in der Kontrollgruppe. Der physiologische Anstieg von PetO₂ nach Belastung fehlt bei der Gruppe der Undine-Patienten, sie weisen einen signifikant erniedrigten PetO₂ auf.

Ursächlich hierfür ist die fehlende Hyperventilation nach Belastung, die normalerweise durch Anstieg des Laktatwertes im Blut bedingt ist (Laktatazidose).

Der **endexpiratorische CO₂-Partialdruck** liegt bei den Patienten sowohl in Ruhe wie auch unter Belastung um 5-7 mmHg höher als in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede sind allerdings nicht signifikant. In beiden Gruppen findet sich unter Belastung ein leichter, nicht signifikanter Anstieg. In der Erholungsphase nach Ende der Belastung steigt der pCO₂ in der Patientengruppe weiter an, während in der Kontrollgruppe innerhalb von zwei Minuten der Ruhewert wieder erreicht wird. Auch in den Studien von Shea et al. (1992)⁴⁴ sowie Silvestri et al. (1995)⁴⁵ zeigte sich bei der Patientengruppe unter Belastung eine signifikante Erhöhung des endexspiratorischen CO₂ und eine verzögerte Rückkehr zum Ruhewert in der Erholungsphase.

Bei aeroben Stoffwechselbedingungen unterscheiden sich Undine-Patienten nicht zur Kontrollgruppe hinsichtlich Atemminutenvolumen, Sauerstoffaufnahme und CO₂-Abgabe. Eine sportliche Belastung des Patienten kann somit bis zum Erreichen der anaeroben Schwelle bedenkenlos ausgeführt werden. Darüber hinaus kann jedoch physische Belastung bei den Patienten zu einem CO₂-Anstieg und Zyanose führen, insbesondere nach Belastungsende, wenn die Stimulation der Mechanorezeptoren wegfällt. Hier sollte die Anwesenheit einer weiteren Person gewährleistet sein, um ggf. den Patienten an das regelmäßige Atmen zu erinnern und so eine willentliche Atmung sicherzustellen.

Aufgrund der angenommenen Dysfunktion der zentralen Chemorezeptoren, bei erhaltener Funktion der Ergorezeptoren, ist eine dynamische Belastung bei Undine-Patienten einer statischen Belastung vorzuziehen. Eine Ergänzung der jährlichen, klinischen Routinekontrollen durch eine fahrradergometrische Belastung zur Beurteilung der physischen Belastbarkeit erachten wir aufgrund unserer Ergebnisse ab dem Schulalter als sinnvoll und empfehlenswert.

5.2 Kardiovaskuläre Parameter

Definitionsgemäß wird das Undine-Syndrom als Fehlregulation des Atemsystems sowie des autonomen Nervensystems beschrieben.

Neben der Fehlregulation der Atmung sowie der Körpertemperatur, der Verdauung und des Schmerzempfindens sind auch kardiovaskuläre Parameter wie **Herzfrequenz** und **Blutdruck** durch diese Regulationsstörung betroffen.⁴² Die Herzfrequenz der Undine-Patienten bei maximaler Belastung zeigte sich in der vorliegenden Studie signifikant erniedrigt zur Kontrollgruppe. Die Undine-Patienten starten zwar (im Sitzen) bei der gleichen Herzfrequenz, steigen bis zur Maximalbelastung aber signifikant weniger. Alle übrigen Werte der gemessenen Herzfrequenzen zeigten in der vorliegenden Studie jedoch keinen signifikanten Unterschied. In beiden Gruppen steigt die Herzfrequenz bis zur 3. Belastungsstufe auf etwa das 1,5-fache an. In Ruhe und bis zur 3. Belastungsstufe fanden sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Da bei unserem Studiendesign nur Patienten eingeschlossen wurden, die vornehmlich nur nachts eine Atemhilfe benötigten, entstand hier eine Vorselektion der weniger betroffenen Undine-Patienten. Dies könnte eine mögliche Erklärung darstellen, warum sich keine

signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenz bei Ruhe, während der Belastung (außer bei Maximalbelastung) und in der Nachbelastungsphase zeigten.

Bei Untersuchungen anderer Studien war bei den Undine-Patienten eine Erniedrigung der Herzfrequenz sowie eine geringere Variabilität derselben ersichtlich.⁵¹ So zeigte sich in polysomnographischen Untersuchungen früherer Studien, dass eine schnellere Veränderung der Herzfrequenz durch spontane oder reflektorische Einflüsse bei Undine-Patienten nur in kleinerem Ausmaß und mit geringerer Variabilität als bei gesunden Vergleichspersonen möglich ist. Die niedrigere respiratorische Variabilität der Herzfrequenz, die Unempfindlichkeit gegenüber CO₂ und die verringerte Atmungssteuerung werden als Folge der autonomen Dysregulation gewertet. Hingegen zeigte sich der systolische Blutdruck bei der Patientengruppe in allen Messungen signifikant erniedrigt. Unsere Patienten haben in Ruhe und allen Phasen der Belastung sowohl absolut, als auch auf die Normwerte⁵² bezogen, einen signifikant niedrigeren Blutdruck. Dieser Effekt wird unter Belastung noch deutlicher: der absolute Blutdruckanstieg unter Belastung ist bei Undine-Patienten geringer. Vergleiche mit der Literatur sind nur eingeschränkt möglich, da in den bisher vorliegenden Belastungsstudien bei Undine-Patienten der Blutdruck nicht registriert wurde. Trang et al. (2005)⁵¹ untersuchten das Blutdruckverhalten von Undine-Patienten am Kipptisch in liegender Position mit Oberkörper um 60° erhöht und im Stehen. In liegender Position fand sich kein signifikanter Unterschied, im Stehen zeigte die Undine-Gruppe jedoch signifikant niedrigere systolische Blutdruckwerte (-17mmHg) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In der 12-Kanal **Elektrokardiographie** wurden während der Spiroergometrie weder bei der Gruppe der Undine-Patienten, noch in der Kontrollgruppe pathologische Veränderungen dokumentiert. Weder traten ST-Strecken-Senkungen (>0,2 mV) oder ST-Strecken-Hebungen, progrediente Arrhythmien, Sinusarrest, Häufungen von Couplets oder Salven, Kammer-tachykardien, atriale Tachykardien, Vorhofflimmern, AV-Blockierungen oder eine Zunahme der QRS-Breite oder Frequenzabfall unter Belastung auf. Einzig der verringerte Anstieg der Herzfrequenz bei Maximalbelastung könnte Hinweis auf eine reduzierte Sympathikusaktivität bei den Undine-Patienten sein.

5.3 Leistungsspezifische Parameter

In der vorliegenden Studie zeigte sich bezüglich leistungsspezifischer Parameter bei den Undine-Patienten eine um 0,6 W/kg geringere **Leistungsbreite** (-31%), infolgedessen brechen die Patienten bei unserem Schema früher ab und erreichen somit eine signifikant kürzere Belastungsdauer als die Kontrollgruppe.

Eine reduzierte Belastbarkeit und entsprechend kürzere **Belastungsdauer** bei den Undine-Patienten fand sich auch in den Studien von Silvestri et al. (1995)⁴⁵ sowie Spengler et al. (1998).⁴⁶ Wohl aufgrund der geringen Fallzahlen ($n = 7$ bzw. $n = 4$) waren diese Unterschiede nicht signifikant.

Die geringere Leistungsbreite und die entsprechend kürzere Belastungsdauer erklären sich möglicherweise durch mangelndes körperliches Training, herrschte doch in den betroffenen Familien die Meinung vor, dass bei Undine-Patienten Freizeitsport und körperliche Belastungen wegen der fehlenden CO₂ – Sensitivität zu vermeiden seien.

Die grafische Kontrolle mittels V-Slope- Methode zeigte dass die Patienten in die Laktatazidose gelangten und somit ebenso wie die Kontrollgruppe ausbelastet wurden. Aufgrund der nun vorliegenden Ergebnisse sind Einschränkungen bei sportlichen Aktivitäten und körperlichen Belastungen bei Undine-Patienten im Allgemeinen nicht begründet. Inwieweit diese Aussage für den Einzelfall zutrifft, sollte durch eine ergometrische Untersuchung geklärt werden.

6 Zusammenfassung / Schlussfolgerung

Das kongenitale zentrale Hypoventilationssyndrom (CCHS) – auch als Undine-Syndrom bekannt – ist eine selten auftretende Erkrankung .

Das Undine-Syndrom ist gekennzeichnet durch Schlafhypoventilation mit chronischer Hyperkapnie und Hypoxie, ohne dass kardiale oder neurologische Fehlbildungen, Myopathien oder Atemstörungen mechanischer Art vorliegen. Klassischerweise ist die Atmung bei betroffenen Personen im Wachzustand normal, im Schlaf jedoch hypoventilieren sie. Ein kleinerer Teil der betroffenen Patienten hypoventiliert sowohl im Schlaf wie auch im Wachzustand.

Ursächlich wurde eine Mutation im PHOX2B-Gen nachgewiesen. Als Folge wird eine Fehlfunktion der zentralen Chemorezeptoren bzw. der zentralen Integration der Rezeptorinformation diskutiert.

Die Therapie des “Undine-Syndroms“ besteht in einer mechanischen Beatmung oder in einer elektrischen Stimulation der Nn. phrenici.

Im Schlaf, unter steady-state Bedingungen, lässt sich durch diese Therapieoptionen eine zufriedenstellende Ventilation mit optimalen Blutgasen erzielen. Es fehlen aber Informationen und Studien über die körperliche Belastbarkeit von Undine-Patienten. Es ist die Frage, ob sie ihre Spontanventilation und somit die Sauerstoff-Aufnahme auf den unter Arbeitsbelastung erhöhten Bedarf anpassen können. Hierzu gibt es in der Literatur nur wenige ältere Mitteilungen mit jeweils 4 bis maximal 7 Patienten, welche auf Grund der geringen Fallzahl nur begrenzte Aussagekraft haben. Auch fehlte in den älteren Studien eine eindeutige Zuordnung der Patienten zum kongenitalen Undine-Syndrom mittels molekulargenetischer Diagnostik.

Diese offensichtliche Lücke möchte meine Studie schließen.

In die vorliegende Arbeit wurden 20 Kinder und Jugendliche mit zentralem Hypoventilationssyndrom einbezogen. Bei 16 Patienten wurde eine Mutation im PHOX 2B-Gen nachgewiesen, wobei in 13 Fällen der Genotyp 20/25 oder 20/26 vorlag, welcher im Allgemeinen eine mildere Ausprägung der autonomen Dysfunktion zur Folge hat. Die Kontrollgruppe umfasste 17 gesunde Probanden gleichen Alters.

Charakteristische Veränderungen in der Spiroergometrie bei Patienten mit Undine-Syndrom sollten herausgearbeitet werden, um eventuell als nichtinvasiver

Verlaufsparameter eingesetzt zu werden. Darüber hinaus sollte anhand der spiroergometrischen Untersuchung eine Klassifikation der Patienten ermöglicht werden, um diese genauer nach physischer Belastbarkeit oder Qualität der Atemsituation einteilen zu können.

Ziel der spiroergometrischen Untersuchungen war es festzustellen, ob bei Undine-Patienten die durch zunehmende Muskelarbeit vermehrte endogene CO₂-Produktion eine entsprechende Reaktion der Ventilation, der Kreislaufparameter und des Stoffwechsels auslöst oder ob die entsprechende Veränderung der Atem-, Kreislauf- und Stoffwechselparameter bei diesen Patienten eingeschränkt ist oder sogar vollständig fehlt. Um einen Vergleich zum physiologischen Verhalten vornehmen zu können, wurden die gleichen spiroergometrischen Untersuchungen an einer nach Alter vergleichbaren Kontrollgruppe durchgeführt.

Wesentliche Ergebnisse der durchgeführten Studie sind folgende:

1. Ventilationsparameter

Die **Ruhewerte** für Atemminutenvolumen, Sauerstoffaufnahme, CO₂-Abgabe, Respiratorischen Quotient, Sauerstoffsättigung sowie endexspiratorischen CO₂- Partialdruck waren in beiden Gruppen gleich. Der wesentliche Unterschied zeigte sich im Atemmuster: die Patienten atmeten im Vergleich zur Kontrollgruppe schneller bei signifikant geringerem Atemzugvolumen. Außerdem fand sich ein erniedrigter endexspiratorischer O₂- Partialdruck.

Unter **moderater Belastung** bis zu 1,5 Watt/kg erhöhten sich alle Ventilationsparameter im vergleichbaren Ausmaß. Das Atemäquivalent VE/VCO₂ nahm in beiden Gruppen ab. In der Patientengruppe fand sich eine leichte Abnahme der Sauerstoffsättigung auf 90% und eine geringe Zunahme des endexspiratorischen CO₂- Partialdrucks auf 44 mmHg. Der endexspiratorische O₂- Partialdruck war in den ersten Belastungsstufen weiterhin in der Patientengruppe signifikant erniedrigt.

Der wesentliche Unterschied fand sich auch hier wieder im Atemmuster: Undine-Patienten zeigten unter Belastung eine signifikant höhere Atemfrequenz und ein signifikant geringeres Atemzugvolumen als die Kontrollgruppe.

Die stärkste Zunahme der Ventilationsparameter zeigte sich in beiden Gruppen bereits in der ersten Belastungsstufe. Zu erklären ist dies durch den additiven Effekt von schneller

Beinbewegung und leichter Arbeitsbelastung, während in den folgenden Belastungsstufen die Bewegungskomponente gleich blieb und nur eine stufenweise ansteigende Arbeitsbelastung hinzukam.

Bei **Maximalbelastung** wurde in beiden Gruppen die anaerobe Schwelle erreicht bzw. überschritten. Hier wurden die bestehenden Unterschiede der Ventilationsparameter noch deutlicher. Die Patienten zeigten ein vermindertes Atemminutenvolumen, ein vermindertes Atemzugvolumen, eine erniedrigte Sauerstoffsättigung und ein erniedrigtes Atemäquivalent für CO₂.

In der Nachbelastungsphase blieb in der Patientengruppe bei gleichem Atemminutenvolumen das Atemzugvolumen signifikant erniedrigt.

Der endexspiratorische CO₂- Partialdruck war bei den Patienten in der Nachbelastungsphase signifikant erhöht.

2. Kardiovaskuläre Parameter

Die Herzfrequenz der Undine-Patienten zeigte sich bei maximaler Belastung in der vorliegenden Studie signifikant erniedrigt im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Undine-Patienten starteten zwar (im Sitzen) bei der gleichen Herzfrequenz, stiegen bis zur Maximalbelastung aber signifikant weniger an. Es liegt somit beim Undine-Syndrom eine chronotrope Insuffizienz vor.

Alle übrigen Werte der gemessenen Herzfrequenzen zeigten in der vorliegenden Studie jedoch keinen signifikanten Unterschied. Sowohl in der Patientengruppe, als auch in der Kontrollgruppe zeigte sich auch bei den kardiovaskulären Parametern der stärkste Anstieg in der ersten Belastungsstufe, bei weiterer Belastungssteigerung war dieser Anstieg deutlich flacher.

In Ruhe und bis zur 3. Belastungsstufe fanden sich zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Der systolische Blutdruck war bei der Patientengruppe in allen Messungen signifikant erniedrigt. Die Patienten hatten in Ruhe und allen Phasen der Belastung einen signifikant niedrigeren Blutdruck. Dieser Effekt wurde unter zunehmender Belastung noch deutlicher. Der absolute Blutdruckanstieg unter Belastung war bei Undine-Patienten geringer.

Im 12-Kanal-EKG wurden während der Dauer der Spiroergometrie weder bei der Gruppe der Undine-Patienten, noch in der Kontrollgruppe signifikante oder pathologische Veränderungen dokumentiert

3. Belastungsdauer und Belastungsbreite

Die tolerierte Belastungsdauer war in der Patientengruppe signifikant um 3,5 Minuten kürzer als in der Kontrollgruppe. Entsprechend betrug die Maximalbelastung in der Undinegruppe 1,7 Watt/kg und in der Kontrollgruppe 2,3 Watt/kg.

Möglicherweise ist ein fehlendes Training der Undine-Patienten verantwortlich für die geringere Belastungsdauer und Belastungsbreite. Bei bestehender Grunderkrankung und diesbezüglicher Unsicherheit bei Eltern und Lehrern kann von einer meist nicht indizierten Schonung der Patienten bei physischer Belastung ausgegangen werden.

Die Durchführung einer Spiroergometrie zum Beurteilen der Undine-Patienten nach Grad der Ausprägung und damit nach Stärke der Einschränkung durch das Undine-Syndrom ist sinnvoll und praktikabel. Mit Hilfe der Spiroergometrie gelingt eine Eingruppierung in physisch belastbare und weniger belastbare Undine-Patienten, auch ohne komplett Ausbelastung bei der Untersuchung. Diese Klassifizierung bringt auch dem Patienten den Nutzen, seine eigene Leistungsfähigkeit abschätzen zu können.

Da zum Beispiel auch im Schulsport eine Verunsicherung seitens der Sportlehrer besteht, wie man mit einem Undine-Patienten umgeht, kann hierdurch Klarheit geschaffen werden. Eine sportliche Belastung kann bis zum Erreichen der anaeroben Schwelle bedenkenlos ausgeführt werden, da sich bei aeroben Stoffwechselbedingungen Undine-Patienten nicht zur Kontrollgruppe hinsichtlich Atemminutenvolumen, Sauerstoffaufnahme und CO₂-Abgabe unterscheiden. Physische Belastung darüber hinaus kann jedoch bei den Patienten zu einem CO₂-Anstieg und Zyanose führen, insbesondere nach Belastungsende, wenn die Stimulation der Mechanorezeptoren wegfällt. Hier sollte die Anwesenheit einer weiteren Person gewährleistet sein, um ggf. den Patienten an das regelmäßige Atmen zu erinnern und so eine willentliche Atmung sicherzustellen.

Eine Ergänzung der jährlichen klinischen Routinekontrollen durch eine fahrradergometrische Belastung zur Beurteilung der physischen Belastbarkeit erachten wir aufgrund dieser Studienergebnisse ab dem Schulalter als sinnvoll und empfehlenswert. Aufgrund der angenommenen Dysfunktion der zentralen Chemorezeptoren, bei erhaltener Funktion der Ergorezeptoren, ist eine dynamische Belastung bei Undine-Patienten einer statischen Belastung vorzuziehen.

Patienten, welche 1,5 Watt/kgKG erreichten, unterschieden sich in den zu untersuchenden Parametern nicht von der Kontrollgruppe. Diese Patientengruppe sollte sich somit auch im Hinblick auf moderate physische Belastung nicht einschränken müssen. Die vorliegende Studie bringt den eindeutigen Nachweis, dass Patienten mit dem Undine-Syndrom auf dynamische physische Belastungen mit einer adäquaten Steigerung der Ventilationsparameter, vor allem der O₂-Aufnahme und CO₂-Abgabe, reagieren können. Für die Steigerung der Ventilationsparameter ist mit großer Wahrscheinlichkeit ein bei den Patienten intakter Ergorezeptorreflex anzunehmen. Trotz dysfunktionaler zentraler Chemorezeptoren können sie so mithilfe des erhaltenen, peripheren Ergorezeptorreflexes auf eine erhöhte Arbeitsbelastung angemessen reagieren. Obwohl diese Studie die aktuell höchste Fallzahl spiroergometrischer Untersuchungen bei Patienten mit dem Undine-Syndrom aufweist, ist die Fallzahl noch zu gering, um weitere Klassifizierungen innerhalb der Gruppe vorzunehmen. Eine weitere interessante Klassifizierung wäre zum Beispiel die Ausprägung des genetischen Befundes in Bezug auf die physische Belastbarkeit. In meiner Studie befanden sich hauptsächlich Patienten mit einer milden PARM-Mutation im PHOX2B-Gen: in 13 Fällen lag der Genotyp 20/25 oder 20/26 vor, welcher im Allgemeinen eine mildere Ausprägung der autonomen Dysfunktion zur Folge hat. Es ist anzunehmen, dass bei schwerwiegenderen Befunden (NPARM, PARM mit Polylaninexpansion >27) die Einschränkung bei physischer Belastung deutlich ausgeprägter ist.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AT	Anaerobic threshold (Anaerobe Schwelle)
BMI	Body Mass Index
BMP2	Bone morphogenic protein-2
CCHS	Congenitales Centrales Hypoventilations Syndrom
ECE1	Endothelin converting enzyme-1
EDN 3	Endothelin-B-Rezeptor
EKG	Elektrokardiogramm
EN1Gen	Engrailed-1/ Endothelin-1
HR	Herzfrequenz (heartrate)
HSCR	M. Hirschsprung
KG	Körpergewicht
LO-CHS	Late Onset Central Hypoventilation Syndrome
MASH1	Mammalian achaete-scute homolog-1
max.	maximal
Min.	Minuten
mV	Millivolt
NPARM	Non-Polyalanin-Repeat-Mutation
PARM	Polyalanin-Repeat-Mutation
PCO ₂	CO ₂ -Partialdruck
PO ₂	O ₂ -Partialdruck
Pet CO ₂	Endexspiratorischer (endtidaler) CO ₂ -Partialdruck
Pet O ₂	Endexspiratorischer (endtidaler) O ₂ -Partialdruck
pH	Maß für die saure oder alkalische Reaktion einer wässrigen Lösung (potentia hydrogenum)
PHOX2B	Paired-Like Homeobox 2B Gen
PHOX2A	Paired-Like Homeobox 2A Gen
p.p.	post partum
REM	Desynchronisierte Schlafphase (rapid eye movement)
ROHHAD	Rapid-onset Obesity with Hypothalamic dysfunction, Hypoventilation and Autonomic Dysregulation
RR	Atemfrequenz (respiratory rate)
RQ	Respiratorischer Quotient (respiratory quotient, VCO ₂ / VO ₂)
Sgl.	Säuglingsalter
SBP	Systolischer Blutdruck (systolic blood pressure)
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
Tab.	Tabelle
TLX3	T-cell leukemia, homeobox protein 3
VCO ₂	CO ₂ -Abgabe
VO ₂	O ₂ -Aufnahme
VE	Atemminutenvolumen
Vt	Atemzugvolumen
W	Watt

8 Abbildungsnachweis

- Abb. 1 Korrelation Genotyp – Phänotyp der PHOX2B-Mutation (modifiziert mit freundlicher Erlaubnis von Frau I. Ceccherini);
- Abb. 2 Aufbau des Zwerchfellschrittmachersystems (modifiziert nach einer Skizze der Fa. Avery);
- Abb. 3 Sender Mark IV: Maße 146 mm x 25 mm x 140mm, Gewicht 0,54 kg, Frequenz 6-24 Atemzüge/Minute, Impulsbreite 100-1000µs variabel, Impulsintervall 40-130 ms, Inspirationsdauer <1,0-2,8 s; (Stenzel, H. 2010)
- Abb. 4 Empfänger I 110A (implantiert) und Antenne. Der Empfänger konvertiert die von der Antenne empfangene Stimulusenergie und leitet sie zu der am N. phrenicus befestigten Elektrode.
- Abb. 5 Auswahl der Patienten, Selektion nach klinischen Gesichtspunkten sowie Compliance und Erreichbarkeit.
- Abb. 6 Bestimmung der anaeroben Schwelle anhand der V-Slope Methode (Rühle KH. Praxisleitfaden der Spiroergometrie. Kohlhammer 2001.S. 60)
- Abb. 7 Proband während Spiroergometrie (Anmerkung: Die Nasenklemme wurde für die Anfertigung des Fotos entfernt)
- Abb. 8 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich der Sauerstoffaufnahme
- Abb. 9 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich der Kohlendioxid-Abgabe
- Abb. 10 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich der Atemfrequenz.
- Abb. 11 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich des Atemzugvolumens
- Abb. 12 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich des Atemminutenvolumens
- Abb. 13 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich des Atemäquivalentes für Kohlendioxid
- Abb. 14 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich des Respiratorischen Quotienten

Abb. 15 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich der Sauerstoffsättigung

Abb. 16 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich des endexspiratorischen Sauerstoff-Partialdruckes

Abb. 17 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich des endexspiratorischen Kohlendioxid-Partialdruckes

Abb. 18 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich der Herzfrequenz

Abb. 19 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich des systolischen Blutdruckes

Grafik 1 Vergleich der VE/VCO₂-Elimination, links der atypische Kurvenverlauf eines Undine-Patienten, rechts ein normaler Kurvenverlauf bei einem Mitglied der Kontrollgruppe. Die einzelnen Messpunkte stellen je einen Atemzug dar.
Markierung der anaeroben Schwelle (respiratorischer Kompensationspunkt)

Grafik 2 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich der Leistung

Grafik 3 Vergleich der Undine-Patienten mit der Kontrollgruppe bezüglich der Belastungsdauer

Tab. 1 Klassifizierung des Undine-Syndroms anhand des Ventilationsverhaltens in den verschiedenen Schlafphasen bzw. im Wachzustand

Tab. 2 Somatoforme Daten, genetischer Befund und Therapiemaßnahmen der Undine-Patienten.

Tab. 3 Vergleich der somatoformen Daten der Undine-Patienten zur Kontrollgruppe

9 Anhang 9-Feldertafel

Der folgende Anhang enthält die 9 Felder-Tafel (9pp /9 panel plot) jedes Probanden.

Hierüber erfolgte die Bestimmung der anaeroben Schwelle (gemittelt über 30 Sekunden) mittels V-Slope Methode sowie die Bestätigung dieser durch den Verlauf des Atemäquivalents.

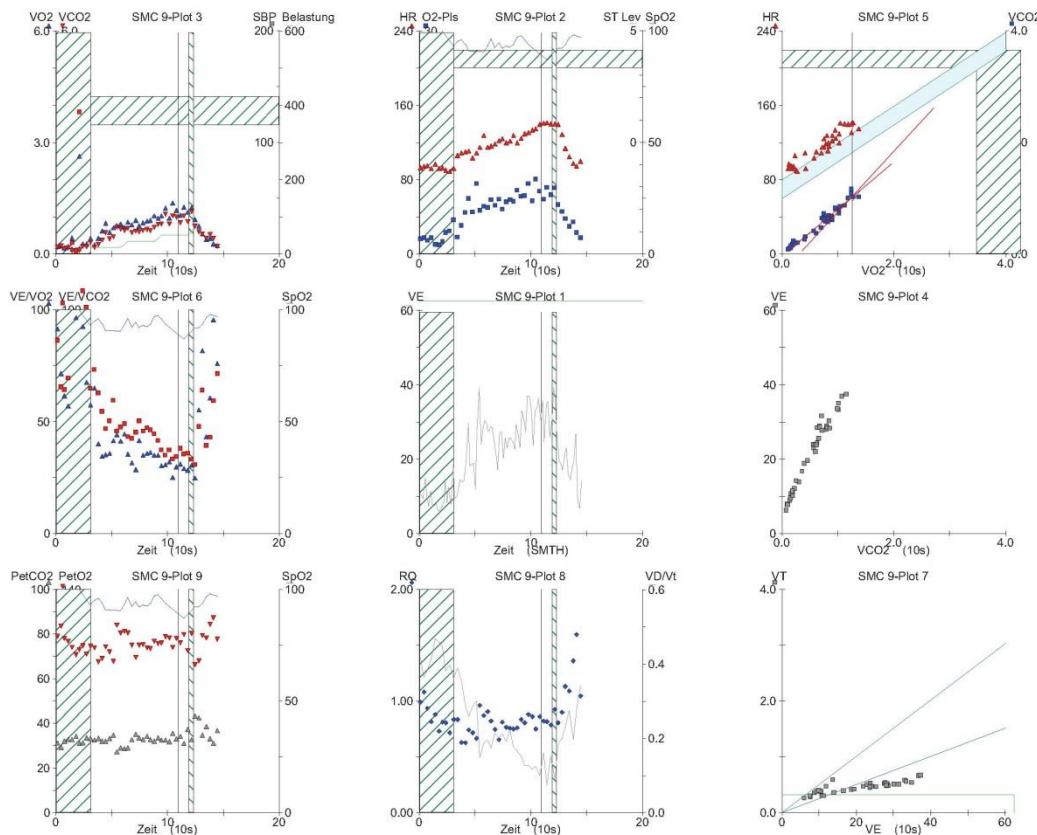
In plot 5 (erste Reihe rechts) wird auf der x-Achse VO₂ und auf der y-Achse, neben der Herzfrequenz, VCO₂ dargestellt. Bei genauer Betrachtung, insbesondere am Monitor der Herstellersoftware, zeigt sich ein Abschnitt mit geringerer Steigung, der durch eine Gerade mit höherer Steigung abgelöst wird (siehe rote Hilfslinien). Der Schnittpunkt der beiden Geraden markiert die anaerobe Schwelle. Infolge der Laktatazidose steigt VCO₂ in Relation zu VO₂ bei Erreichen der anaeroben Schwelle steiler an.

Mittels Computerprogramm werden bei dem Ergometriesystem durch einen Algorithmus die beiden Steigungen berechnet und eine anaerobe Schwelle markiert. Dies kann aber auch durch visuelle Auswertung des Untersuchers erfolgen.

SPIROERGOMETRIE (Graphik)

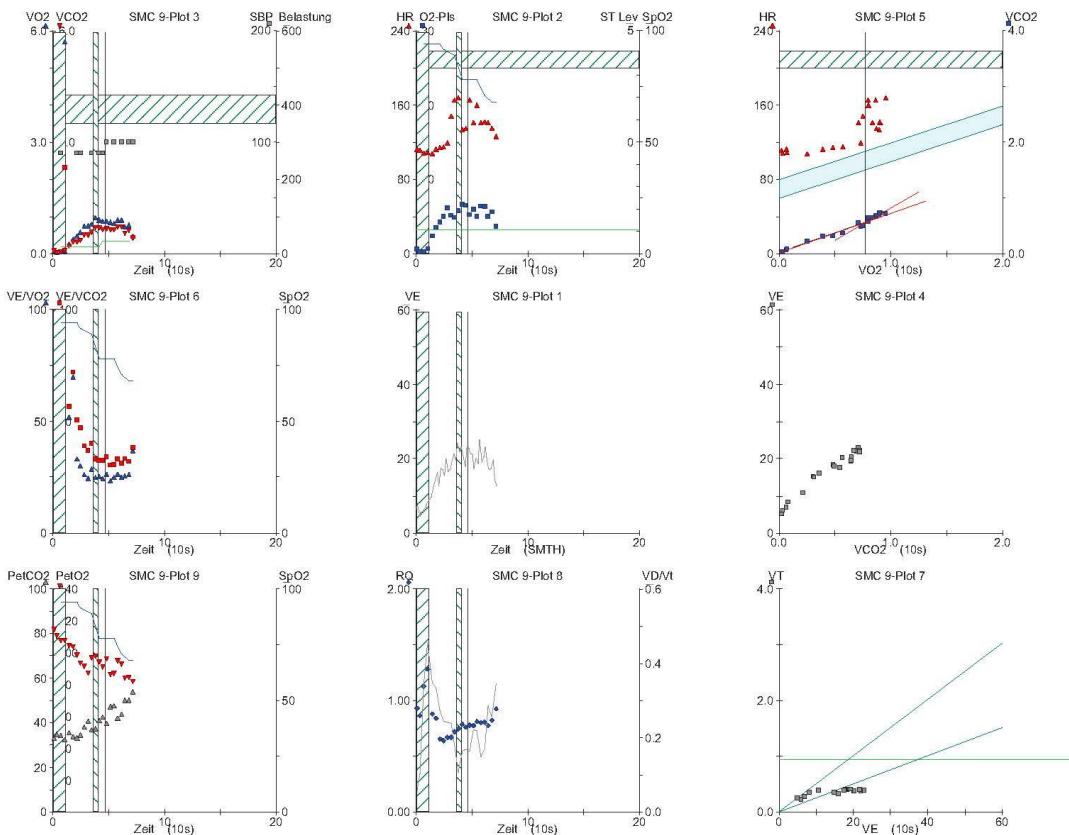


Patient: U 1



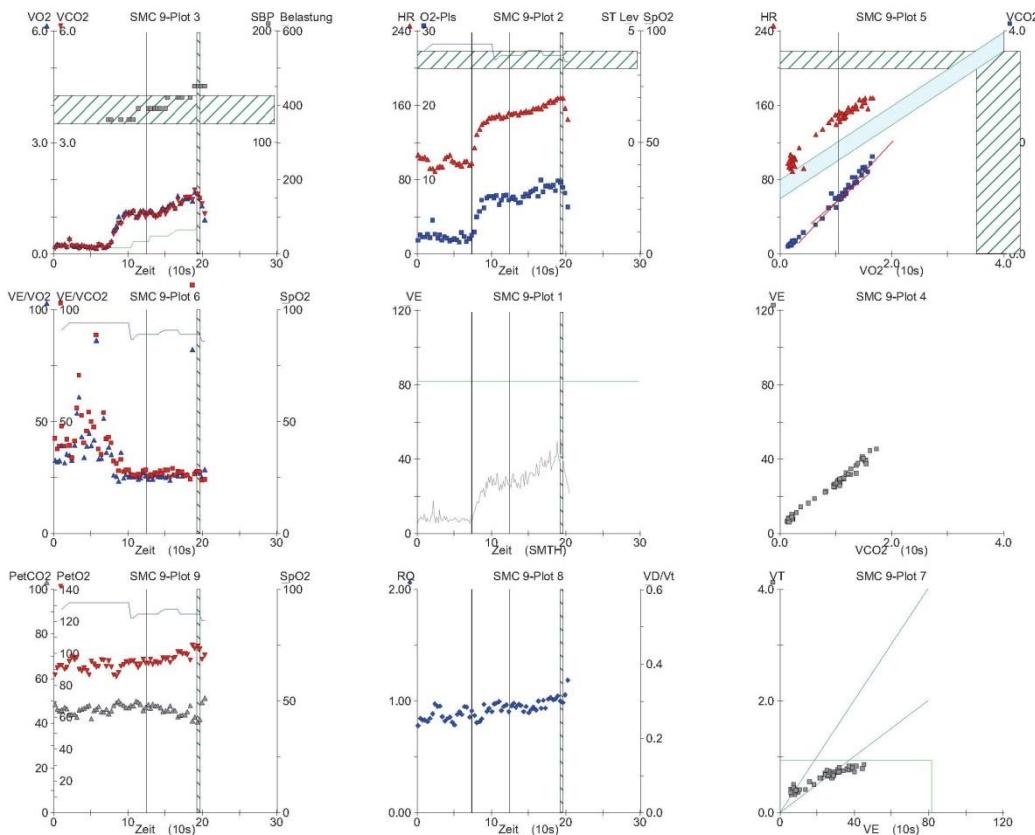
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: U 2



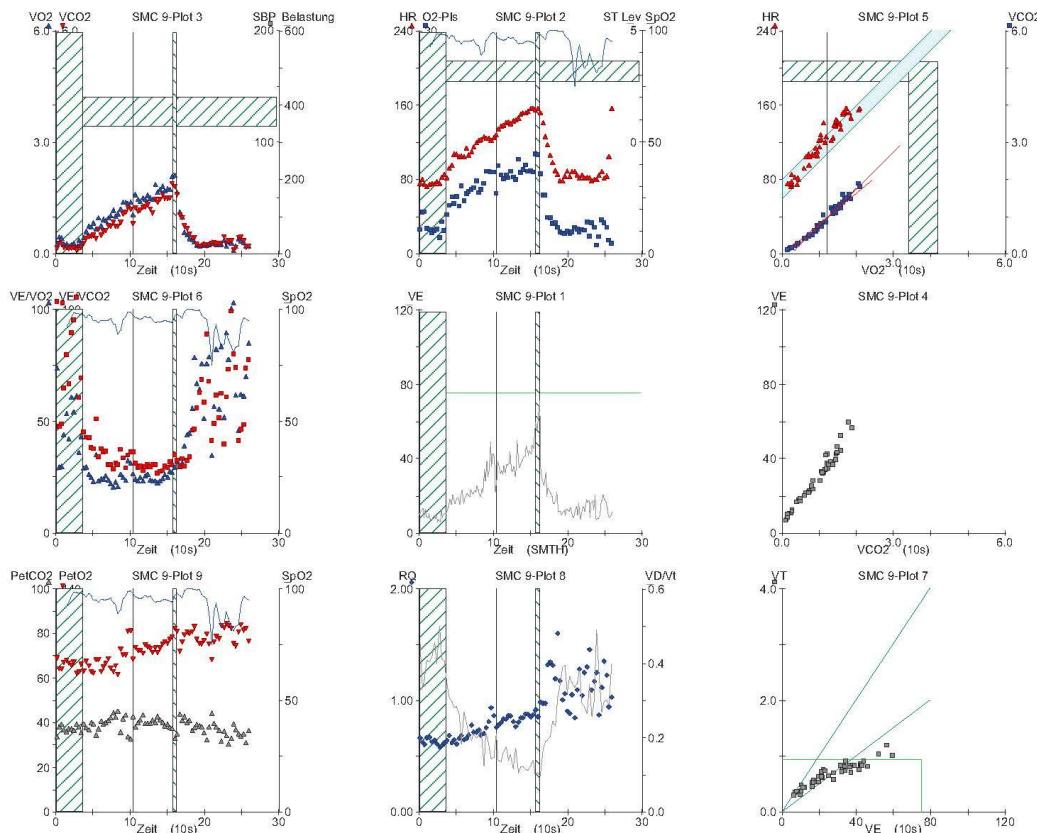
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: U 3



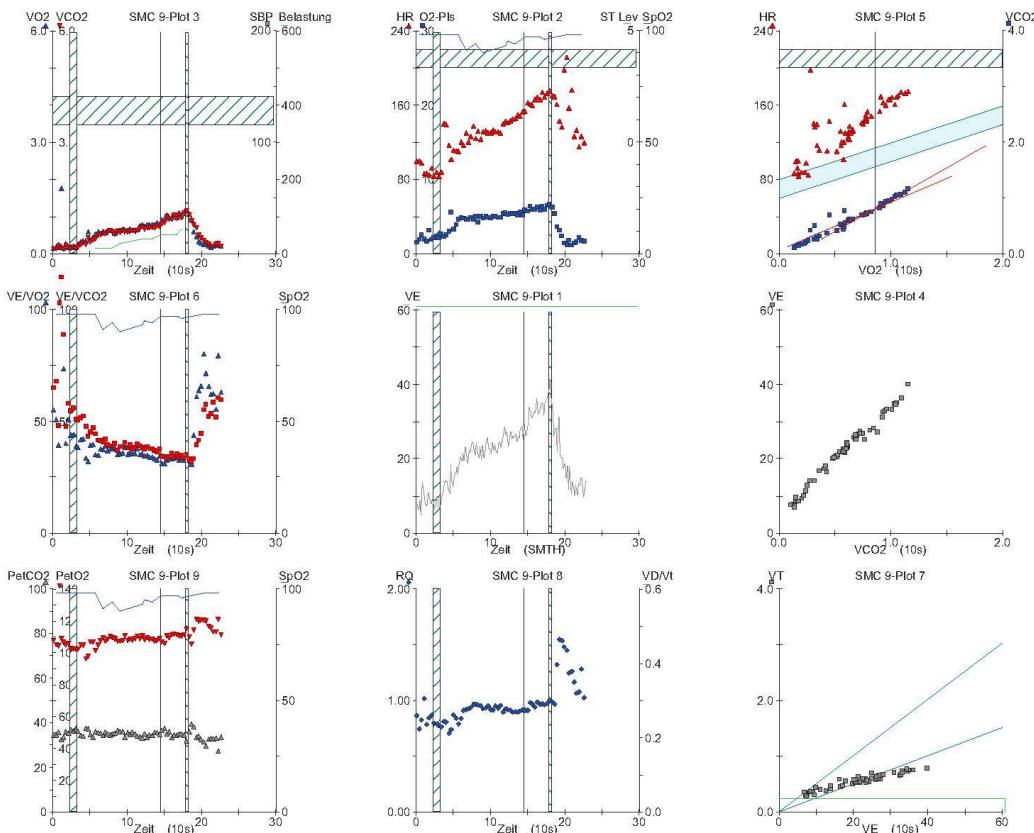
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: U 4



SPIROERGOMETRIE (Graphik)

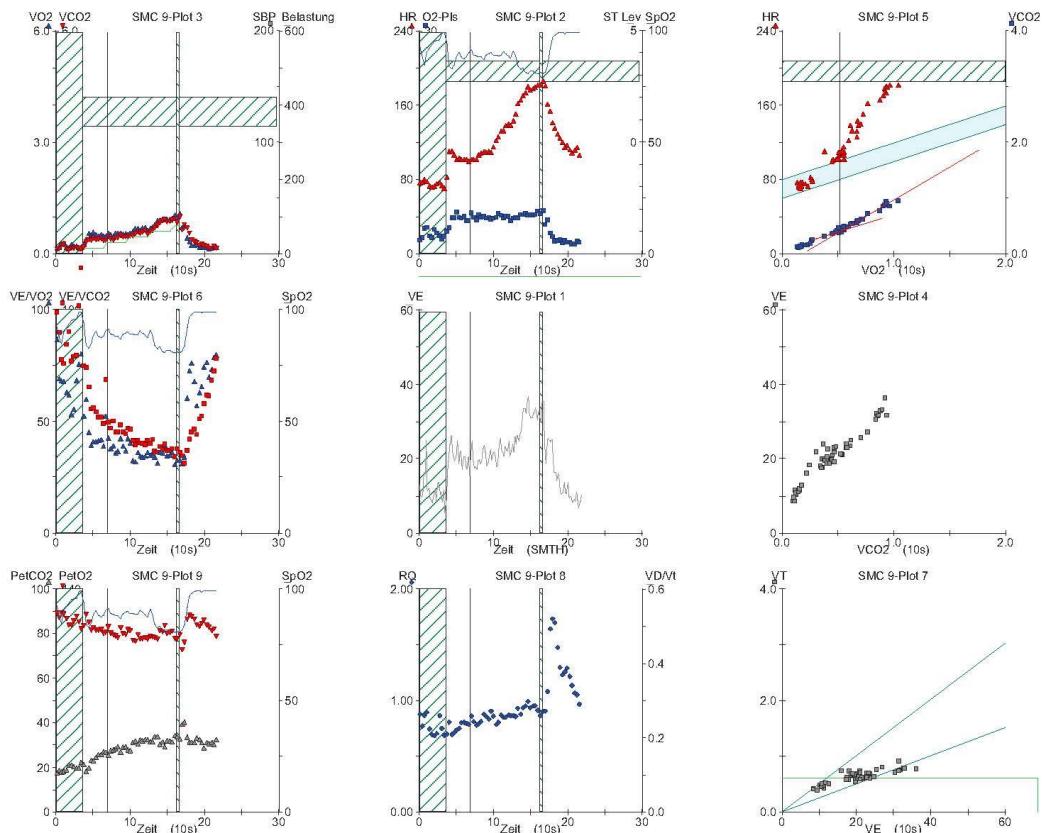
Patient: U 5



SPIROERGOMETRIE (Graphik)

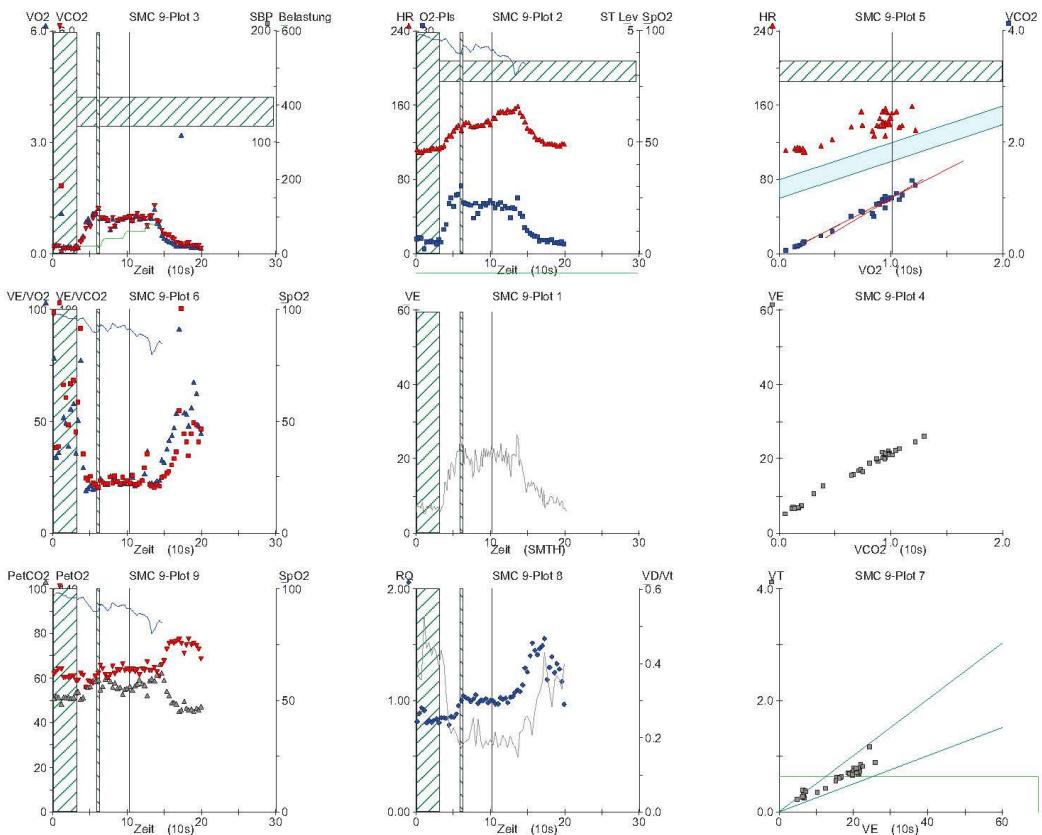


Patient: U 6



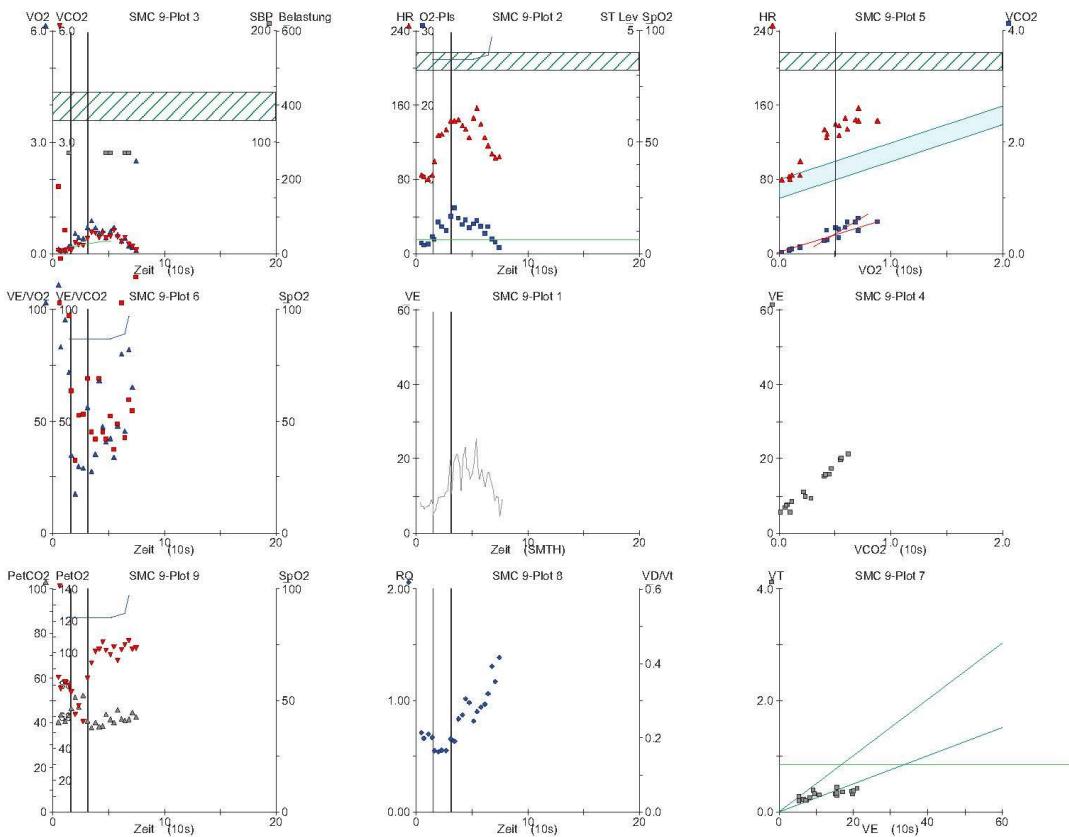
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: U 7



SPIROERGOMETRIE (Graphik)

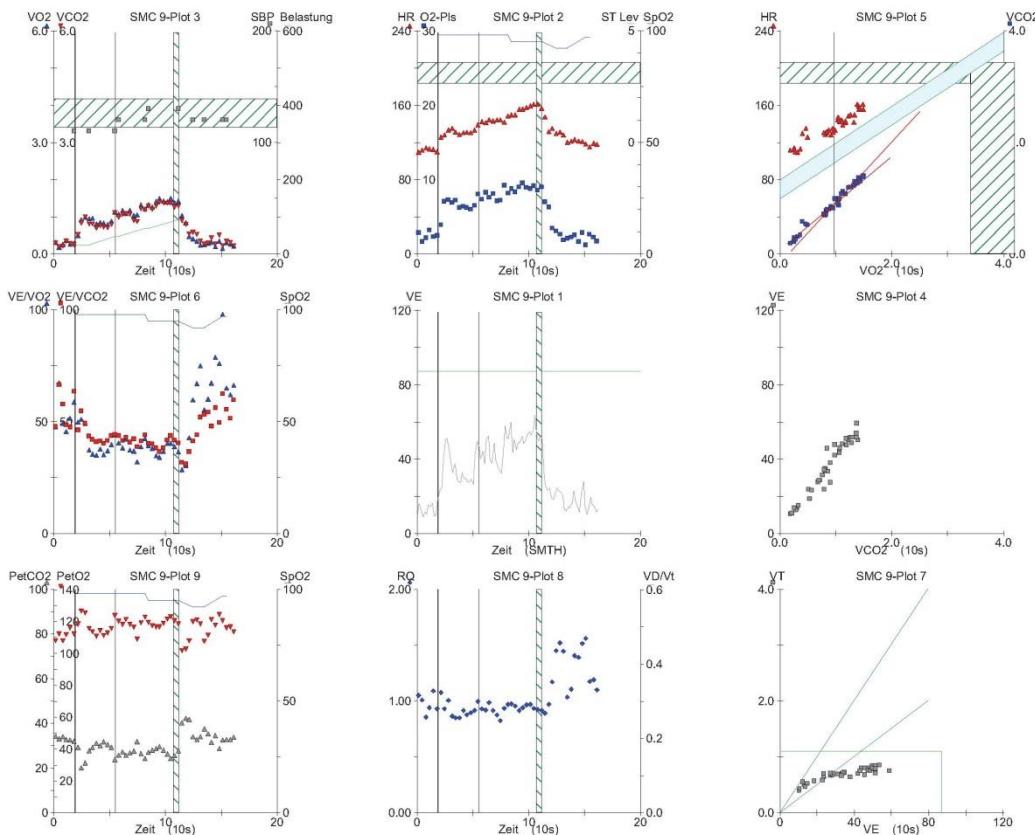
Patient: U 8



SPIROERGOMETRIE (Graphik)

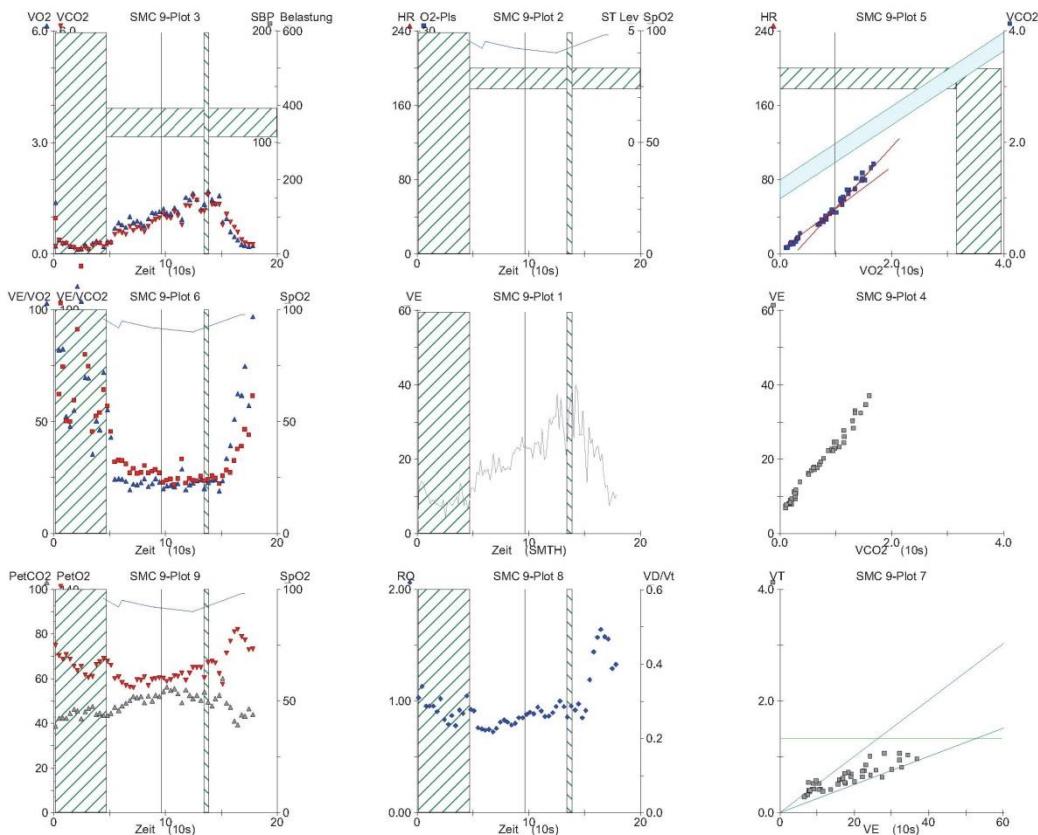


Patient: U 9



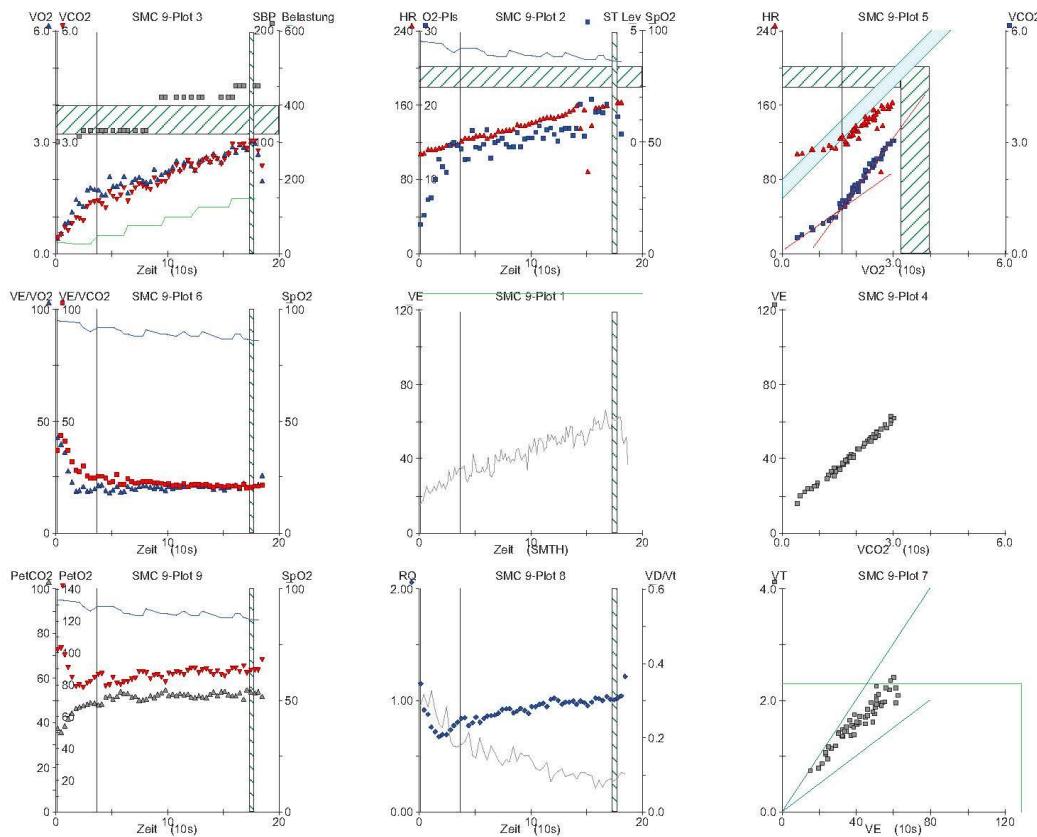
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: U 10



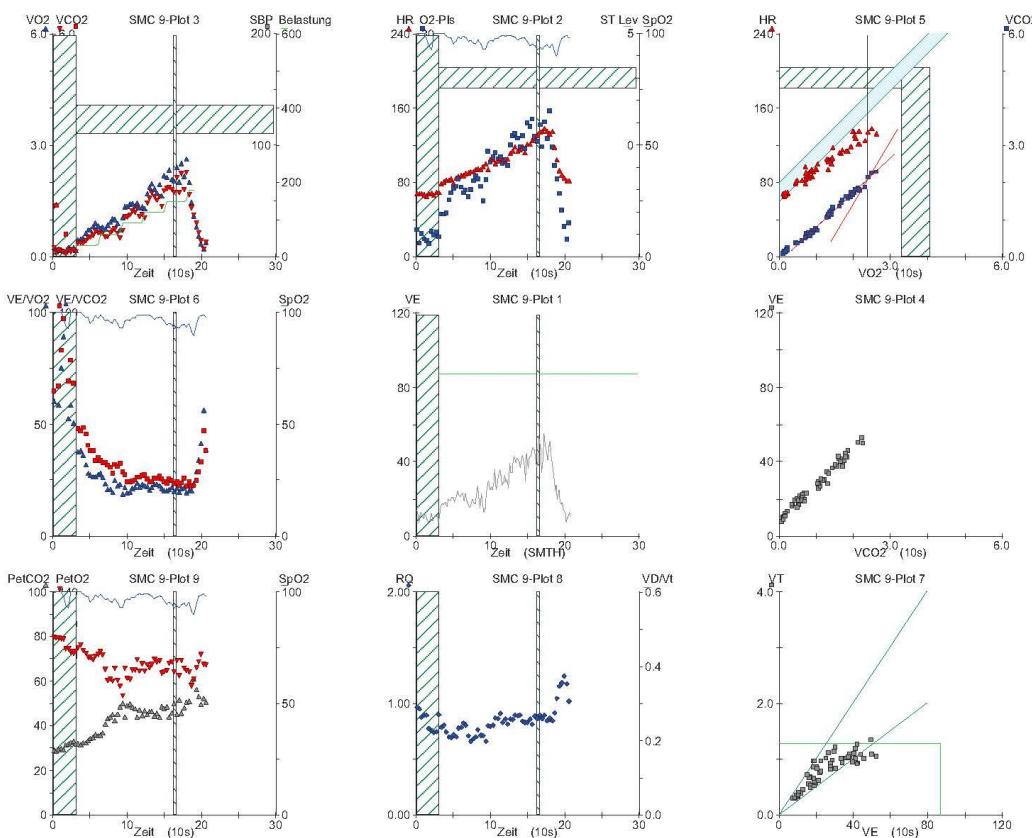
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: U 11



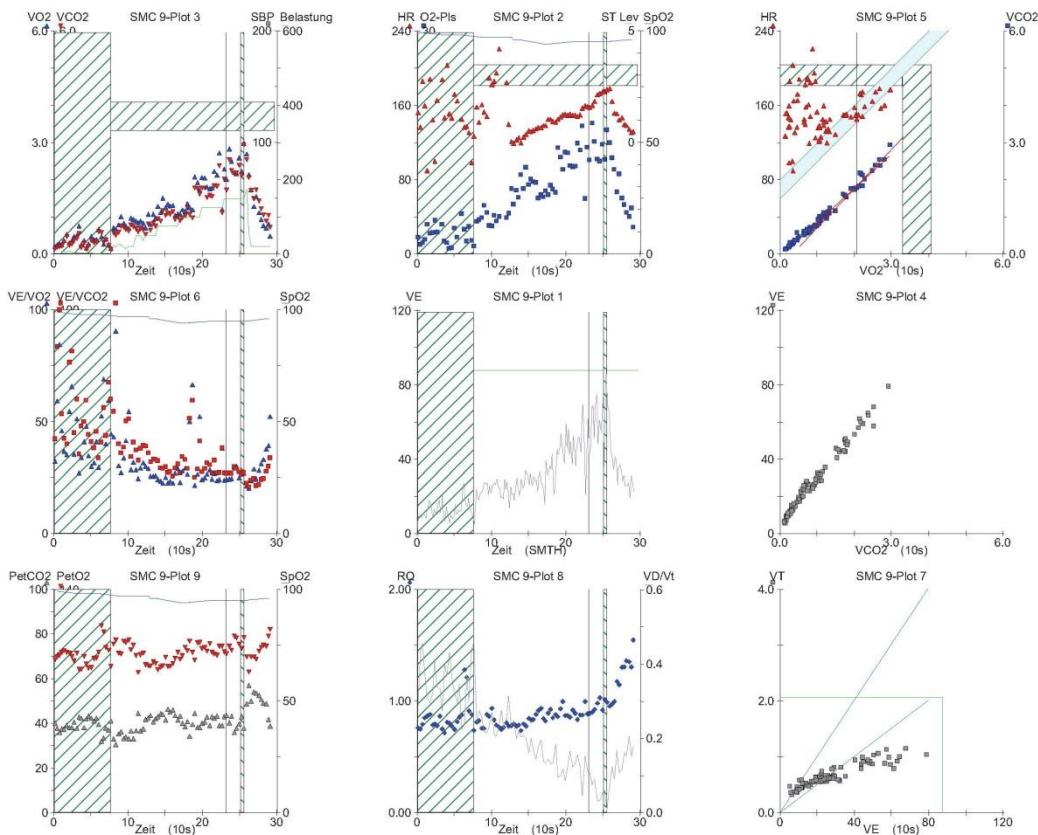
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: U 12



SPIROERGOMETRIE (Graphik)

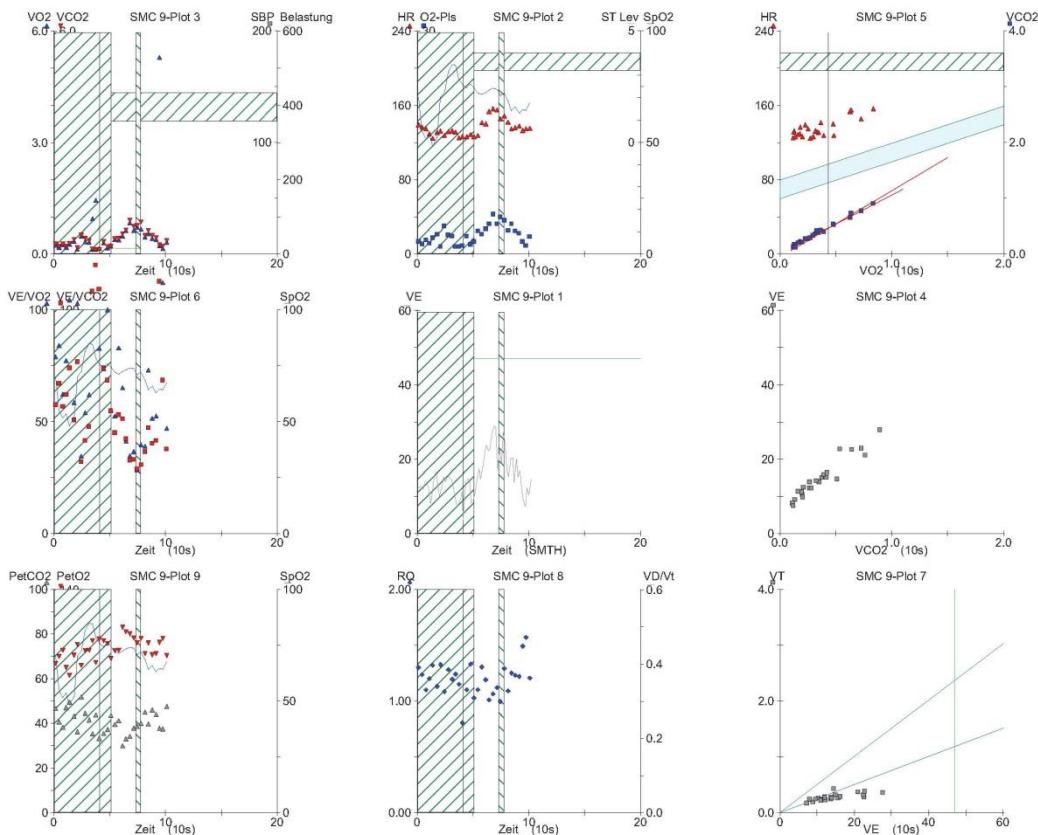
Patient: U 13



SPIROERGOMETRIE (Graphik)

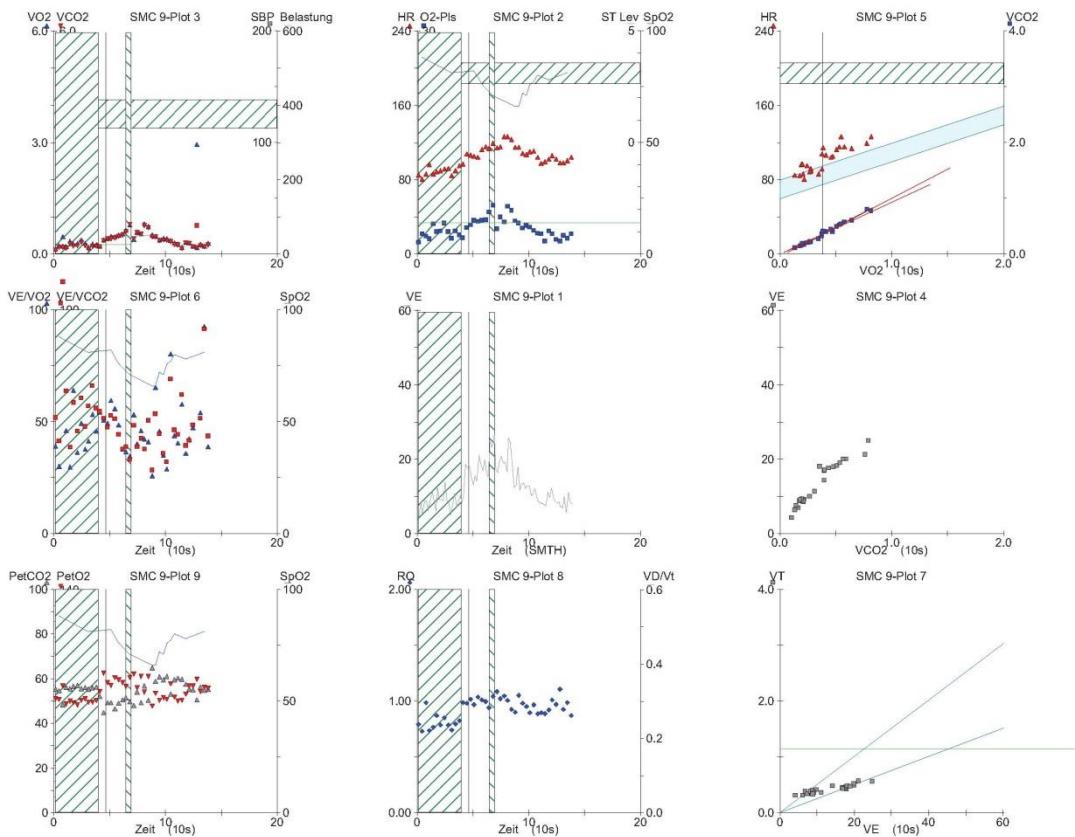


Patient: U 14



SPIROERGOMETRIE (Graphik)

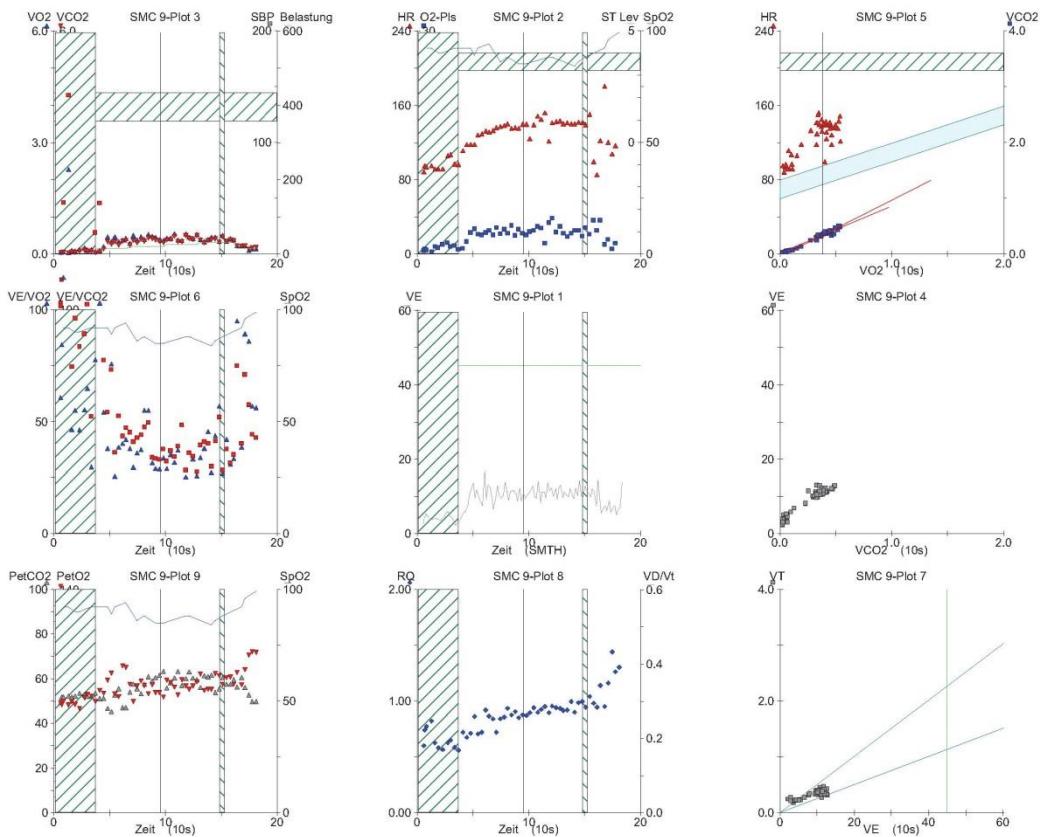
Patient: U 15



SPIROERGOMETRIE (Graphik)

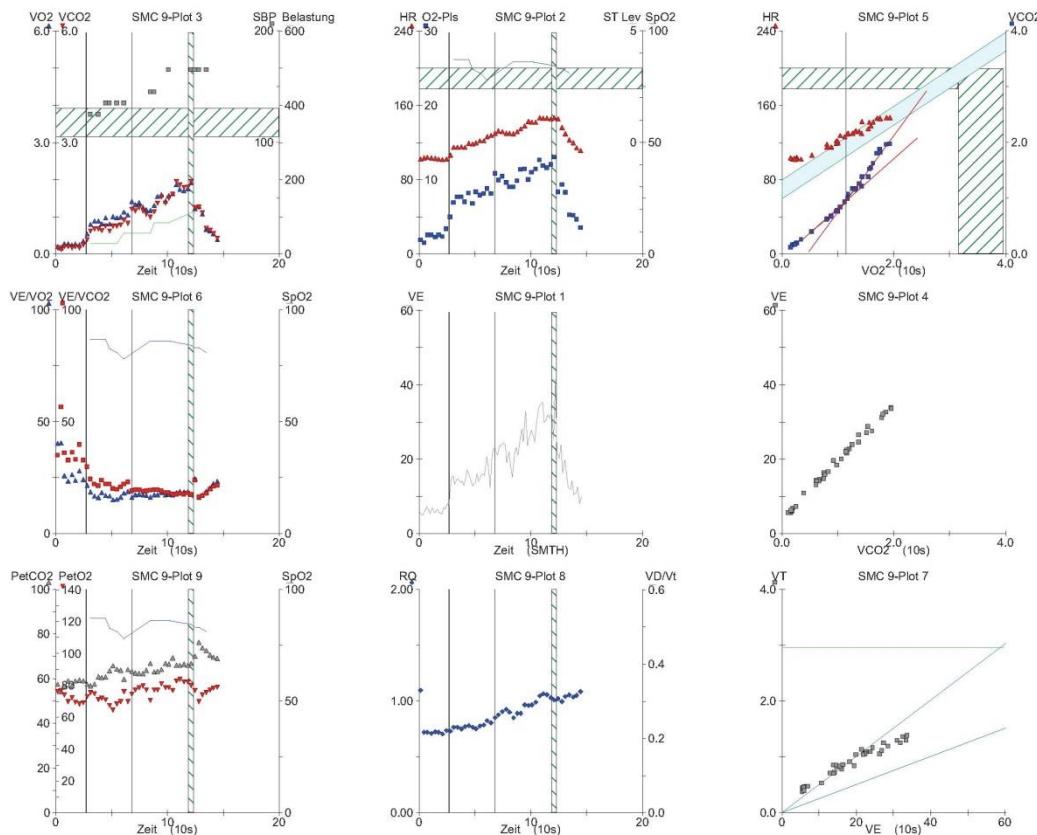


Patient: U 16



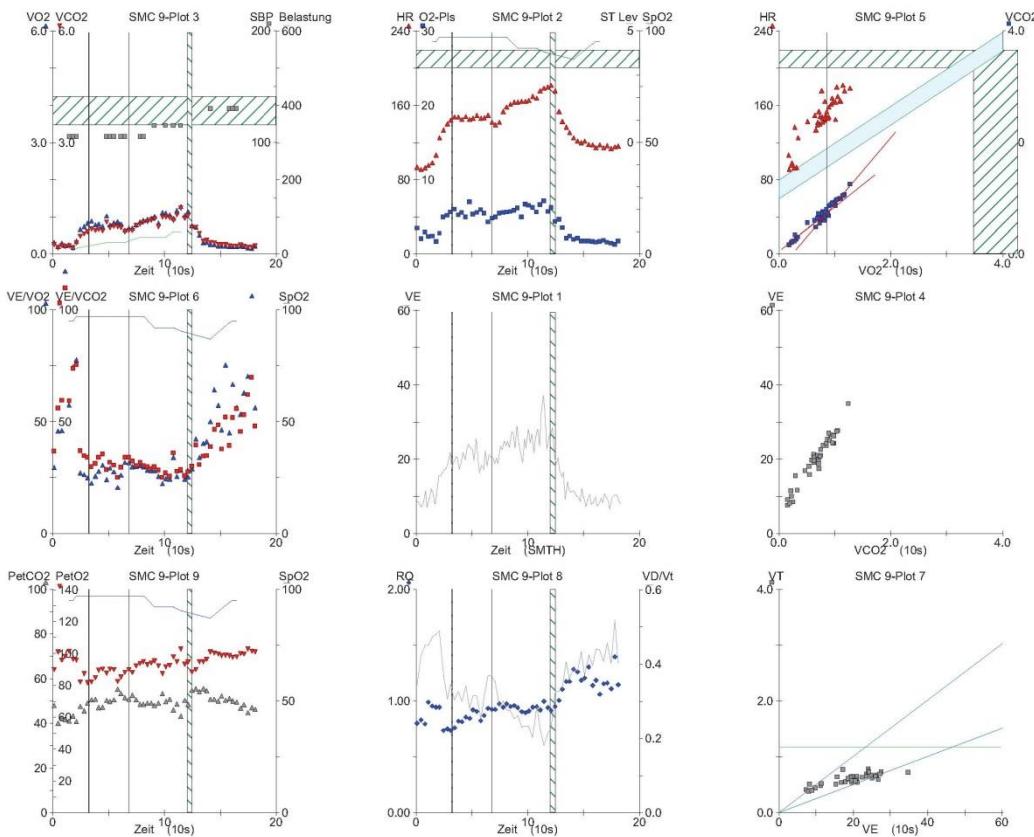
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: U 17



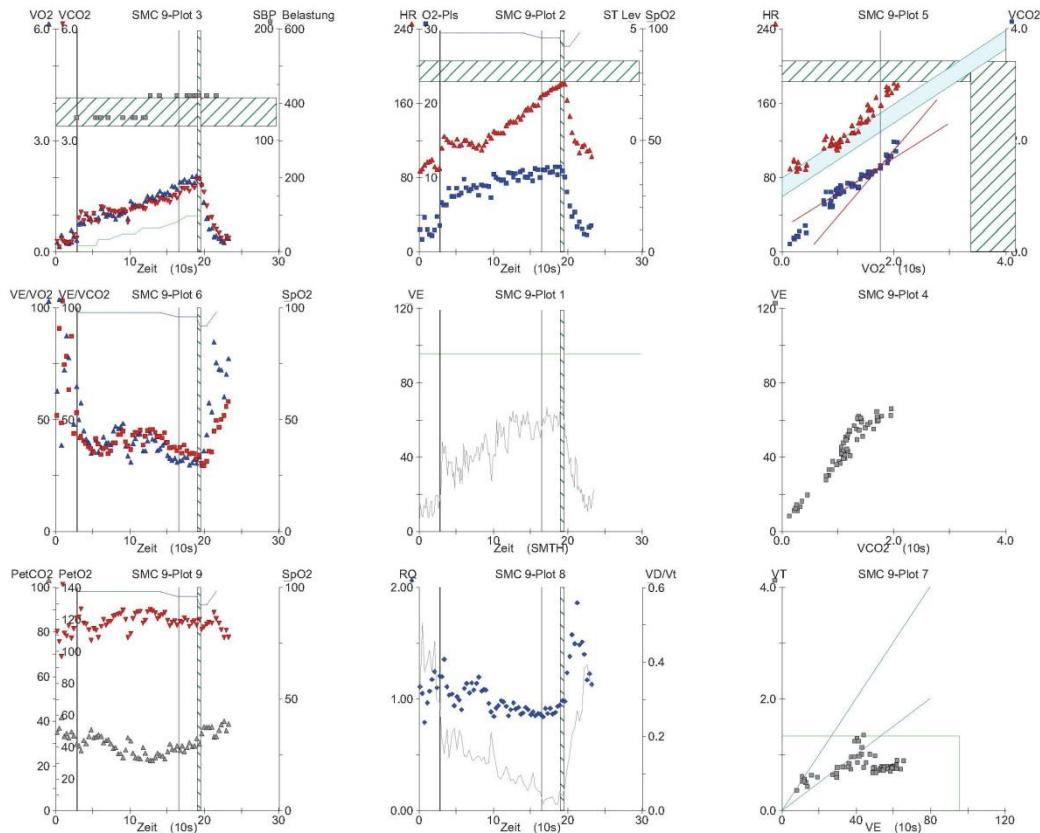
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: U 18



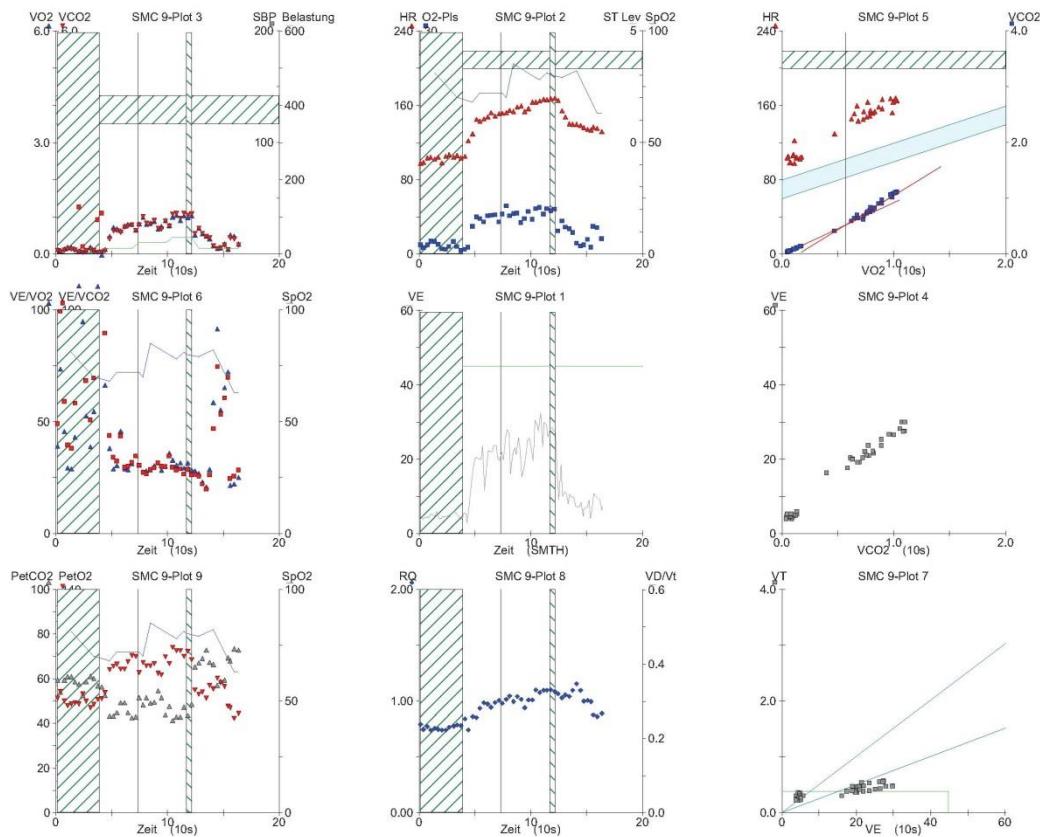
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: U 19



SPIROERGOMETRIE (Graphik)

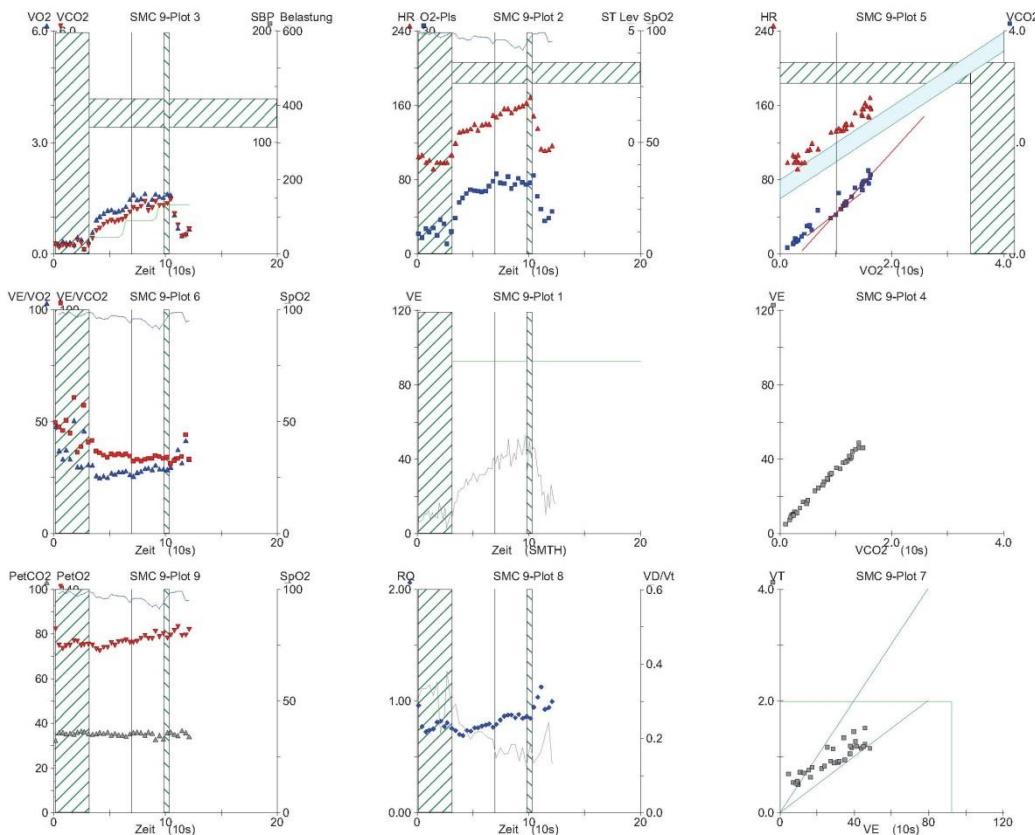
Patient: U 20



SPIROERGOMETRIE (Graphik)



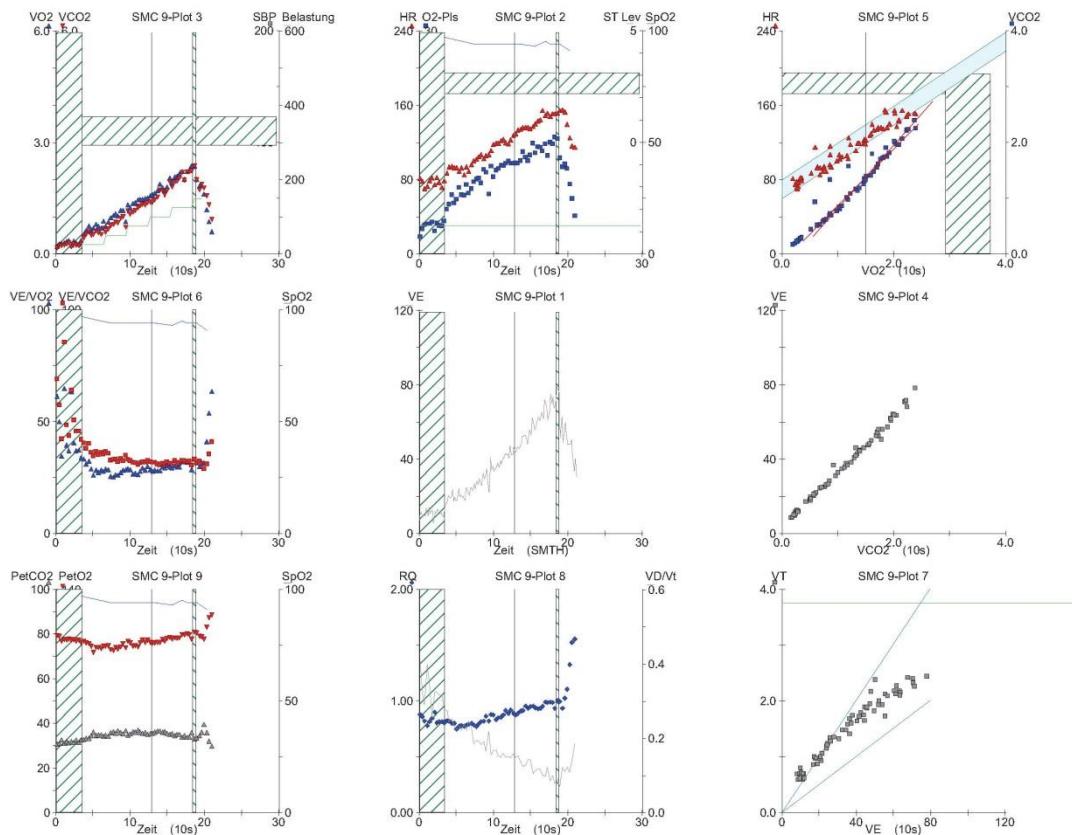
Patient: K 1



SPIROERGOMETRIE (Graphik)

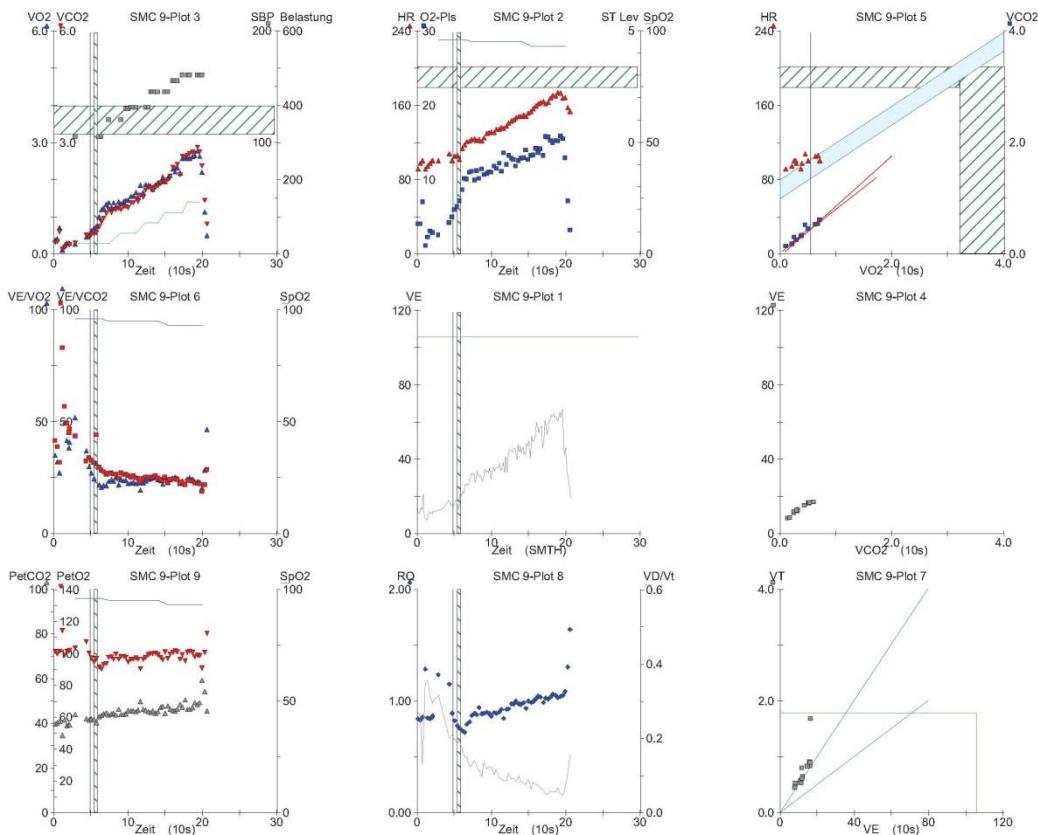


Patient: K 2



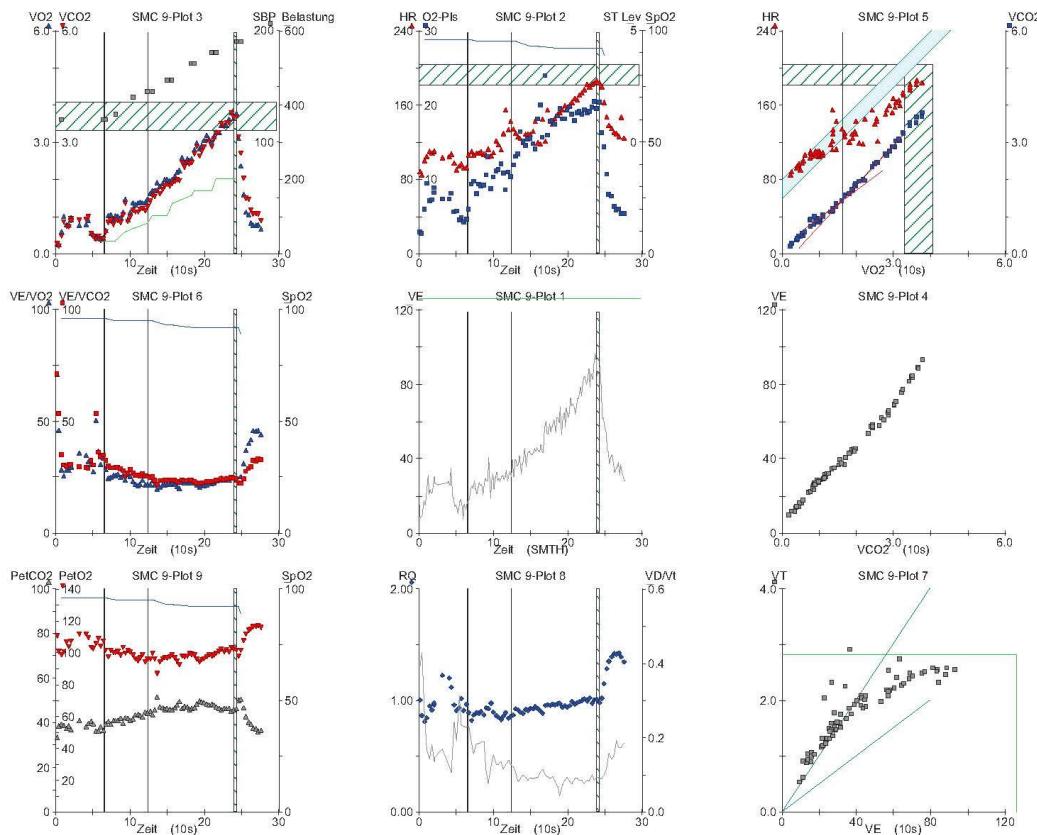
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: K 3



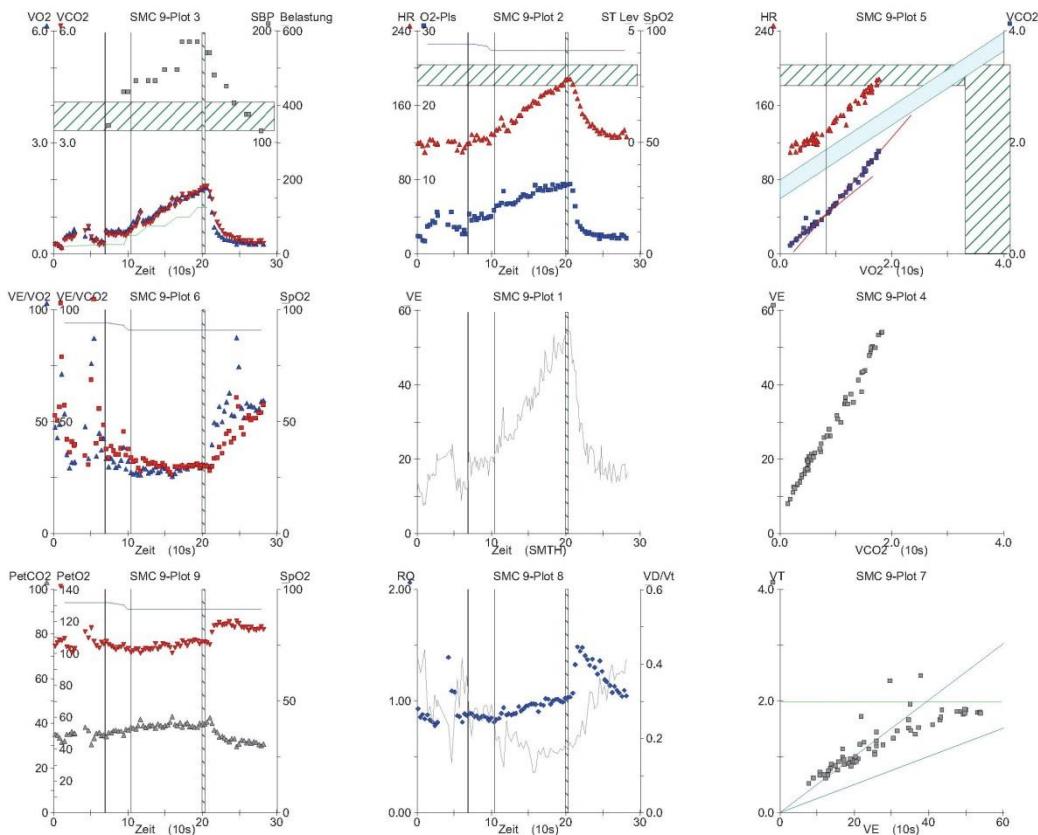
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: K 4



SPIROERGOMETRIE (Graphik)

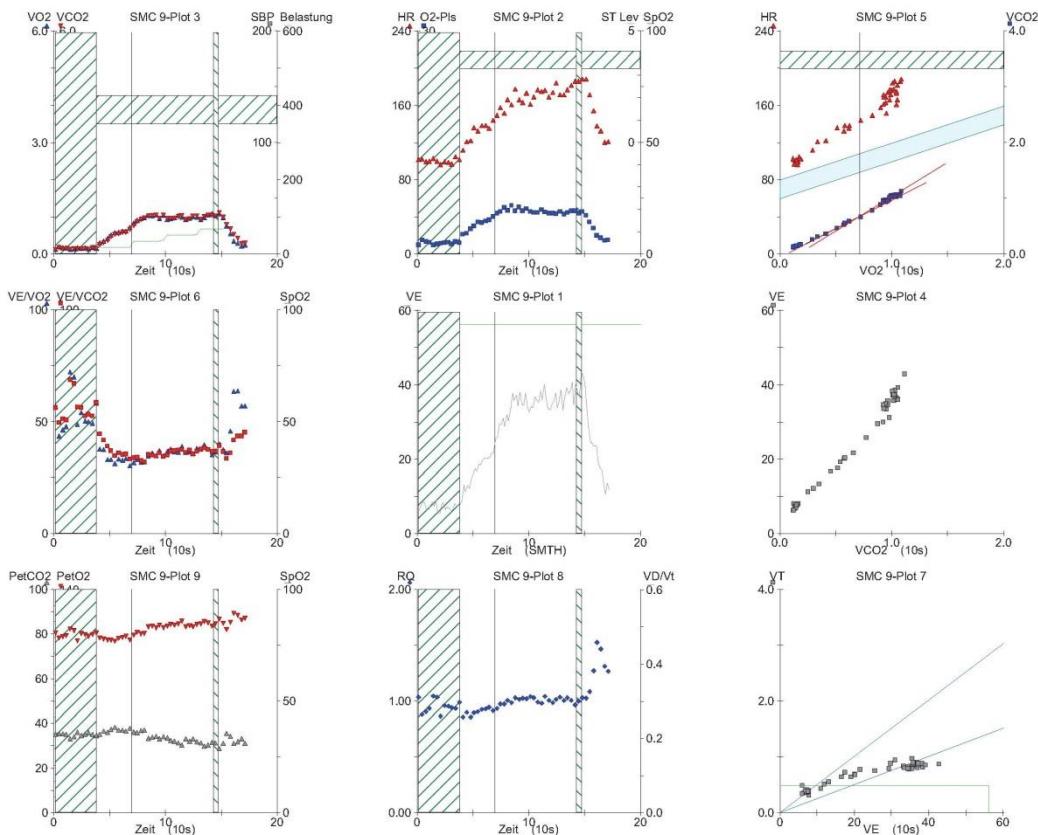
Patient: K 5



SPIROERGOMETRIE (Graphik)

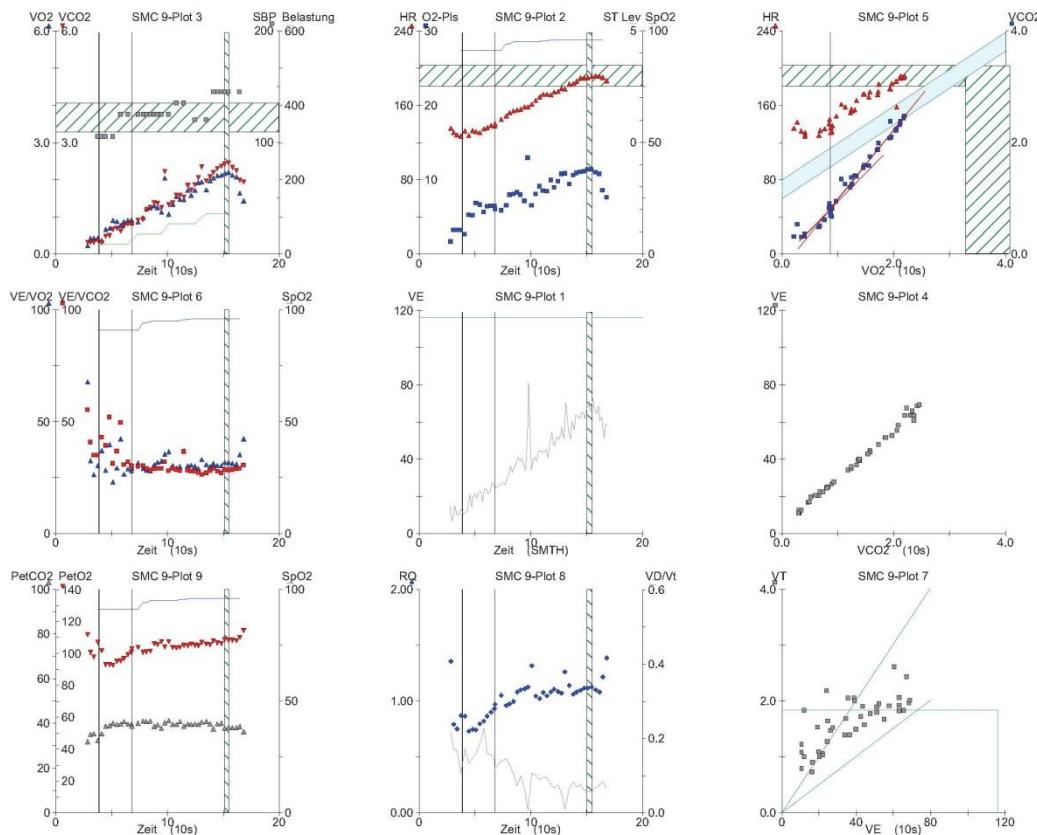


Patient: K 6



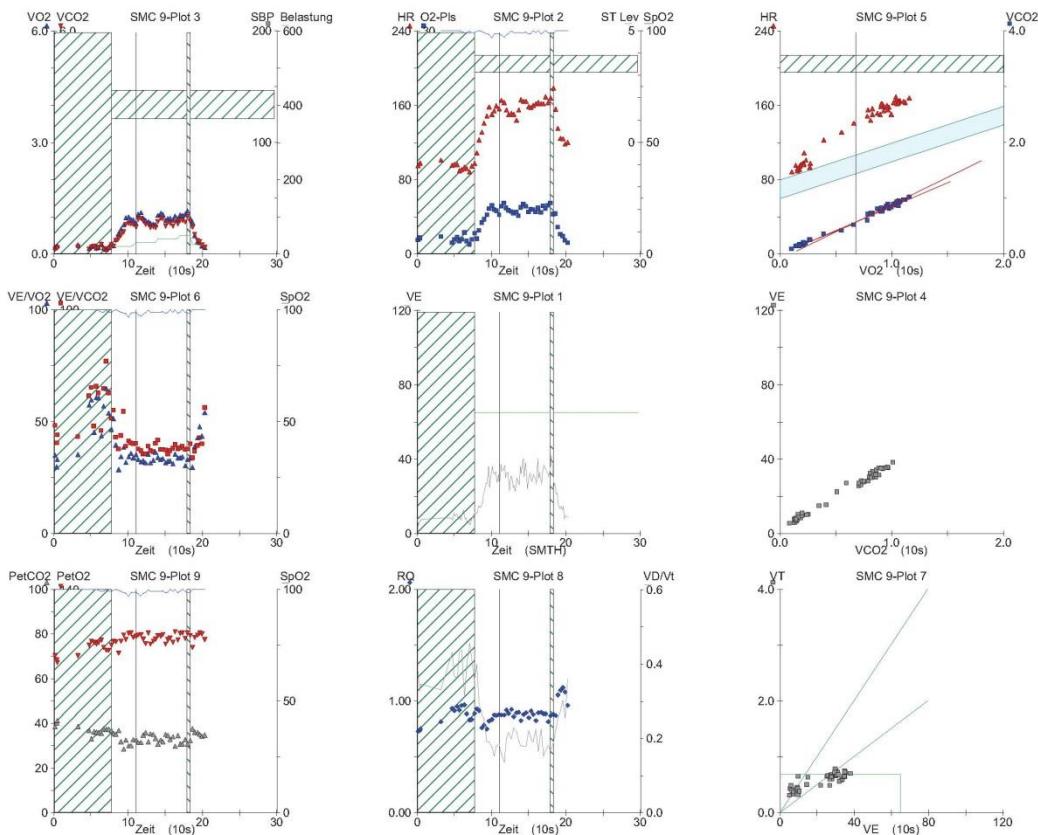
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: K 7



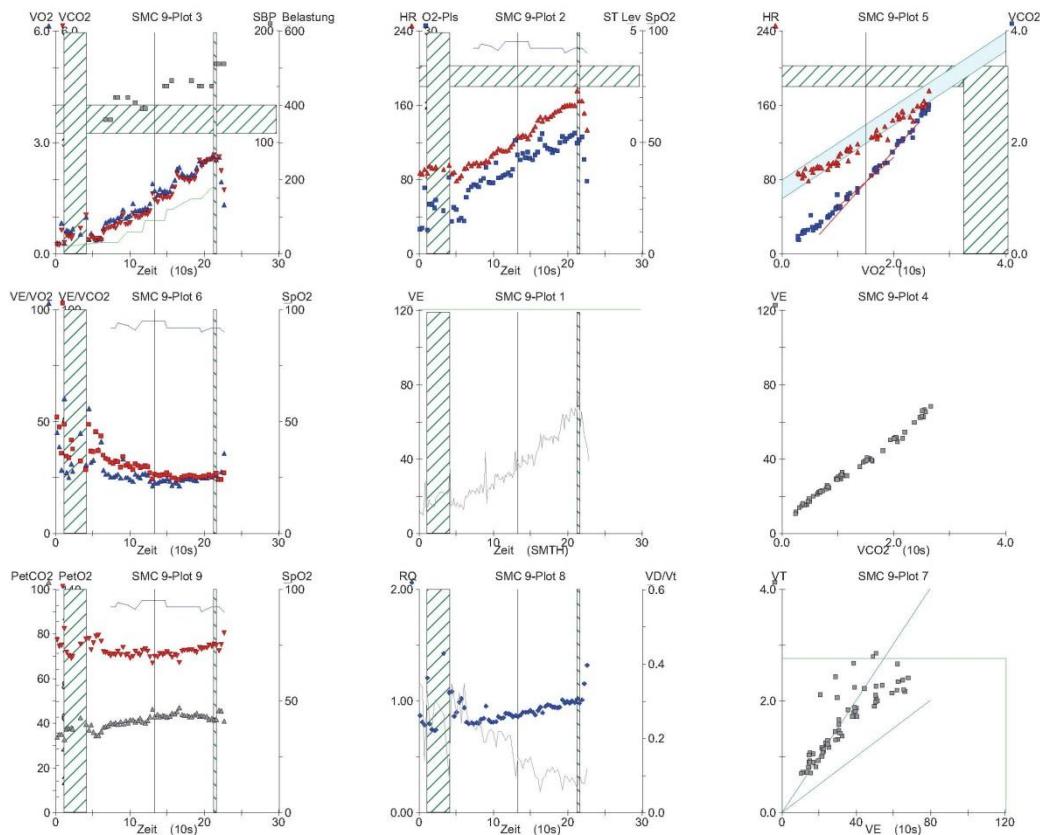
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: K 8



SPIROERGOMETRIE (Graphik)

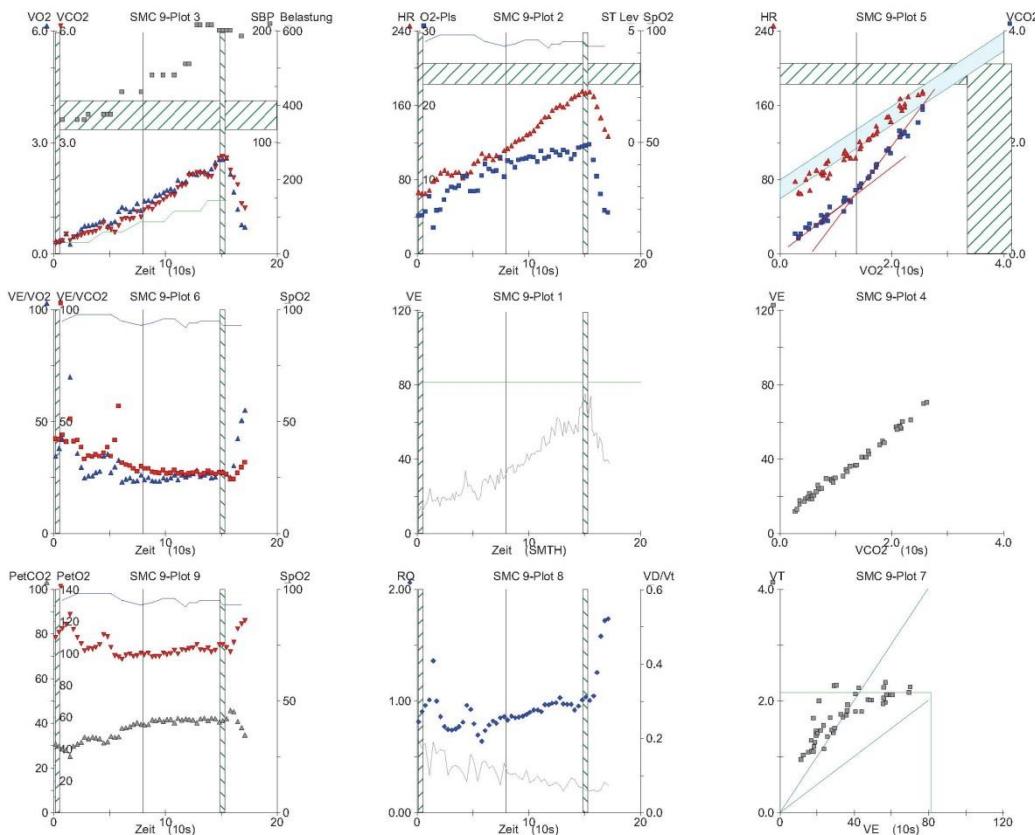
Patient: K 9



SPIROERGOMETRIE (Graphik)

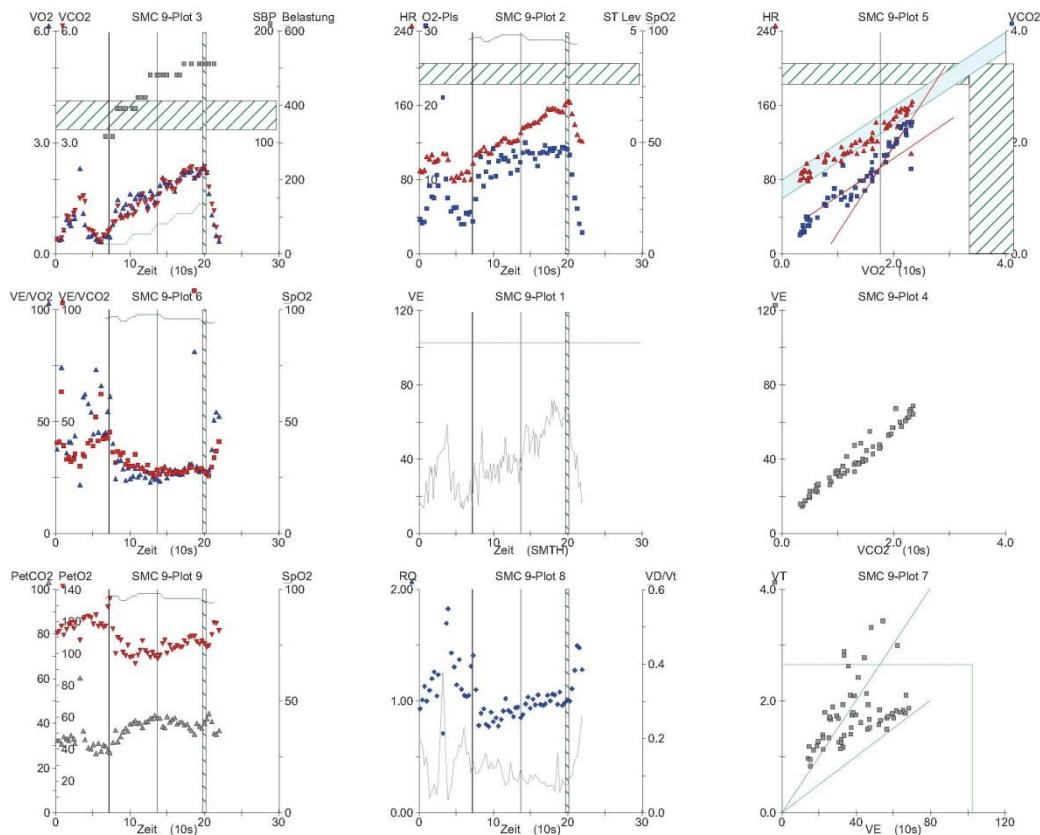


Patient: K 10



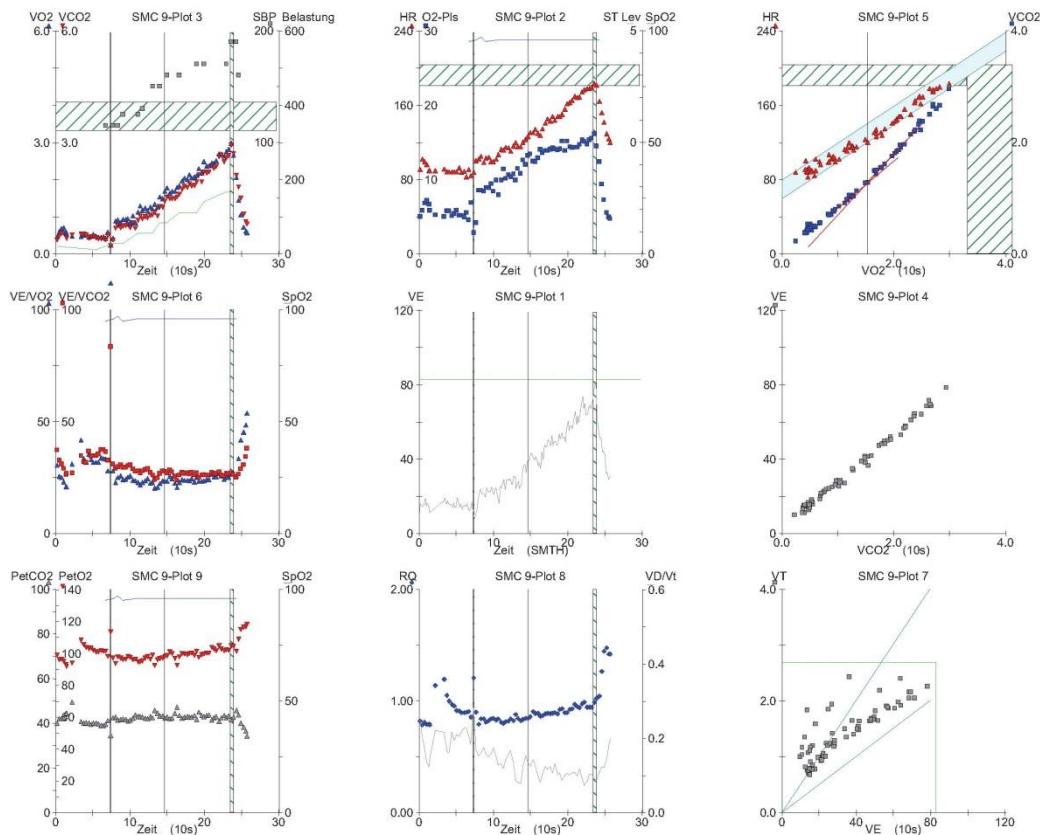
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: K 11



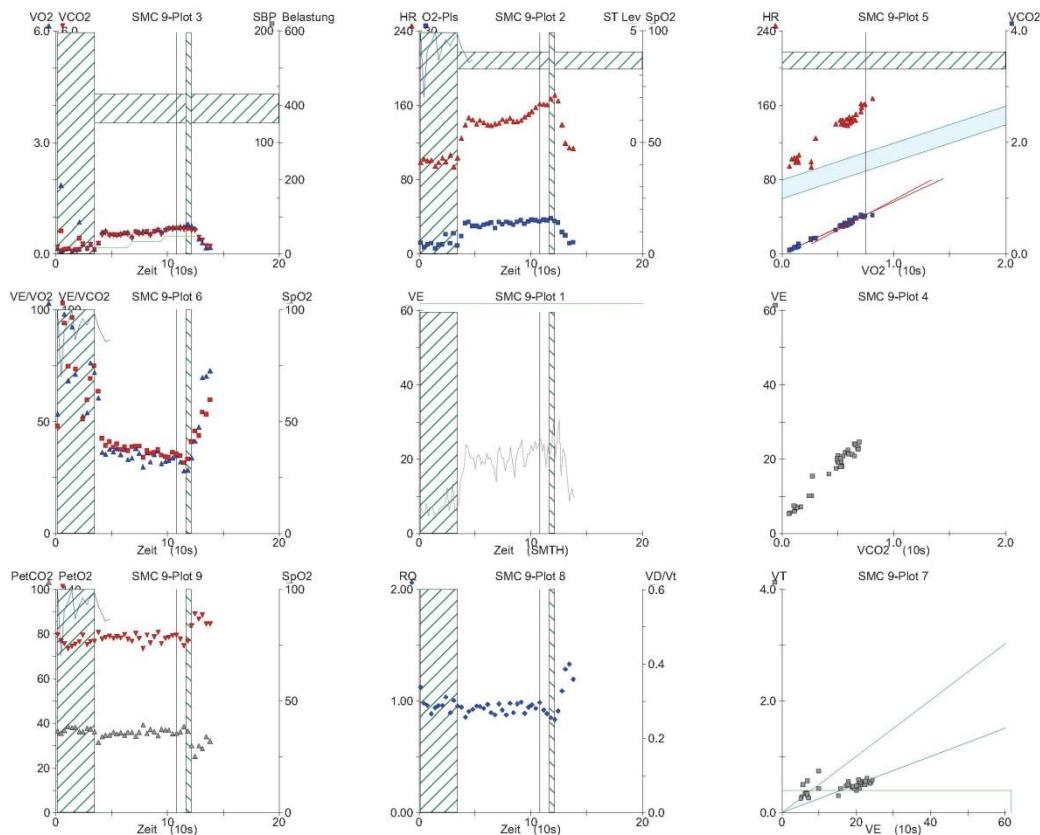
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: K 12



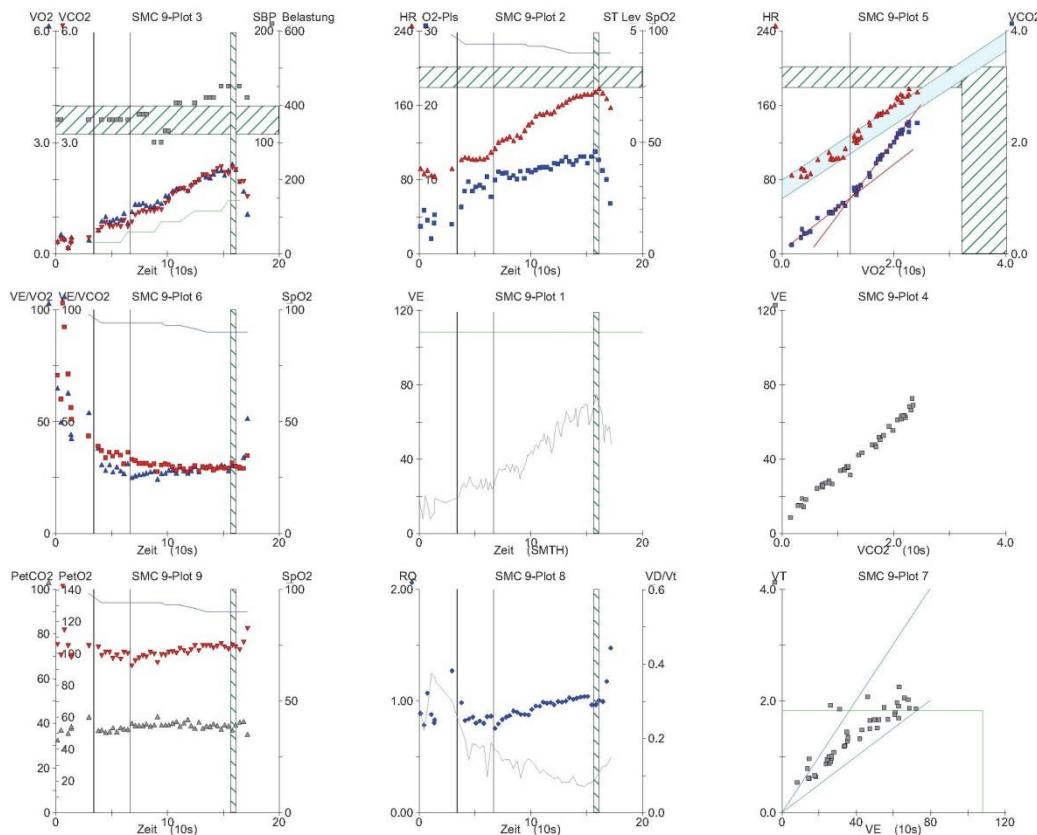
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: K 13



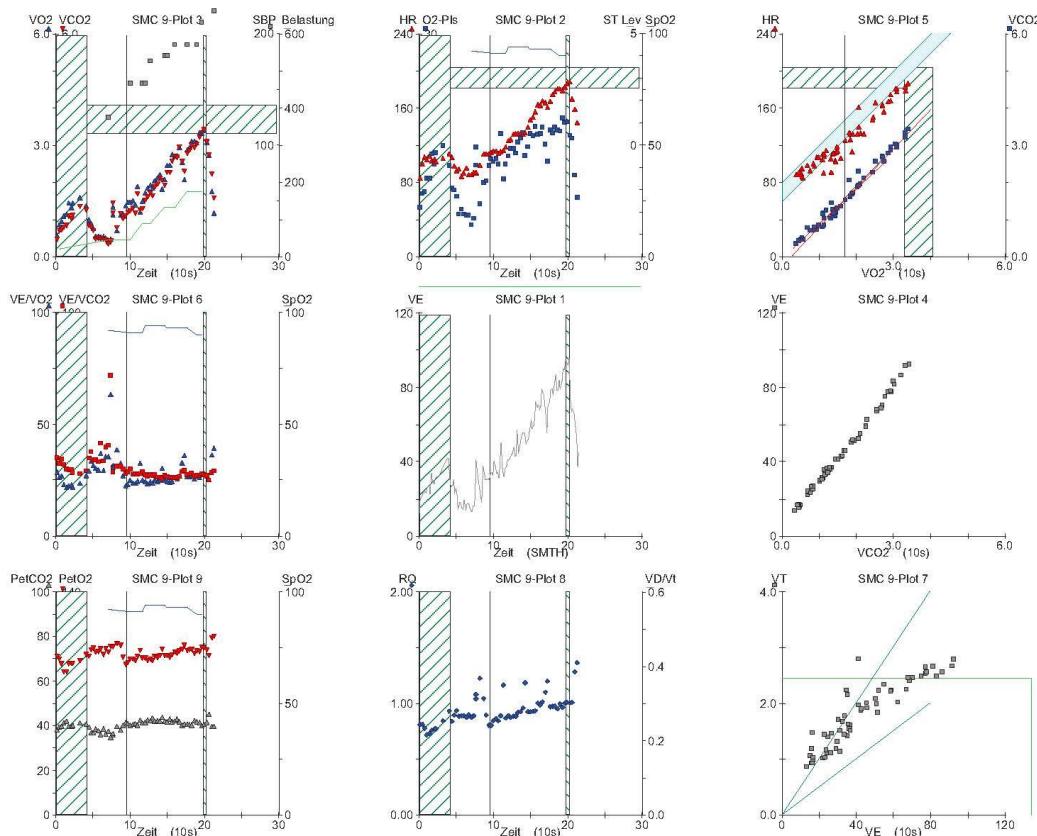
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: K 14



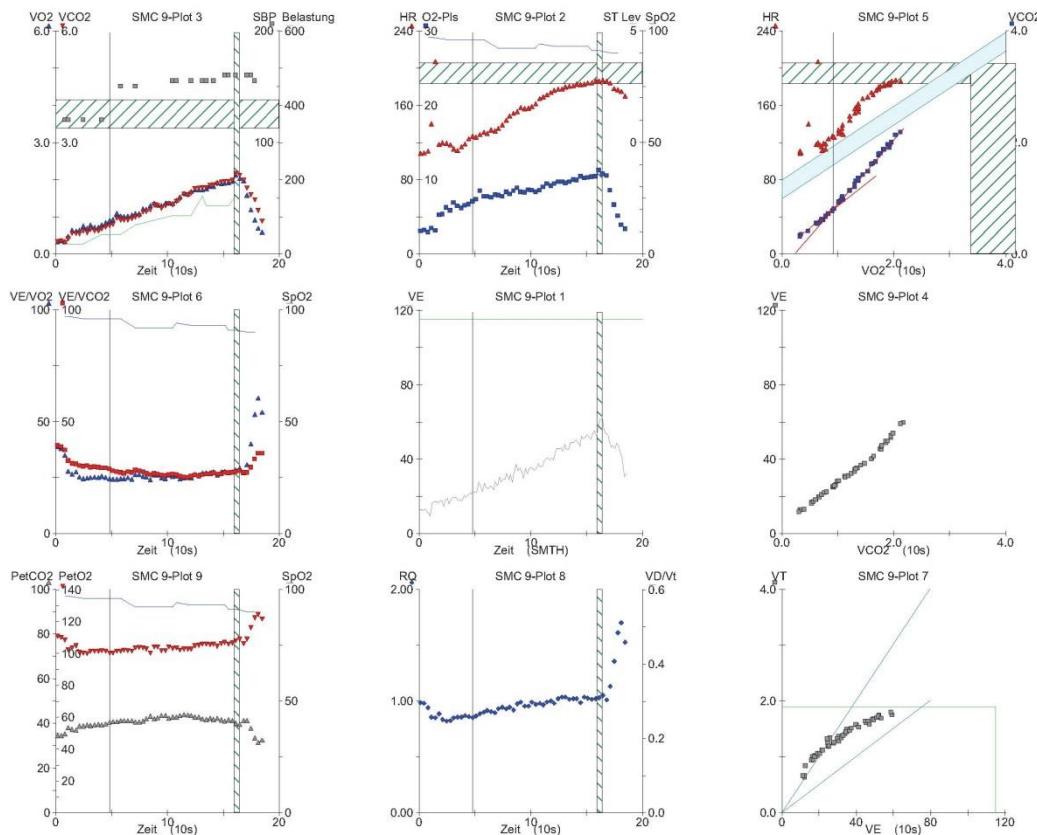
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: K 15



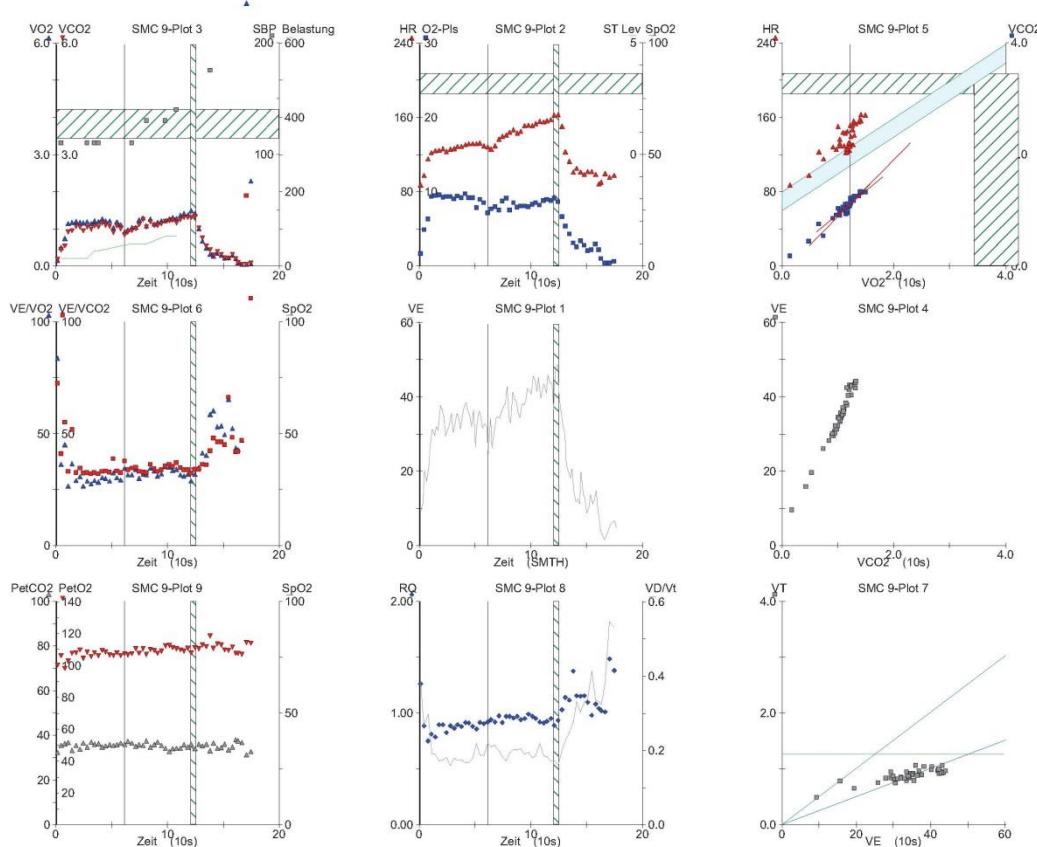
SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: K 16



SPIROERGOMETRIE (Graphik)

Patient: K 17



10 Anhang gesamte Daten

Der folgende Anhang enthält die tabellarische Auflistung aller erhobenen Daten (Somatoforme Daten, atmungsspezifische Parameter, kardiovaskuläre Parameter und leistungsspezifische Parameter) der Patientengruppe (U1-U20) sowie der Kontrollgruppe (K1-K17) mit Mittelwert, Standardabweichung des Mittelwerts und p-Wert (ungepaarter, zweiseitiger T-Test).

Index	Series	Parameter	Value	HR 3 min		HR 6 min		HR 9 min		HR 12 min		HR 15 min		HR 24h		HR 3 Nach		HR 5 Nach		HR 8 Nach		HR 12 Nach		Schlagleistung (Min.)				
				HR 3 min	(Schlagleistung/Min.)	HR 6 min	(Schlagleistung/Min.)	HR 9 min	(Schlagleistung/Min.)	HR 12 min	(Schlagleistung/Min.)	HR 15 min	(Schlagleistung/Min.)	HR 24h	(Schlagleistung/Min.)	HR 3 Nach	(Schlagleistung/Min.)	HR 5 Nach	(Schlagleistung/Min.)	HR 8 Nach	(Schlagleistung/Min.)	HR 12 Nach	(Schlagleistung/Min.)	Schlagleistung (Min.)	(Schlagleistung/Min.)			
U1	290.9	812.1	781.8	948.5	793.9	948.5	793.9	948.5	793.9	948.5	793.9	948.5	793.9	948.5	793.9	948.5	793.9	948.5	793.9	948.5	793.9	948.5	793.9	948.5	793.9			
U2	182.6	655.7	619.8	407.2		5.9	109	9.7	145	13.7	19.4	15.0	14.9	16.5	8.9	9.1	121	124	142	141	132	100	97					
U3	236.4	772.7	842.4	945.5	921.2	706.1		11.8	188	20.5	21.5	24.0	18.7			11.6	10.9	12.3	17.5	16.5	13.6	11.7	9.9	144	151	155	139	
U4	171.1	420.0	528.9	751.1	664.4	502.2	373.3	240.0	251.1	7.4	114	12.3	17.5	16.5	13.6	11.7	7.6	8.4	7.7	106	124	140	144	109	87	81	86	
U5	332.0	385.2	852.5	954.9				12.3	14.8	21.3	23.3	16.2	16.1	16.7			9.9	104	123	132	146	121	120					
U6	476.9	1023.1	1219.2	1238.5	842.3	792.3	465.4	430.8	365.4	22.7	31.0	27.1	26.4	26.3	22.6	19.4	16.8	15.4	105	152	162	183	176	140	125	116	112	
U7	192.7	553.7	514.6	465.9	456.1	302.4	304.9	253.7	229.3	7.7	198	16.6	15.5	16.2	12.1	11.5	9.6	9.9	11.5	139	142	154	152	135	125	121	119	
U8	287.0	617.3	935.2					9.6	8.4	11.9	15.6	16.9	11.7	11.4			84	127	159	165	127	96	98					
U9	304.7	748.8	1034.9	1172.1	1034.9	460.5	351.2	425.6	290.7	11.3	14.4	18.2	18.9	18.2	12.9	10.8	12.3	10.2	111	135	144	158	157	134	126	123		
U10	266.1	347.4	429.8	557.9	393.0	340.4	175.4	207.0	11.1	12.9	15.4	13.9	14.2	13.8	8.9	6.9												
U11	304.6	516.9	544.6	632.3	833.8	683.1				12.7	21.5	21.8	24.3	28.2	21.5													
U12	178.9	371.9	357.9	538.6	842.1	421.1	200.0	186.0	64	12.0	13.8	16.8	21.4	13.0	7.7	7.4	6.8	84	95	106	135	101	84	79				
U13	325.9	439.7	384.5	500.0					10.5	10.5	10.4	11.9	18.7	13.5	11.9	11.5												
U14	363.3	773.3						7.4	13.6			0.0																
U15	138.7	172.3	443.3						10.5	10.5	10.4	11.9	18.7	13.5	11.9	11.5												
U16	140.9	159.1	513.6	454.5					10.1	9.9	14.3	15.7	18.8	16.3	15.1	18.3												
U17	142.9	350.0	476.8	573.2	358.9	216.1	175.0		10.2	15.2	21.7	22.9	20.0	13.8	10.6			103	123	131	146	139	121	112				
U18	307.1	696.4	717.9	853.6	485.7	389.3	307.1	296.4	300.0	15.4	21.8	20.5	23.7	21.7	18.4	17.1	15.3	12.9	93	147	147	165	143	125	117			
U19	363.6	975.8	1360.6	1542.4	1312.1	1012.1	593.9	487.9	15.2	21.2	29.6	23.0	27.4	27.4	16.1	16.2	98	118	114	131	160	120	115	109				
U20	178.2	800.0	770.9	1000.0	672.7				9.4	10.0	15.1	16.9	19.7	19.8	8.2	12.0	13.5	105	150	157	163	158	140	137	136	132		
K1	108.5	349.2	475.7						7.2	100	13.6	15.6	8.1	9.0			99	138	156	138	113	111						
K2	158.5	306.2	440.0	624.6	841.5	723.1	363.1		9.3	153	20.0	26.0	29.3	30.4	15.8			78	92	106	122	155	118	109				
K3	209.1	547.3	645.5	827.3					9.5	22.8	25.8	31.8						101	124	136	149							
K4	182.4	370.6	472.1	644.1	1127.9	611.8	498.5		10.1	18.5	22.5	29.3	36.7	24.8	19.8	19.5	92	109	137	135	182	141	129	134				
K5	218.0	424.0	390.0	536.0	768.0	476.0	460.0	322.0	346.0	12.8	23.6	18.6	29.8	30.1	21.8	17.9	16.1	14.7	117	121	124	141	170	150	140	129		
K6	218.2	630.3	1081.8	1093.9	1027.3	615.2	372.7		10.4	21.0	25.8	26.0	29.1	21.7	18.7			101	140	168	178	185	138	121				
K7	324.5	481.1	900.0	975.5	1213.2	864.2				25.0	21.9	40.9	32.5	34.6	38.7				129	138	158	177	192	184				
K8	377.3	1209.1	1363.6	1345.5	1118.2	636.4	436.4			19.9	24.2	31.0	31.3	30.0	23.8	16.9			92	150	153	160	164	125	120			
K9	238.3	250.0	401.7	645.0	1001.7	630.0			15.9	14.7	19.1	23.6	43.4	25.9			89	82	98	112	163	123						
K10	229.3	344.8	496.6	658.6	1053.4	729.3				17.6	24.6	24.8	31.4	38.5	34.2			66	87	104	126	171	138					
K11	374.1	588.9	677.8	909.3	894.4	537.0				31.2	21.8	27.1	29.3	35.1	20.5			85	110	122	141	156	125					
K12	230.8	350.8	407.7	638.5	1007.7	610.8	452.3			14.4	18.5	24.0	27.8	32.8	23.7	15.1			98	103	117	132	179	139	121			
K13	244.6	597.5	625.4	687.3	715.2	312.7				11.6	13.6	15.6	17.2	18.7	11.0			104	142	145	164	147	114					
K14	326.3	449.1	614.0	871.9	954.4	838.6				10.9	16.0	21.9	29.1	29.0	21.0			84	103	126	152	169	157					
K15	233.0	383.0	185.2	358.0	787.5	468.2				11.1	12.8	11.6	15.6	28.6	20.3			98	104	92	112	177	137					
K16	234.6	355.8	484.6	640.4	925.0	728.8				12.3	19.8	23.1	26.7	32.1	24.4			110	114	132	158	183	175					
K17	394.7	876.3	789.5	1026.3	952.6	471.1	405.3	331.6	55.3	15.2	21.9	21.3	26.3	17.3	19.6	14.9	14.7	101	129	130	150	155	106	100	99	98		
Standarddauw. U.	89.5	248.9	79.5	299.8	284.6	224.0	129.3	108.5	62.2	3.8	5.5	5.3	4.1	6.2	3.9	3.5	3.8	2.8	16.5	24.0	17.5	18.1	15.3	106	100	98	98	
Mitteltiefwelt U.	258.8	563.1	688.4	827.3	733.9	531.2	316.3	302.8	267.1	10.7	15.2	17.5	19.3	18.1	15.6	12.6	11.6	11.0	100.6	128.7	134.7	147.2	148.1	124.5	114.0	110.8		
Anzahl U.	20	20	18	17	15	10	9	6	20	18	17	20	19	16	13	7	19	17	110	114	132	158	183	175	126	6		
Standarddauw. K.	77.4	231.4	278.7	245.9	183.2	176.1	96.1	58.9	145.4	6.0	4.3	6.6	4.7	6.8	7.3	3.3	2.0	0.0	14.2	20.0	21.4	19.9	14.5	21.1	11.6	15.5	15.0	
Mitteltiefwelt K.	253.1	500.8	614.8	770.8	926.5	589.0	394.3	368.3	200.6	14.4	18.9	22.7	27.1	30.4	23.0	16.6	16.8	14.7	96.7	116.8	129.6	144.3	167.9	134.7	120.7	113.0		
Anzahl K.	17	17	17	16	16	8	3	2	17	17	16	16	16	16	8	3	2	17	17	17	17	17	17	16	8	3	2	

	SPO ₂ 0 (%)	SPO ₂ 3 (%)	SPO ₂ 6 (%)	SPO ₂ 9 (%)	SBP 0 nach (%)	SBP 3 nach (%)	SBP 6 nach (%)	SBP 9 nach (%)	SBP 3 min (mmHg)	SBP 6 min (mmHg)	SBP 9 min (mmHg)	RQ 0 min	RQ 3 min	RQ 6 min	RQ 9 min	RQ 2 nach	RQ 3 nach	RQ 4 nach	VCO ₂ 0	VCO ₂ 3	VCO ₂ 6	VCO ₂ 9	VCO ₂ 1 nach					
U1	100	91	94	87	87	92	98	97	100	110	120	0.73	0.82	0.71	0.79	0.80	0.86	1.30	1.06	57.83	43.23	38.51	34.51	31.57				
U2	94	89	91	86	86	91	86	86	90	90	90	0.96	0.73	0.80	0.91	0.80	0.91	1.07	1.41	40.63	27.01	26.15	26.60	18.82				
U3	94	94	89	89	89	91	90	98	120	130	140	0.86	0.91	0.93	0.92	0.98	0.89	0.93	1.72	1.27	1.28	1.04	58.49					
U4	97	95	91	96	98	99	100	98	90	100	110	0.60	0.64	0.70	0.82	0.98	1.34	1.45	1.02	0.99	57.89	36.35	30.83	28.36	18.30			
U5	98	98	91	90	98	98	98	98	100	100	115	0.84	0.79	0.89	0.93	0.98	0.89	0.93	1.04	1.27	1.28	1.04	50.94	49.47	40.63	38.90		
U6	89	89	84	81	82	97	99	99	115	115	115	1.03	0.91	0.98	0.90	1.01	1.10	1.28	1.42	1.51	1.32	38.16	21.42	22.45	21.27	16.97		
U7	96	92	88	85	85	85	85	85	130	140	120	0.82	1.02	0.99	1.01	1.10	1.28	1.42	1.51	1.32	38.16	21.42	22.45	21.27	16.97			
U8	96	97	91	93	96	96	99	99	90	90	94	0.77	1.04	1.25	1.08	1.15	1.65	1.04	1.25	1.31	1.42	1.43	46.79	38.98	42.91	37.00		
U9	98	98	97	95	95	92	92	92	97	110	115	125	1.30	0.99	0.85	0.92	0.94	0.90	1.25	1.31	1.42	1.43	46.79	38.98	42.91	37.00	33.23	
U10	96	95	90	90	90	92	96	98	100	110	120	1.20	0.77	0.79	0.87	0.91	0.87	1.40	1.56	1.30	32.07	26.76	23.54	23.75	14.90			
U11	95	91	89	89	86	86	86	86	100	110	140	1.50	0.73	0.77	0.87	0.88	1.07	1.39	1.45	1.52	25.00	21.53	22.03	18.18	18.74			
U12	98	97	96	98	94	91	99	98	100	110	120	1.60	0.74	0.73	0.72	0.87	0.86	1.06	1.25	0.99	64.15	35.75	29.31	25.65	24.82			
U13	98	97	97	96	95	95	95	95	90	100	110	1.30	1.70	1.06	0.82	0.77	0.83	0.95	1.17	1.33	1.37	38.41	36.02	33.58	27.08			
U14	75	72	64	67	64	67	67	67	90	90	90	1.06	1.15	1.20	0.78	0.79	0.97	0.89	0.96	0.92	0.91	1.05	45.21	45.56	33.39			
U15	88	81	71	80	78	81	71	80	66	71	88	0.99	1.00	1.00	0.86	0.84	0.96	0.99	1.30	1.38	1.03	33.00	40.23	36.81	29.76			
U16	92	92	94	85	88	92	96	99	120	140	120	1.40	0.67	1.00	0.86	0.84	0.86	0.96	0.99	1.30	1.38	1.03	33.00	40.23	36.81	29.76		
U17	87	81	86	83	81	81	81	81	125	135	145	1.65	1.65	0.83	0.83	0.86	0.86	0.93	1.04	1.04	60.15	25.10	22.84	17.60	11.02			
U18	97	97	92	90	87	91	95	95	105	105	115	1.15	0.81	0.77	0.90	0.91	0.91	1.13	1.25	1.15	1.12	40.95	30.71	31.11	26.88	13.28		
U19	98	98	98	98	92	98	98	98	120	120	120	1.00	0.96	1.11	0.96	1.26	1.58	1.45	1.17	48.58	35.66	41.69	42.35	22.73				
U20	81	68	71	79	80	79	82	63	65	110	130	150	0.78	0.96	0.98	1.08	1.03	1.07	0.99	0.88	59.04	29.41	28.15	26.47				
K1	97	97	93	99	95	95	95	95	135	145	160	1.60	0.80	0.76	0.86	0.86	0.86	0.93	1.33	1.41	1.36	48.23	33.97	36.18	29.23	21.19		
K2	97	96	94	94	91	94	94	91	105	120	131	1.45	1.60	0.81	0.77	0.81	0.88	1.01	1.07	1.17	1.10	44.02	34.97	32.32	31.35	30.17		
K3	96	96	95	95	95	95	95	95	110	110	120	1.35	1.80	1.00	0.86	0.89	0.96	1.01	0.90	0.98	46.56	26.47	23.79	23.87				
K4	96	96	95	93	92	98	98	98	120	125	140	1.45	1.80	0.86	0.88	0.85	0.93	1.01	1.33	1.41	1.36	39.87	28.67	25.12	23.47	21.80		
K5	94	94	94	94	91	91	91	91	120	125	140	1.45	1.80	0.87	0.87	0.89	1.05	1.07	1.33	1.41	1.36	48.23	33.97	36.18	29.23	21.19		
K6	97	95	96	96	96	96	96	96	115	115	115	1.55	1.90	0.95	0.93	1.01	1.01	1.45	1.42	1.36	1.17	44.21	34.95	32.92	32.07	24.64		
K7	91	95	96	96	96	96	96	96	105	125	132	1.20	1.45	1.00	0.98	1.09	1.08	1.03	1.48	1.27	32.82	29.48	29.52	27.35	22.19			
K8	99	98	98	99	100	100	100	100	105	125	132	1.20	1.45	1.03	0.98	1.01	1.01	1.33	1.57	1.57	46.89	41.76	36.23	36.32	34.74			
K9	94	93	92	93	92	90	90	90	100	125	140	160	1.80	0.80	0.82	0.84	0.86	0.96	1.12	1.57	1.57	37.83	37.69	30.78	29.46	23.24		
K10	95	98	95	96	93	93	93	93	120	120	140	1.50	0.89	0.75	0.78	0.86	0.95	1.05	1.43	1.43	1.43	42.63	34.01	30.67	27.40	24.45		
K11	96	96	98	96	94	94	94	94	120	125	145	1.60	2.00	1.19	0.81	0.88	0.96	1.03	1.70	1.70	40.56	31.80	27.33	27.05	22.80			
K12	95	95	95	95	96	96	96	96	100	125	140	160	1.80	0.80	0.82	0.84	0.86	0.96	1.11	1.11	1.11	32.26	29.53	24.91	27.61	23.97		
K13	95	98	98	94	94	93	90	90	105	130	150	1.60	1.70	0.96	0.94	0.95	0.98	1.08	1.51	1.51	45.66	38.22	36.07	33.13	34.48			
K14	98	94	94	93	90	90	90	90	115	115	150	1.60	1.78	0.83	0.80	0.89	0.98	1.01	1.47	1.42	50.82	34.27	30.36	28.65	35.20			
K15	92	91	94	93	90	90	90	90	120	120	118	135	14	0.79	0.90	0.89	0.83	1.07	1.20	1.20	37.77	29.37	27.13	35.59	22.97			
K16	96	92	93	90	90	90	90	90	125	125	125	155	190	0.83	0.88	0.92	0.95	1.01	1.30	1.30	39.47	31.96	33.26	33.85	31.29			
K17	85	7.7	5.4	9.2	9.4	9.4	11.3	11.9	12.5	15.1	13.1	15.4	23.9	0.85	0.85	0.89	0.93	0.98	1.21	1.30	1.19	1.12	55.5	35.6	32.4	29.6	20.9	
Mittelwert U.	93.3	90.6	90.0	86.7	87.8	92.1	91.7	88.2	105.8	111.0	117.6	126.3	129.0	0.85	0.85	0.89	0.93	0.98	1.21	1.30	1.19	1.12	55.5	35.6	32.4	29.6	20.9	
Anzahl U.	20	18	17	20	20	13	10	6	20	17	16	20	20	18	17	18	15	13	7	20.0	20.0	18.0	17.0	12.0				
Standardabw. K.	2.0	2.1	2.0	3.1	3.2	3.6	0.0	0.0	9.2	7.9	13.4	12.0	43.9	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	3.9	4.1	3.8	3.9	6.0	
Mittelwert K.	95.4	95.3	94.6	94.4	93.9	92.9	93.4	91.0	91.0	115.4	123.2	134.7	147.3	162.6	0.95	0.86	0.89	0.92	1.05	1.30	1.30	1.25	1.30	33.0	31.0	29.3	25.9	24.3
Anzahl K.	15	15	14	13	12	7	1	14	14	13	14	17	17	16	15	15	7	3	1	17.0	17.0	16.0	15.0	15.0				
r-Wert	>0.05	0.040	0.024	0.012	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.015	0.015	0.001	0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		
p-Wert	>0.05	0.040	0.024	0.012	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.015	0.015	0.001	0.001	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05		

12 Anmerkung

Ergebnisse dieser Studie wurden bereits in Teilen veröffentlicht, sowie auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt:

Hager A, Koch W, Stenzel H, Hess J, Schöber J. Comparison of effects of movement and work load in patients with congenital central hypoventilation syndrome. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14(2):294-298

Hager A, Koch W, Stenzel H, Hess J, Schöber J. Physiology of Respiration During Exercise: Lessons Learned From Patients With Ondine's Course. 8th World Congress of Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention, Dublin/IE; 23.-26.05.2004; European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2004; 11(Suppl 1):O68 [A]

Koch W, Hager A, Stenzel H, Hess J, Schöber J. Ergospirometrie bei Patienten mit Undine-Syndrom. 100. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Berlin/DE; 9.-12.09.2004; Monatsschr Kinderheilkunde 2004;152:KHP 3.13 [A]

Hager A, Koch W, Stenzel H, Hess J, Schöber J. Einfluss von Ergorezeptoren auf die Atemregulation unter Belastung. 36. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Weimar/D, 9.-12.10.2004; Z Kardiologie 2004; 93:736 [A]

Hager A, Koch W, Stenzel H, Hess J, Schöber J. Einfluss von Ergorezeptoren auf die Atemregulation unter Belastung. 5. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Sportmedizin, Salzburg/A, 4.-6.3.2005

Hager A, Koch W, Stenzel H, Hess J, Schöber J. Comparison of Effects of Movement and Work Load on Ergoreceptor Reflex. 26th Congress of the European Society of Cardiology, Stockholm/Sweden, 3.-7. September 2005; Eur Heart J 2005, 26 (Abstr. Suppl.):255 [A]

13 Literaturverzeichnis

- ¹ Mitchell RA, Berger AG. Neural regulation of respiration. Am Rev Resp Dis 1975;3:206-24.
- ² Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Marazita ML, Hoo JJ. Congenital central hypoventilation syndrome: Inheritance and relations to sudden infant death syndrome. Am J Med Gen. 1993; Vol 47, S. 360-367.
- ³ Oren J, Kelly DH, Shannon DC. Long-term follow-up of children with congenital hypoventilation syndrome. Pediatrics 1987; Vol. 80, S. 375-380.
- ⁴ Marcus CL, Jansen MT, Poulsen MK, Keens SE, Nield TA, Lipsker LE, Keens TG. Medical and psychosozial outcome of children with congenital, central hypoventilation syndrome. J Pediatr. 199; Vol. 119, S. 888-895.
- ⁵ Healy F, Marcus CL. Congenital central hypoventilation syndrome in children. Paediatr Respir Rev. 2011 Dec;12(4):253-63.
- ⁶ Friedrich de la Motte Fouqué.Undine: Ein Märchen der Berliner Romantik, Suhrkamp-Insel Taschenbuch. 1992
- ⁷ Beaufils F, Trang-Pham H, Gaultier C. Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale, dit « Syndrome d'Ondine » : maladie orpheline, maladie d'espoir In: Arch Pédiatr 1999;6:383-5
- ⁸ Vanderlaan M, Holbrook CR, Wang M, Tuell A, Gozal D. Epidemiologic Survey of 196 Patients With Congenital Central Hypoventilation Syndrome. Pediatric Pulmonology 2004 Vol.37 S. 217-229
- ⁹ Schöber JG, Neumayer S, Meisner H, Kries v. R. Prävalenz und Inzidenz des Undine-Syndroms in Deutschland Monatsschr. Kinderheilkd.: 1994; Bd. 8, Suppl. 1:S.32, V148
- ¹⁰ Trang H, Dehan M, Beaufils F, Zaccaria I, Amiel J, Gaultier C, French CCHS Working Group. The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: General data, phenotype and genotype. Chest 2005; 127: 72-79
- ¹¹ Severinghaus JW, Mitchell RA. Ondine's curse - failure of respiratory center automaticity. Clin Res 1962;10:122.
- ¹² Sasaki A, Kanai M, Kijima K, Akaba K, Hashimoto M, Hasegawa H, Otaki S, Koizumi T, Kusuda S, Ogawa Y, Tuchiya K, Yamamoto W, Nakamura T, Hayasaka K. Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. Human Genetics. Dec 2003;Vol.114(1):22-6.
- ¹³ Meguro T, Yoshida Y, Hayashi M, Toyota K, Otagiri T, Mochizuki N, Kishikawa Y, Sasaki A, Hayasaka K.J. Inheritance of polyalanine expansion mutation of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. J Hum Genet. May 2012;Vol. 57(5):335-7
- ¹⁴ Arai H, Otagiri T, Sasaki A, Umetsu K, Hayasaka K. Polyalanine expansion of PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome: rs17884724:A>C is associated with 7-alanine expansion. J Hum Genet. Jan. 2010Vol. 55(1):4-7
- ¹⁵ Bachetti T, Di Duca M, Monica MD, Grappone L, Scarano G, Ceccherini I. Recurrence of CCHS associated PHOX2B poly-alanine expansion mutation due to maternal mosaicism. Pediatr Pulmonol. Mar.2013. doi: 10.1002/ppul.22790. epub.
- ¹⁶ Gallego J, Dauger S. PHOX2B mutations and ventilatory control. Respir Physiol Neurobiol. Dec.2008 Vol.10;164(1-2):49-54
- ¹⁷ Pattyn A, Morin X, Cremer H, Goridis C, Brunet JF. Expression and interactions of the two closely related homeobox genes Phox2a and Phox2b during neurogenesis. Development. Oct.1997; Vol.124(20):4065-75

-
- ¹⁸ Pattyn A, Morin X, Cremer H, Goridis C, Brunet JF. The homeobox gene Phox2b is essential for the development of autonomic neural crest derivatives. *Nature*. May 1999; Vol.399(6734):366-70
- ¹⁹ Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. Nov. 2006; Vol.174(10):1139-44
- ²⁰ Sritippayawan S, Hamutcu R, Kun SS, Ner Z, Ponce M, Keens TG, Mother-daughter transmission of congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. (Aug. 2002); 166 (3): 367-369
- ²¹ M. Hammel, M. Klein, T. Trips, H. Priessmann1, T. Ankermann, A. Holzinger. Congenital Central Hypoventilation Syndrome due to PHOX2b Gene Defects: Inheritance from Asymptomatic Parents. *Klin Pädiatr* 2009; 221(5):286-289
- ²² Matera I, Bachetti T, Puppo F, Di Duca M, Morandi F, Casiraghi GM, Cilio MR, Hennekam R, Hofstra R, Schöber JG, Ravazzolo R, Ottonello G, Ceccherini I. PHOX2B mutations and polyalanine expansions correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late onset Central Hypoventilation syndrome. *Letter to JMG J Med Genet* 2004; 41: 373-380
- ²³ Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, Green T, Kuballa P, Barmada MM, Datta LW, Shugart YY, Griffith AM, Targan SR, Ippoliti AF, Bernard EJ, Mei L, Nicolae DL, Regueiro M, Schumm LP, Steinhart AH, Rotter JI, Duerr RH, Cho JH, Daly MJ, Brant SR. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Chron disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nature Genetics* May 2007; Vol. 9 (5): 596-604
- ²⁴ Gronli JO, Santucci BA, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: PHOX2B Genotype Determines Risk for Sudden Death. *Pediatric Pulmonology* (2008) Vol. 43:77-86
- ²⁵ Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS, Silvestri JM, Curran ME, Marazita ML. Idiopathic Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Analysis of Genes Pertinent to Early Autonomic Nervous System Embryologic Development and Identification of Mutations in PHOX2B. *American Journal of Medical Genetics* 123A:267-278 (2003)
- ²⁶ Weese-Mayer DE, Silvestri J, Menzies LJ et al. Central hypoventilation syndrome: diagnosis, management, and long-term outcome in thirty-two children. *J. Pediatr*. 1992; 120:381-7
- ²⁷ Weese-Mayer DE, Shannon DC, Keens TG, Silvestri JM. Idiopathic Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Diagnosis and Management Official Statement American Thoracic Society Feb. 1999. *Am. J. of Respir. Crit. Care Med.* Vol 160. S. 368-373
- ²⁸ Amiel J, Salomon R, Attié T, Pelet A, Trang H,, Mokhtari M, Gaultier C, Munnich A, Lyonnet S. Mutations oft the RET-GDNF Signaling Pathway in Ondine´s Curse. *Am. J. Human Genetic* (1998) VOI. 62 S. 715-717
- ²⁹ König G, Albrecht J, Attenberger E, Frühmann G. Respiratorische Insuffizienz infolge zentraler Atemstörung. *MMW*. (1982);42: 903-906
- ³⁰ Mellins RB, Balfour HH, Turino GM, Winters RW. Failure of automatic control of ventilation (Ondine´s curse). *Medicine Baltimore* (1970); 49:487-504
- ³¹ Schmid RG. Undine-Syndrom. *Fortschr. Med.* 1983, Feb 10, 101(6), 217-20
- ³² Kattner E. Undine-Sequenz. In: Burg G, Kunze J, Pongratz D, Scheurlen PG, Schinzel A, Spranger J. Leiber, Die klinischen Syndrome. Urban & Schwarzenberg, Wien (2004), 7. Aufl., S.760-161
- ³³ Hager A, Koch W, Stenzel H, Hess J, Schöber J. Effects of movement and work load in patients with congenital central hypoventilation syndrome – European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (2007), 14: 294-298
- ³⁴ Kim AH, Macey PM, Woo MA, Yu PL, Keens TG, Gozal D, Harper RM. Herzfrequenz-Reaktionen auf Druckauswirkungen bei angeborenem zentralem Hypoventilationssyndrom (CCHS). *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin* (2002); Vol. 3, S. 109-115
- ³⁵ Rühle KH. Praxisleitfaden der Spiroergometrie. Kohlhammer 2001, Stuttgart. S.13, S.60

-
- ³⁶ Usicenko S, Paditz E, Twork S. Nichtinvasive Maskenbeatmung im Kindes- und Erwachsenenalter 9. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Heimbeatmung und Respiratorentwöhnung e.V. Dresden. Monatsschr. Kinderheilkd.: 2001 Nr. 4, S.436-449 V149
- ³⁷ Meisner H, Schöber JG, Struck E, Lipowski B, Mayser P, Sebening F. Phrenic Nerve Pacing for the Treatment of Central Hypoventilation Syndrome – State of the Art and Case Report. Thorac. cardiovasc. Surgeon (1983); 31: 21-25
- ³⁸ Schöber JG, 27 years experience with phrenic nerve pacing in 41 patients with central hypoventilation syndrome: Book of abstracts, third international meeting on CCHS, Sestri Levante, Genoa, Italy, Nov.8-11 2007
- ³⁹ Hasegawa H, Kawasaki K, Inoue H, Umehara M, Takase M. Japanese Society of Pediatric Pulmonology Working Group (JSPPWG), Epidemiologic Survey of Patients with Congenital Central Hypoventilation Syndrome in Japan. Pediatrics International Feb. 2012, Vol.54,(1) S.123-126
- ⁴⁰ Deklaration von Helsinki - Deutsches Ärzteblatt (2010); 107(13): A-578 / B-506 / C-498
- ⁴¹ Breuer H-W, Spiroergometrie - Vorschläge zur Standardisierung und Interpretation. Pneumologie 2004; 58(8): 553-565
- ⁴² Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA, Trang H. An official ATS Clinical Policy Statement: Congenital Central Hypoventilation Syndrome – Am J. Respir. Crit. Care Med. (2010), Vol. 181, S.626-644.
- ⁴³ Weese-Mayer DE, Casey MR, Berry-Kravis EM, Jennings LJ, Loghmanee DA, Patwari PP, Ceccherini I. Congenital Central Hypoventilation Syndrome. From Past to Future: Model for Translational and Transitional Autonomic Medicine. Pediatric Pulmonology 44:521-535 (2009)
- ⁴⁴ Shea SA, Andres LP, Shannon DC, Banzett RB, Ventilatory Responses to Exercise in Humans Lacking Ventilatory Chemosensitivity. Journal of Physiology (1993) Vol. 486 S. 623-640.
- ⁴⁵ Silvestri JM, Weese-Mayer DE, Flanagan EA, Cardiorespiratory Responses to Moderate Exercise, Stimulating Daily Activity. Pediatric Pulmonology (1995) Vol. 20 S.89-93.
- ⁴⁶ Spengler CM, Banzett RB, Systrom DM, Shannon DC, Shea SA, Respiratory sensations during heavy exercise in subjects without respiratory chemosensitivity. Respiration Physiology (1998) Vol. 114 S. 65-74.
- ⁴⁷ Bell HJ, Respiratory control at exercise onset: An integrated systems perspective. Respir. Physiol. Neurobiol. (2006); 153:1-15
- ⁴⁸ Paton YJ, Swaminathan S, Sargent CW, Hawksworth A, Keens TG, Ventilatory Response in Children with Congenital Central Hypoventilation Syndrome. American Review Respiratory Disorder (1993); Vol. 147 S. 1185-1191
- ⁴⁹ Gozal D, Simakajornboon N, Passive Motion of the Extremities Modifies Alveolar Ventilation during Sleep in Patients with Congenital Central Hypoventilation Syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. (2000) Vol. 162. S 1747-1751.
- ⁵⁰ Wassermann K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R, Principles of exercise Testing and Interpretation. Williams & Wilkins, Philadelphia, Sec. Edition (1994), S. 125
- ⁵¹ Trang H, Girard A, Laude D, Elghozi JL, Short term blood pressure and heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome (ondine's curse). Clinical Science (2005); Vol. 108 S. 225-230
- ⁵² Heck H, Rost R, Hollmann W, Normwerte des Blutdrucks bei der Fahrradergometrie – Vortrag, 5. Internationales Seminar für Ergometrie Titisee/ Freiburg 29.9.83