

# Das Undine-Syndrom

Sobald Patienten mit einem Undine-Syndrom einschlafen, atmen sie weniger oder gar nicht mehr. Von dieser extrem seltenen Krankheit sind in Deutschland rund 100 Personen betroffen. Sie sind auf lebenslange nächtliche Beatmung angewiesen.

Das Undine-Syndrom – oder kongenitales zentrales Hypoventilationssyndrom (CCHS) – ist eine angeborene Erkrankung des zentralen Nervensystems, bei der die zentrale autonome Atmungskontrolle gestört ist oder sogar fehlt. Bei Hypoxie und/oder Hyperkapnie im Blut ist die Atemantwort betroffener Kinder im Wachzustand typischerweise eingeschränkt, aber oft noch ausreichend. Im Schlaf oder bei zusätzlichen Erkrankungen ist sie in unterschiedlichem Ausmaß weiter verringert, sodass die Kinder dann beatmet werden müssen. Eine Beatmung ist vor allem im Nicht-REM-Schlaf nötig, im REM-Schlaf kann die Beatmungsmaschine u. U. abgenommen werden.

Es gibt verschiedene Schweregrade der Erkrankung. „Im Extremfall sind alle Funktionen des autonomen Nervensystem betroffen – wie Regulation des Blutdrucks, der Herzfrequenz, der Körpertemperatur, der Darmtätigkeit, der Blasenfunktion oder der Schweißdrüsen“, erklärt **Prof. Johannes Schöber** von der Kinderklinik Dritter Orden in München, der seit 35 Jahren Kinder mit Undine-Syndrom behandelt. In dieser Zeit



Prof. Dr. J. Schöber, München

hat der Pädiater rund 50 Patienten aus Deutschland und verschiedenen Nachbarländern betreut. Die Störungen des autonomen Nervensystems führen beispielsweise dazu, dass einige Patienten einen Herzschrittmacher benötigen oder dass manche Kinder nicht so häufig fiebern und dadurch Infektionen übersehen werden. Rund 60–70 % der Patienten haben eine Störung der spontanen Augenmotorik. Bei etwa 15–20 % der Patienten mit dem Undine-Syndrom tritt zusätzlich Morbus Hirschsprung auf, eine Aganglionose des Dickdarms. Selten leiden Patienten auch unter anderen Begleiterkrankungen wie Wachstumsstörungen oder Refluxösophagitis, vor

allem im Säuglingsalter. In den USA hat man bei älteren Kindern auch Tumoren gefunden (z. B. Neuroblastome). Normalerweise tritt das Undine-Syndrom bald nach der Geburt auf; es wurden aber auch milde Formen beschrieben, die dann zu einem späteren Beginn führten („late onset“).

## Ursache sind meist Spontanmutationen

Da die Krankheit erst 1970 beschrieben wurde, sind die Patienten noch nicht so alt – in Deutschland der wahrscheinlich älteste Patient 30 Jahre alt. „In der Selbsthilfegruppe Undine Syndrom e.V. ist die älteste Patientin 28 Jahre: Sie führt inzwischen ein weitgehend normales Leben – in den ersten Lebensjahren wurde sie allerdings zu jedem Schlaf in eine Klinik gebracht, um dort beatmet zu werden“, sagt Eva Brandenbusch von der Selbsthilfegruppe. In USA gibt es auch ältere Betroffene.

Nach einer bundesweiten Erhebung von Schöber et al. Anfang der 1990er Jahre kommt in Deutschland ein Kind mit Undine-Syndrom auf 180 000 Lebendgeburten; es werden also pro Jahr maximal vier Kinder mit Undine-Syndrom geboren. Derzeit leben hier schätzungsweise 100 Kinder, Ju-

gendliche und junge Erwachsene mit einem Undine-Syndrom. Seit einem Jahr wird ein Projekt von der EU unterstützt, in dem alle Undine-Patienten in Europa registriert werden sollen, außerdem sollen der „Werdegang“ und die bei den Betroffenen durchgeführten Therapien erfasst werden. In rund zwei Jahren sollen dadurch Erkenntnisse über das variable Krankheitsbild gewonnen werden – wie Prognose, Mortalität und Zusatzkrankungen. Schöber schätzt, dass dann rund 300 Undine-Patienten aus ganz Europa erfasst sein werden.

Seit 2003 ist bekannt, dass die Krankheit durch Mutationen im PHOX2B-Gen auf Chromosom 4 verursacht wird. Dieses Gen spielt eine Rolle bei der Embryonal- und Fötalentwicklung des autonomen Nervensystems. Bei den meisten Undine-Patienten findet man Spontanmutationen, und zwar Polyalanin-Expansionsmutationen: Normal sind 20 Wiederholungen der Polyalaninsequenz, bei den Betroffenen findet man 25–33 Wiederholungen. Die Anzahl der Alanin-Wiederholungen korreliert meist mit dem Schweregrad. Selten werde das Undine-Syndrom auch (dominant) vererbt; die Eltern der Betroffenen haben meist nur leichte oder keine Symptome, berichtet Schöber. Inzwischen leben in den USA wenige Undine-Kinder, deren Eltern auch mit dem Undine-Syndrom leben – deren Krankheit wurde dominant vererbt.

Auch wenn die genetische Ursache der Erkrankung nun bekannt ist, gibt es keine kausale Therapie. Es können nur die Symptome behandelt werden. Derzeit werden vier verschiedene Beatmungsformen angewendet, die lebenslang notwendig sind: maschinelle Überdruckbeatmung über ein Tracheostoma oder über eine Gesichtsmaske, Zwerchfell-



Konrad muss lebenslang jede Nacht mit einer Gesichtsmaske beatmet werden.

schrittmacher und Unterdruckbeatmung. Bis zu 20% der Kinder mit Undine-Syndrom benötigen eine 24-Stunden-Beatmung. Viele dieser Kinder erhalten einen Zwerchfellschrittmacher und sind dadurch mobil. Zwerchfellschrittmacher werden in Deutschland seit 1980 in der Kinderklinik Dritter Orden in München eingepflanzt. Diese Klinik betreut in Deutschland die meisten Undine-Patienten. Wenn die modernen Beatmungsformen richtig angewendet und überwacht werden, können Patienten mit Undine-Syndrom heute eine normale Lebensdauer erreichen – vorausgesetzt, es treten keine Komplikationen durch die Beatmung oder Begleiterkrankungen auf.

### Konrad – erste Maskenbeatmung von Geburt an

„Meist sind neugeborene Undine-Kinder kurz nach der Geburt durch spontanes Schreien oder unspezifische Atemstimuli wie helles Licht oder kalter Luftzug noch rosig, sobald sie einschlafen, fällt aber auf, dass sie blau werden und nur flach atmen – so dass eine Verdachtsdiagnose häufig in den ersten 24 Stunden gestellt werden kann“, sagt Schöber. Nach klinischen Untersuchungen in einer Neugeborenenintensivstation und genetischer Blutuntersuchung ist die Diagnose meist nach 1–2 Wochen gesichert. „Bei unserem Sohn Konrad fiel auf, dass er in der ersten Nacht nach einer ambulanten Geburt nicht getrunken hat und die Augen offen hatte“, berichtet Eva Brandenbusch, die Mutter von Konrad, der jetzt 11 Jahre alt ist. „In der Kinderklinik musste er viele Untersuchungen über sich ergehen lassen, bis sich ein Oberarzt an einen ähnlichen Fall von vor 20 Jahren erinnert hat – das war unser Glück. Die Ausschlussdiagnose Undine-Syndrom hatten wir nach etwa einer Woche.“ Es gab damals noch sehr wenig Literatur über das Syndrom, und routinemäßig wurde eine Tracheostomie zur Beatmung durchgeführt. Ein Tracheostoma hat aber verschiedene Nachteile, z.B. Infektionsgefahr, Stigmatisierung und verzögerte Sprachentwicklung. Eine Maskenbeatmung erfordert zwar mehr Überwachung, und es besteht die Gefahr der Mittelgesichtsdeformation, aber sie ist nicht-invasiv. „Dann begannen Monate der Bastelei, um Konrad mit einer individuell angepassten Maske beatmen zu können – und schließlich war er das erste Kind Deutschlands, das von Geburt an mit Maske beatmet wurde“, sagt Brandenbusch. Heute werden nach ihren Erfahrungen in der Selbsthilfegruppe ca. 50 % der Undine-Kinder mit Maske beatmet, bei etwa 20 % klappt das nicht und bei rund 30 % wollen die Eltern

keine Masken-, sondern eine Tracheostoma-Beatmung. Meist wird das Tracheostoma vor der Einschulung verschlossen, und die Kinder werden auf Maskenbeatmung umgestellt, was eine höhere Lebensqualität bedeutet.

„Das erste Lebensjahr war anstrengend: Konrad litt oft unter Fieber und Infekten und hat dann auch wach zu wenig geatmet“, erzählt Brandenbusch. Im Kindergarten hatte Konrad wie die meisten Undine-Kinder einen Integrationshelfer, da die Gefahr des Einschlafens sowie des Ohnmächtigwerdens bei Stürzen besteht. In die Schule geht Konrad allein, viele andere Kinder haben auch hier eine Begleitung. Sein Leben verläuft jetzt tagsüber relativ normal, er treibt z.B. auch Sport. „Körperliche Aktivität und Sport sind gut für Undine-Patienten, da die Aktivität die Atmung stimuliert und auch das Atemvolumen trainiert“, ergänzt Schöber.

### Lebenslang „Nachtwachen“ nötig

Undine-Patienten sind allerdings lebenslang auf Überwachung ihres nächtlichen Schlafs angewiesen. „Nur in Deutschland zahlen die Krankenkassen Nachtwachen in jeder Nacht. In anderen Ländern wie den USA und Frankreich müssen sich die Eltern selbst um die Überwachung der Atmung kümmern – mit viel größeren physischen und psychischen Belastungen für die Eltern“, sagt Brandenbusch. Dies ist auch ein Erfolg der Arbeit der Selbsthilfegruppe Undine Syndrom e.V., die Brandenbusch und Dr. Almos Cseke 2000 gegründet haben. Die Nachtwachen überwachen den Sauerstoffgehalt im Blut (über ein Pulsoxymeter am Fuß) und stellen die Beatmungsparameter Druck und Frequenz ein. „Außerdem müssen die Nachtwachen bei Konrad mehrmals pro Nacht die Maske wieder dicht schließen, da wir sie nicht so fest aufsetzen, um Gesichtsdeformationen zu vermeiden. So haben unsere Nachtwachen ungefähr 50x pro Nacht etwas zu tun. Bei vielen Kindern wird die Maske fester aufgesetzt, sie verlieren sie dadurch nur zwei- bis dreimal pro Nacht“, so Brandenbusch: „Dieses Vorgehen lohnt sich, da man bei Konrad im Gegensatz zu vielen anderen Undine-Kindern die nächtliche Beatmung im Gesicht nicht ansieht.“

Es sind immer fünf bis zehn Medizinstudentinnen im Wechsel für die Nachtwache von Konrad zuständig; sie wechseln alle zwei bis drei Jahre. „Wir kümmern uns selbst um die Auswahl der Nachtwachen, nicht der Pflege-

dienst. Gute Erfahrungen haben wir mit Medizinstudentinnen gemacht, da sie diskret und gewissenhaft sind“, betont Brandenbusch. Auch (Kinder-)Krankenschwestern oder Zivildienstleistende werden als Nachtwachen eingesetzt. Man muss sich auf die Nachtwachen verlassen können, schließlich hängt das Leben der Kinder davon ab. „Wir haben weitere Kontrollen, beispielsweise einen Fernalarm im eigenen Schlafzimmer, falls die Nachtwache einschläft. Außerdem werten wir täglich das Sättigungsgerät aus, um mögliche hypoxische Phasen nachts zu erkennen“, erklärt Brandenbusch. Wenn Nachtwachen einschlafen, können eventuell schleichende Schäden durch die Hypoventilation auftreten. „Vor kurzem hatte Konrad zum ersten Mal den Wunsch geäußert, dass die Nachtwache erst in sein Zimmer kommt, wenn er schläft. Spannend wird es in der Pubertät“, so die Mutter. „Derzeit ist unser Leben aber weitgehend normal, wir sind allerdings spontan nicht mobil, sondern müssen auch Kurzreisen mit den Nachtwachen planen.“

Maren Schenk, Schriesheim

### Selbsthilfegruppen

Selbsthilfegruppe Undine Syndrom e.V., für Deutschland, Österreich, Schweiz: [www.undinesyndrom.de](http://www.undinesyndrom.de) (mit Links zu deutschen Kliniken und zur genetischen Beratungsstelle in Berlin)

Frankreich: Association française du syndrome d'ondine: [www.afsondine.org](http://www.afsondine.org)

USA: Congenital Central Hyperventilation Syndrome Family Network: [www.cchsnetwork.org](http://www.cchsnetwork.org)

Kinderklinik Dritter Orden München: [www.kinderklinik.de](http://www.kinderklinik.de); weitere Informationen: [sekretariat.paediatrie@dritter-orden.de](mailto:sekretariat.paediatrie@dritter-orden.de)

Einen Einführungsartikel zu Orphan Diseases konnten Sie in Ausgabe 16/2010 der DMW lesen. Der Artikel in DMW 18/2010 beschäftigte sich mit Orphan Drugs. In Ausgabe 21/2010 wurde die Pulmonale Arterielle Hypertonie vorgestellt. Die Serie wird fortgesetzt.



Diesen Beitrag hören: [www.thieme.de/dmw](http://www.thieme.de/dmw)