

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Pubertät, Schwangerschaft und Fertilität
bei Mukopolysaccharidosen und Mukolipidosen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Lia Catharina Bartels
aus Göttingen, Deutschland

Mainz 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 08.12.2020

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
1 Ziel der Dissertation.....	1
2 Literaturdiskussion.....	2
2.1 Lysosomale Speicherkrankheiten.....	2
2.2 Geschichte der Mukopolysaccharidosen.....	2
2.3 Mukopolysaccharidosen (MPS).....	4
2.4 Inzidenz der MPS	7
2.5 MPS-Subtypen.....	7
2.5.1 MPS I - Morbus Hurler/ Morbus Hurler-Scheie/ Morbus Scheie	7
2.5.2 MPS II - Morbus Hunter	8
2.5.3 MPS III - Morbus Sanfilippo	8
2.5.4 MPS IV - Morbus Morquio.....	8
2.5.5 MPS VI - Morbus Maroteaux-Lamy.....	9
2.5.6 MPS VII - Morbus Sly.....	9
2.6 Mukolipidosen (ML)	9
2.7 Diagnostik.....	11
2.8 Therapiemöglichkeiten.....	12
2.9 Pubertätsentwicklung bei MPS	13
2.10 Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI).....	14
2.11 Schwangerschaft bei MPS-Patientinnen	15
3 Patienten und Methoden	20
3.1 Patientinnen.....	20
3.2 Fragebogen	21
3.3 Analyse der Daten	21
4 Ergebnisse.....	22
4.1 Patientenkollektiv.....	22
4.2 Soziodemographie.....	22
4.3 Ausbildung und Beruf	23
4.4 Allgemeine Fragen zur Erkrankung	23

4.5	Begleiterkrankungen.....	24
4.6	Operationen.....	28
4.7	Pubertätsentwicklung.....	30
4.8	Sonstige gynäkologische Anamnese.....	32
4.9	Schwangerschaftsanamnese.....	33
4.10	Gynäkologische Operationen	34
4.11	Menopause	34
4.12	Schwangerschaften	34
4.13	Geburt.....	36
4.14	Stillzeit	37
5	Diskussion	41
5.1	Einleitung	41
5.2	Diskussion der Methode	41
5.3	Diskussion des Patientenkollektivs.....	42
5.4	Diskussion der Ergebnisse	43
5.4.1	Pubertät	43
5.4.2	Gynäkologische Anamnese	44
5.4.2.1	Besonderheiten der Menstruation	44
5.4.2.2	Kontrazeption	45
5.4.3	Schwangerschaften, Geburten, Kinder und Stillzeiten.....	46
5.4.3.1	ERT in der Schwangerschaft und Stillzeit	49
5.4.3.2	Geburten	49
5.4.3.3	Entbindungsform	50
5.4.3.4	Anästhesieverfahren unter der Geburt.....	51
5.4.3.5	Kinder	52
5.4.3.6	Stillen.....	54
5.4.4	Menopause	55
6	Zusammenfassung	56
7	Literaturverzeichnis	59
8	Anhang.....	69
9	Danksagung.....	83
10	Tabellarischer Lebenslauf.....	84

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
EET	Enzymersatztherapie
GAG	Glykosaminoglykane
H	Hurler
HS	Hurler/Scheie
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
M.	Morbus
ML	Mukolipidose
MPS	Mukopolysaccharidose
P.	Perzentile
S	Scheie
SGA	Small for Gestational Age
SRT	Substratreduktionstherapie
SSW	Schwangerschaftswoche
WHO	World Health Organisation

Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tabelle 1: Übersicht über die verschiedenen Mukopolysaccharidose-Formen [23]	6
Tabelle 2: Zugelassene Enzyersatztherapien bei MPS [79]	13
Tabelle 3: Übersicht der Begleiterkrankungen bei den befragten Patientinnen mit MPS/ ML	26
Tabelle 4: Übersicht der bei den befragten Patientinnen mit MPS/ ML durchgeführten Operationen	29
Tabelle 5: Daten zu Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit bei den befragten Patientinnen mit unterschiedlichen MPS-Formen	39

Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abbildung 1: Verteilung der MPS-Subtypen an der Gesamtkohorte. Anzahl der Patientinnen des jeweiligen Subtyps: MPS I: 9, MPS III: 9, MPS IV: 14, MPS VI: 7, ML: 2	22
Abbildung 2: Patientenalter bei Diagnose der MPS-/ ML-Erkrankung	24
Abbildung 3: Alter bei Anzeichen der Pubertät bei den befragten Patientinnen mit MPS/ ML.....	31
Abbildung 4: Alter bei Beendigung des Längenwachstums bei Patientinnen mit MPS/ ML	31
Abbildung 5: Verteilung der Zyklusmuster der MPS-/ML-Patientinnen, aufgeteilt nach dem Erkrankungssubtyp	32
Abbildung 6: Übersicht über die angewendeten Verhütungsmethoden/zyklusregulierende Maßnahmen bei den befragten Patientinnen mit MPS/ML.....	33

1 Ziel der Dissertation

Dank neuer Therapiemöglichkeiten der Mukopolysaccharidosen (MPS) und Mukopolipidosen (ML) werden Patienten mit diesen Erkrankungen immer älter. Einige der Patientinnen haben nun einen Kinderwunsch.

Daten zu Pubertätsentwicklung, Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit bei Patientinnen mit MPS/ML gibt es nur vereinzelt, meist in Form von Fallbeschreibungen. Bisher ist über den Pubertätsverlauf, mögliche Komplikationen einer Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit wenig bekannt. Durch die steigende Lebenserwartung der Patientinnen wird das Thema Fertilität zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, anhand eines Fragebogens detaillierte Informationen über den Pubertätsverlauf der Mädchen mit MPS zu erhalten, die Komplikationen und Besonderheiten einer Schwangerschaft zusammenzufassen und individuelle Risikofaktoren zu ermitteln sowie die Fertilität der Patientinnen zu analysieren. Anhand der Ergebnisse soll langfristig die Patientenberatung weiterentwickelt und somit eine verbesserte therapeutische Unterstützung hinsichtlich der Themen Pubertät, Schwangerschaft und Fertilität erreicht werden.

2 Literaturdiskussion

2.1 Lysosomale Speicherkrankheiten

Lysosomale Speicherkrankheiten gehören in die Gruppe der seltenen, angeborenen Stoffwechselstörungen.

Lysosomen sind kleine bläschenförmige Zellorganellen, die mithilfe spezifischer Enzyme (saurer Hydrolasen) für den Abbau verschiedener Metaboliten verantwortlich sind.

Die Krankheiten beruhen im Allgemeinen auf einem genetischen Defekt der sauren Hydrolasen. Bei Funktionsverlust eines oder mehrerer dieser Enzyme kommt es zu einer Anhäufung der Substrate innerhalb der Lysosomen. Die Folge dieser erhöhten Substratkonzentration ist Funktionsverlust und schließlich Untergang der Zellen [1].

Der Defekt kann darin bestehen, dass lysosomale Hydrolase nicht synthetisiert wird, ein Aktivatorprotein fehlt, ein weniger stabiles Enzym synthetisiert wird oder das synthetisierte Enzym kein Zielortmerkmal für Lysosomen aufweist. Die Bezeichnung der jeweiligen lysosomalen Speichererkrankung resultiert aus der Natur des akkumulierten Materials (Mukopolysaccharidose, Mukolipidose, Oligosaccharidose, Sphingolipidose).

Lysosomale Speichererkrankungen sind insgesamt seltene Erkrankungen. Fasst man alle dieser Gruppe zuzuordnenden Erkrankungen zusammen, ergibt sich eine Inzidenz von 1:4.000 bis 1:13.000 Lebendgeborenen. Neuere Pilot-Neugeborenen-Screening-Studien lassen vermuten, dass die Inzidenz sogar höher ist [2].

Klinisch äußern sich die Erkrankungen sehr mannigfaltig. Skelettveränderungen, Hepatosplenomegalie, Niereninsuffizienz, vaskuläre Veränderungen und neurologische Beeinträchtigungen sind nur Beispiele der großen klinischen Variabilität der Erkrankungen. Auch das Manifestationsalter sowie die Stärke der klinischen Ausprägung der Symptome variieren stark. Allen Symptomen ist gemein, dass sie einen chronisch-progredienten Verlauf zeigen [3-5].

2.2 Geschichte der Mukopolysaccharidosen

Das Krankheitsbild der Mukopolysaccharidosen wurde bereits im 19. Jahrhundert (1835) in der Literatur beschrieben. Inhalt dieser Beschreibungen waren meist Skelettveränderungen und typische Gesichtszüge (lange Zeit als „gargoyl“ bezeichnet). Auch

familiäre Häufungen fielen auf. Die damaligen Beschreibungen wurden noch nicht unter dem heutigen Namen der Mukopolysaccharidosen veröffentlicht und die sichtbaren Anzeichen der Erkrankung konnten häufig erst viel später der zugrundeliegenden molekularen Veränderung zugeordnet werden [6].

Die heutigen Bezeichnungen der sieben bekannten Hauptformen gehen auf ihre Erstbeschreiber zurück.

1917 veröffentlichte der schottische Arzt Charles Hunter vor der *Royal Society of Medicine* in London Beobachtungen zweier Brüder mit typischen frühen Merkmalen einer Mukopolysaccharidose [7]. 1919 stellte die Kinderärztin Gertrud Hurler ähnliche Beobachtungen bei verwandten Jungen bei der Münchner Gesellschaft für Kinderheilkunde vor [8]. Erst 1968 konnte durch den Nachweis der zugrundeliegenden Enzymdefekte eine Abgrenzung der von Hunter und Hurler beschriebenen Krankheitsbilder erfolgen. Die MPS Typ I wird heute als Morbus Hurler bezeichnet. Die MPS Typ II trägt den Namen Morbus Hunter [9].

Der Morbus Sanfilippo fand erstmals 1958 Erwähnung. Die klassische Erstbeschreibung der MPS III erfolgte 1963 durch Sylvester Sanfilippo [10]. In den Folgejahren konnten die vier ursächlichen Enzymdefekte der MPS III nachgewiesen werden.

1929 erfolgte die Erstbeschreibung des Morbus Morquio, durch den aus Uruguay stammenden Arzt Luis Morquio [11]. 1978 konnten die Unterformen MPS IVA und B molekulargenetisch differenziert werden [12].

1962 erfolgte die lange als MPS V bezeichnete Erstbeschreibung des Morbus Scheie durch den amerikanischen Ophthalmologen Harold Glendon Scheie [13]. Erst 1968 konnte durch Elizabeth Neufeld aufgeklärt werden, dass es sich dabei um eine mildere Form der Mukopolysaccharidose Typ I handelt. Aus diesem Grund wird eine MPS Typ V nicht mehr geführt [14].

1963 beschrieben Maurice E. Lamy und Pierre Maroteaux erstmalig die Mukopolysaccharidose Typ VI [15].

Der amerikanische Humangenetiker William Sly beschrieb 1973 die seltene MPS Typ VII. Bis heute konnten wenige Patienten dieser Unterform zugeordnet werden [16]. 1996 wurde erstmalig eine MPS Typ IX molekulargenetisch erkannt und beschrieben [17]. Diese Unterform ist bislang äußerst selten diagnostiziert worden.

Die Identifizierung von sauren Mukopolysacchariden (später Glykosaminoglykane oder GAG genannt) in Geweben [18, 19] und Urin [20, 21] der betroffenen Patienten

fürten zu dem biochemischen Verständnis und zur Bezeichnung der Krankheitsgruppe als „Mukopolysaccharidosen“.

2.3 Mukopolysaccharidosen (MPS)

Mukopolysaccharidosen sind seltene genetisch bedingte Stoffwechselerkrankungen, die in die Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten einzuordnen sind. Sie sind assoziiert mit einer Akkumulation von Glykosaminoglykanen (GAG). Die zugrundeliegende Pathologie ist ein Defekt eines oder mehrerer Enzyme, die für den Abbau komplexer Kohlenhydrate (Mukopolysaccharide) in den Lysosomen zuständig sind. In der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten stellen sie mit 11 bekannten Enzymdefekten die größte Untergruppe dar [22]. Die Mukopolysaccharidosen weisen ein heterogenes, progressives Krankheitsbild auf [23]. Saure Glykosaminoglykane (Mukopolysaccharide) können infolge des Enzymdefektes nicht vollständig abgebaut werden und verbleiben als Bruchstücke in den Lysosomen. Das Fehlen des jeweiligen Enzyms führt zu entsprechendem Subtyp der Erkrankung (siehe Tabelle 1). Derzeit werden die folgenden Subtypen unterschieden: Morbus Hurler, Scheie, Hurler-Scheie (MPS IH, MPS IS, MPS IHS), Morbus Hunter (MPS II), Morbus Sanfilippo Typ A-D (MPS IIIA-D), Morbus Morquio Typ A-B (MPS IVA-B), Morbus Maroteaux-Lamy (MPS VI), Morbus Sly (MPS VII) sowie die äußerst seltene Form MPS IX. Die zunehmende Anhäufung der unvollständig abgebauten Metaboliten führt zu einer erhöhten Konzentration in Blut, Urin und Liquor und kann dort zu diagnostischen Zwecken nachgewiesen werden [22].

Klinisch auffällig werden die Patienten durch Abnormitäten in diversen Organsystemen, kognitiven Störungen und reduzierter Lebenszeit. Die Folgen der im Körper akkumulierenden Mukopolysaccharide sind sehr variabel und sind abhängig vom jeweiligen Enzymdefekt und den dadurch akkumulierenden Metaboliten. Folgende klinische Manifestationen lassen sich gehäuft beobachten: Faziale Dysmorphie, dickes stumpfes Haar, Makroglossie, Abnormitäten der Knochen und des Skelettsystems (Dysostosis multiplex mit Hüft dysplasie, Kyphose, Skoliose, atlanto-axialer Instabilität, Brustkorbdeformitäten, Gelenksteifheit oder -hypermobilität), viszerale Manifestationen (Hepatosplenomegalie, Niereninsuffizienz), hämatologische Auffälligkeiten, kardiale Pathologien (Kardiomegalie, Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Vitien) sowie Erkrankungen des Respirationstraktes. Auch Beteiligungen der Sinnesorgane insbesondere der Augen und Ohren treten auf. Einige Unterformen zeigen eine neurologische Beteiligung unterschiedlicher Ausprägung auf, andere Patienten weisen eine progressive

Neurodegeneration mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung, frühkindlicher Demenz, Epilepsie und/oder Verhaltensauffälligkeiten bis hin zu psychiatrischen Störungen auf [24]. Alle MPS-Formen sind chronisch progrediente Erkrankungen, die eine große Variabilität der klinischen Manifestation aufweisen.

Tabelle 1: Übersicht über die verschiedenen Mukopolysaccharidose-Formen [23]

MPS-Typ (Eponym)	Gespeichertes GAG	Defizientes Enzym	Gen/Chromosom	Inzidenz pro 100.000 Lebendgeburten
MPS I (M. Hurler, M. Hurler–Scheie, M. Scheie)	Dermatansulfat, Heparansulfat	α -L-Iduronidase	<i>IDUA/4p16.3</i>	0,69–1,66
MPS II (M. Hunter)	Dermatansulfat, Heparansulfat	Iduronat-2-Sulfatase	<i>IDS/Xq28</i>	0,30–0,71
MPS III A–D (M. Sanfilippo A-D)	Heparansulfat	A: Heparan <i>N</i> -Sulfatase (Sulfamidase)	A: <i>SGSH/17q25.3</i>	A: 0,29–1,89
		B: α - <i>N</i> -Acetylglucosaminidase	B: <i>NAGLU/17q21</i>	B: 0,42–0,72
		C: Acetyl-CoA: α -Glucosamin- Acetyltransferase	C: <i>HGSNAT/8p11.1</i>	C: 0,07–0,21
		D: <i>N</i> -Acetylglucosamin-6-Sulfatase	D: <i>GNS/12q14</i>	D: 0,1
MPS IV A, B (M. Morquio A, B)	A: Keratansulfat, Chondroitinsulfat	A: Galactose-6-Sulfatase (<i>N</i> -Acetylgalactosamin-6-Sulfatase)	A: <i>GALNS/16q24.3</i>	A: 0,22–1,3
	B: Keratansulfat	B: β -Galactosidase	B: <i>GLB1/3p21.33</i>	B: 0,02–0,14
MPS VI (M. Maroteaux–Lamy)	Dermatansulfat, Chondroitinsulfat	<i>N</i> -Acetylgalactosamin-4-Sulfatase (Arylsulfatase B)	<i>ARSB/5q11-q13</i>	0,36–1,30
MPS VII (M. Sly)	Dermatansulfat, Heparansulfat, Chondroitinsulfat	β -Glucuronidase	<i>GUSB/7q21.11</i>	0,05–0,29
MPS IX	Hyaluronat	Hyaluronidase	<i>HYAL1/3p21.3-p21.2</i>	Vier Fälle beschrieben

2.4 Inzidenz der MPS

Zur Erhebung der Inzidenzraten der MPS in Deutschland wurde eine retrospektive klinische Studie in den Jahren zwischen 1980 und 1995 durchgeführt. Insgesamt ergab sich eine Geburtenrate von 3,53 Fällen in 100.000 Lebendgeburten. Es konnte gezeigt werden, dass die MPS Typ I eine Prävalenz von 0,69 in 100.000 Geburten aufwies, die MPS Typ II von 0,64 in 100.000. Die MPS IIIA, B und C von 1,57 in 100.000, die MPS IVA von 0,38 in 100.000 und die MPS VI von 0,23 in 100.000 Geburten. Es gab in diesem Zeitabschnitt in Deutschland zwei Fälle mit MPS IVB, jedoch keine Diagnosen von MPS Typ VII und Typ IX. Eine relativ große Anzahl der Patienten mit MPS IIIB, MPS IVA und MPS VI waren türkischer Herkunft. Die für Deutschland erhobenen Daten wurden mit den korrespondierenden Inzidenzraten anderer Industrieländer verglichen. Die kumulativen Inzidenzraten (3,4-4,5 in 100.000 Lebendgeburten) waren in allen Publikationen ähnlich, wobei eine andere Verteilung der Unterformen gezeigt werden konnte [25].

2.5 MPS-Subtypen

2.5.1 MPS I - Morbus Hurler/ Morbus Hurler-Scheie/ Morbus Scheie

MPS Typ I ist durch das Fehlen der Aktivität des Enzyms α -L-Iduronidase charakterisiert. Dadurch akkumulieren die GAG Dermatan- und Heparansulfat. Die schwere Verlaufsform (Morbus Hurler) hat ein frühes Manifestationsalter. Meist wird die Erkrankung zwischen dem 12. und 24. Lebensmonat klinisch auffällig [26]. Die betroffenen Patienten zeigen Neurodegenerationen, teils mit schwerer mentaler Retardierung, skelettale Veränderungen (Dysostosis multiplex), faziale Dismorphie, Hepatosplenomegalie, Makrozephalie, Makroglossie, Kardiomyopathie, Hörverluste sowie häufige Infekte des Respirationstraktes. Die Patienten überleben häufig nicht mehr als die erste Lebensdekade [27, 28].

Patienten mit der leichteren Verlaufsform (Morbus Scheie) weisen eine normale Intelligenz und Körpergröße auf. Skelettbeteiligung mit Gelenkkontrakturen, Visuseinschränkungen, Herzklappenerkrankungen und obstruktive Atemerkrankungen sind typische Symptome [29]. Die Diagnose erfolgt häufig erst spät [30].

In der Literatur wird außerdem ein Zwischentyp beider Erscheinungsformen (Morbus Hurler-Scheie) beschrieben [31].

2.5.2 MPS II - Morbus Hunter

MPS Typ II ist anders als die anderen MPS-Typen einem X-chromosomalen Vererbungsgang unterlegen.

Trotz der X-chromosomalen Vererbung sind einige wenige Frauen von der Erkrankung betroffen [32]. Da in die vorliegende Arbeit keine Patientinnen mit einem MPS Typ II eingeschlossen wurden, wird hier nicht weiter auf diese Unterform eingegangen.

2.5.3 MPS III - Morbus Sanfilippo

Die Bezeichnung MPS Typ III fasst eine Gruppe von vier Erkrankungen zusammen, die alle mit einem Defekt im Abbau von Heparansulfat assoziiert sind. Bei den vier Subtypen lässt sich das gleiche Akkumulationsprodukt und der gleiche Phänotyp feststellen, ein Unterschied besteht in den zugrundeliegenden Enzymdefekten [33]. Die Diagnosestellung gestaltet sich zu Beginn der Erkrankung häufig schwer, da typische Kennzeichen der Erkrankung, wie faziale Auffälligkeiten oder skelettale Abnormitäten sehr mild auftreten. Die ersten klinischen Symptome treten meist zwischen dem zweiten und sechsten Lebensjahr auf. Erste Symptome sind Sprach- und Verhaltensauffälligkeiten sowie eine allgemein verzögerte Entwicklung. Später führt die fortschreitende neurologische Degeneration zu einem Intelligenzverlust sowie dem Verlust motorischer Fähigkeiten. Die Patienten sterben meist in der zweiten Lebensdekade [34][35].

2.5.4 MPS IV - Morbus Morquio

Beim Krankheitsbild der MPS Typ IV liegt eine Störung im Abbau von Keratansulfat vor. Dieses GAG befindet sich vorwiegend im Knorpelgewebe und in der Kornea. Dies führt dazu, dass sich die Krankheit vor allem am Skelettsystem (Dysostosis multiplex, Gelenkhypermobilität, schwerer Kleinwuchs) und am Auge (Hornhauttrübung) manifestiert. Die Endgröße der Betroffenen ist sehr gering, variierend zwischen 95 cm bis 105 cm. Zwei Unterformen der MPS Typ IV sind bekannt. MPS IVA zeichnet sich durch einen Funktionsverlust des Enzym N-Acetylgalactosamin-6-sulfat aus, wohingegen MPS IVB durch eine Defizienz des Enzyms Beta-Galaktosidase, das neben dem Abbau von Keratansulfat außerdem für den Abbau von Gangliosiden verantwortlich ist, hervorgerufen wird. Die skelettale Beteiligung ist bei Morquio B weniger signifikant [29, 36-38].

2.5.5 MPS VI - Morbus Maroteaux-Lamy

Verursacht wird die Erkrankung durch eine Defizienz des Enzyms Aryl-Sulfatase B. Dieser Enzymdefekt führt zu einer Akkumulation der GAG Dermatansulfat und Chondroitin-4-Sulfat. Typische Symptome der Erkrankung sind Dysostosis multiplex, Hornhauttrübung, Klauenhände und Karpaltunnelsyndrom. Das Größenwachstum der Patienten ist in den ersten Jahren normal. Ab einem Lebensalter von circa sechs bis acht Jahren hören die Patienten auf zu wachsen. Eine Hepatosplenomegalie lässt sich ab diesem Alter ebenfalls häufig beobachten. Insgesamt ähneln die Symptome denen des Hurler-Syndroms. Bei den Patienten ist jedoch eine normale Intelligenz festzustellen [39].

2.5.6 MPS VII - Morbus Sly

Diese Unterform der Mukopolysaccharidose wird im Vergleich zu den anderen Unterformen deutlich seltener diagnostiziert. Grund für die Erkrankung ist ein Defekt der β -Glucuronidase. Dieser führt zu einer Akkumulation der GAG Dermatansulfat, Heparansulfat und Chondroitinsulfat. Die bisher wenigen beschriebenen Fälle lassen gewisse Gemeinsamkeiten wie Skelettveränderungen und Hepatosplenomegalie erkennen. Die Erscheinungsformen variieren von starken Krankheitsausprägungen mit Hydrops fetalis, skelettaler Dysplasie und mentaler Retardierung über deutlich mildere Ausprägungen. Die frühen Manifestationen der Erkrankung ähneln in ihrem Erscheinungsbild den Symptomen des Hurler-Syndroms, wohingegen die erst später in Erscheinung tretenden mildereren Formen durch normale Intelligenz und fehlende Hornhauttrübung gekennzeichnet sind [40]. In der vorliegenden Studie wurden keine Patientinnen mit MPS VII eingeschlossen.

2.6 Mukolipidosen (ML)

Der Begriff "Mukolipidose" wurde 1970 von Spranger und Wiedemann eingeführt, um mehrere Erkrankungen mit Merkmalen sowohl der Mukopolysaccharidosen als auch der Sphingolipidosen zu beschreiben [41]. Nur ML II (ursprünglich als I-Zell-Krankheit beschrieben) und ML III (ursprünglich als Pseudo-Hurler-Dystrophie beschrieben) beruhen auf einer ähnlichen Pathogenese [42]. ML I wird inzwischen als Sialidose bezeichnet und ist auf einen Mangel an Neuraminidase zurückzuführen. Die Mutation liegt im *NEU1* Gen. ML IV wird durch Mutationen im *MCOLN1*-Gen verursacht. Dieses

Gen kodiert für das Membranprotein Mukolipin-1. Pathogenetische Ursache der Krankheit ist eine Störung der Endozytose von Membranproteinen. Die Aktivität der lysosomalen Hydrolasen ist bei ML IV normal [43, 44].

Ebenso wie die Mukopolysaccharidosen unterliegen die Mukolipidosen Typ II/III α/β und γ einem autosomal rezessiven Erbgang. Erstbeschreiber der ML II im Jahr 1967 waren Leroy et al.. Maroteaux und Lamy beschrieben die ML III erstmals [45-47]. Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei $<1/100.000$. Genaue Zahlen zur weltweiten Verbreitung sind nicht bekannt, die ML kommen noch seltener vor als die MPS. Sowohl ein Gendefekt im *GNPTAB*-Gen (12q23.3), die α - und β -Untereinheiten kodierend, als auch ein Defekt des *GNPTG*-Gens, die γ -Untereinheit des UDP-N-Acetylglucosamin-Phosphotransferase-Komplexes kodierend, können eine ML verursachen [48]. Diese Gendefekte führen zu einem Fehlen oder einer Reduktion der Enzymfunktion. Normalerweise katalysiert dieses Enzym die Biosynthese von Mannose-6-Phosphat. Mannose-6-phosphat dient als Erkennungsmolekül für lysosomale Enzyme im Golgi-Apparat sowie anderen Organellen und Membranen [49-51]. Durch Fehlen (ML II) oder reduziertes Vorhandensein (ML III) dieses Markers kommt es zu einem verminderten Transport der Enzyme vom Syntheseort zu den Lysosomen und dadurch zu einer vermehrten Sekretion derselben [52]. Anders als bei den Mukopolysaccharidosen besteht daher bei den beiden Unterformen der Mukolipidosen kein funktioneller Defekt eines Enzyms, sondern eine verminderte intrazelluläre Aktivität verschiedener lysosomaler Enzyme infolge der vermehrten Sekretion, die zu einer Akkumulation unterschiedlicher Metaboliten führt. Die Krankheit ML II manifestiert sich bereits früh nach der Geburt. Patienten mit einer ML II überleben meist die erste Lebensdekade nicht. Relevanteste klinische Merkmale sind schnell fortschreitende Erkrankungen der Atemwege, des Herzens, des Skeletts und des Nervensystems [53, 54]. Die ML III zeigt einen deutlich mildereren Verlauf. Die Patienten erreichen das Erwachsenenalter. Symptome der ML III treten zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr auf. Klinisch zeigt sich meist keine Störung der geistigen Entwicklung der Patienten mit ML III. Typische Merkmale sind eine Vergrößerung der Gesichtszüge, Hornhauttrübung, Retinopathie, Herzklappenanomalien, Lungenfunktionsstörungen, Tracheal-/Bronchiomalazien, Skelettdysplasie, Skoliose, Gelenksteifheit, Kleinwuchs, Krallenhanddeformitäten, Karpaltunnelsyndrom und Rückenmarkskompression [54-56].

Die Diagnosesicherung erfolgt durch den Nachweis der erhöhten Aktivität verschiedener lysosomaler Enzyme im Serum. Auch das Verhältnis von intra- und extrazellulärer

Aktivität lysosomaler Enzyme sowie die Aktivität der Phosphotransferase in kultivierten Fibroblasten kann bestimmt werden. Die Unterscheidung der beiden Ausprägungsformen erfolgt anhand klinischer Kriterien. Die Bestimmung der Enzymaktivität (Phosphotransferase) ist kein zuverlässiger Parameter für die Unterscheidung von ML II und ML III, sodass die Differenzierung molekulargenetisch erfolgen muss. Oft ist in ML II-Fibroblasten keine Aktivität messbar gegenüber einer messbaren Restaktivität von 3-30 % in ML III-Fibroblasten [49].

Eine kausale Therapie gibt es derzeit noch nicht. Die Behandlung begrenzt sich auf eine symptomatische Behandlung der Grunderkrankung.

2.7 Diagnostik

Eine frühzeitige Diagnose der Erkrankung ist zur Verbesserung des Outcomes entscheidend. Aufgrund der wachsenden Anzahl von Therapieansätzen wird dies zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Vor Beginn der Laboruntersuchungen sollte jeder Patient mit Verdacht auf eine MPS einer gründlichen körperlichen und radiologischen, augenärztlichen und Hals-, Nasen-, Ohrenärztlichen Untersuchung unterzogen werden.

Darauf folgt ein mehrstufiger Untersuchungsprozess der Laborparameter der Patienten.

Der erste Schritt ist ein Screeningtest auf die GAG-Ausscheidung im Urin, möglichst im Sammelurin. Das Urinscreening umfasst den Berry-Spot-Test, einen semiquantitativen Suchtest auf GAG. Die Testgenauigkeit hinsichtlich Spezifität und Sensitivität wird bei diesem Verfahren sehr kritisch diskutiert [57-59]. Das Urinscreening umfasst weiterhin die quantitative Bestimmung der Gesamtglykosaminoglykane sowie die quantitative Differenzierung der GAG mithilfe von Elektrophorese oder Dünnschichtchromatographie [60].

Zuverlässigster laborchemischer Parameter ist jedoch der direkte Nachweis des entsprechenden Enzymdefekts. Hierbei wird eine fluorometrische Messung des jeweiligen Substratumsatzes durchgeführt. Diese Messung kann aus Serum, Plasma, Leukozyten oder Fibroblasten erfolgen [61, 62]. Eine molekulargenetische Analyse des betreffenden Gens sollte ergänzend unbedingt durchgeführt werden. Die Entwicklung von Hochdurchsatz-Multiplex-Enzym-Assays erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass zukünftig im Neugeborenen-Screening lysosomale Speicherkrankheiten früher erkannt werden können [63].

2.8 Therapiemöglichkeiten

Derzeit gibt es keine kurativen Therapiemöglichkeiten für die Patienten mit einer MPS und ML. Es erfolgt eine symptomatische Behandlung des jeweilig betroffenen Organsystems. Bei Skelettbeteiligung werden häufig Physiotherapie sowie orthopädische Behandlungen notwendig. Viele Patienten müssen sich chirurgischen Eingriffen unterziehen [64, 65]. Bei neurologischer und/ oder psychiatrischer Manifestation der Grunderkrankung ist oft eine medikamentöse Behandlung erforderlich.

Als systemischer Therapieansatz bei MPS kommt seit den 1980iger Jahren die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) zum Einsatz [66]. Die HSZT bewirkt, gerade wenn sie in frühen Stadien der Erkrankung durchgeführt wird, bei den Untergruppen MPS I, VI und VII eine deutliche Verbesserung des Krankheitsverlaufs [67-69]. Trotz zahlreicher Versuche konnte durch die HSZT leider kein Erfolg bei den Unterformen MPS II, III und IV erzielt werden [70-72].

Für die MPS-Unterformen I, II, IVA, VI und VII ist eine Enzyersatztherapie (EET) mit rekombinanten humanen Enzymen verfügbar, welche in regelmäßigen Zeitabständen intravenös verabreicht werden muss. Das Medikament wird über Kohlenhydratrezeptoren in die Zelle aufgenommen und zum Lysosom transportiert. Dort wird das akkumulierte Substrat hydrolysiert [73]. Auch hier verbessert ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn den Krankheitsverlauf deutlich. Die EET verbessert die Mobilität, Gehstrecke und die Lungenfunktion der Patienten. Die Hepatosplenomegalie ist rückläufig und die GAG-Ausscheidung im Urin wird reduziert [74-79].

Eine intravenös verabreichte EET kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. Dies ist der Grund, warum bisher kein Erfolg hinsichtlich der Wirkung auf die neuronale Symptomatik erzielt werden konnte. Die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke ist Ansatzpunkt neuer Therapien der MPS mit neuronaler Beteiligung (MPS I, II, III). Über ein implantiertes Ommaya-Reservoir oder über ein paravertebral implantiertes Port-System soll eine direkte intrathekale Enzymapplikation erfolgen.

Neue Therapieansätze zielen darauf ab, die Sekundärphänomene (z. B. Dysostosis multiplex) der MPS, die wie bei den rheumatoiden Erkrankungen häufig mit einem Anstieg der Inflamationsparameter vergesellschaftet sind, zu reduzieren. Laut erster klinischer Studien reduziert die Substanz Pentosanpolyphosphat mit antikoagulativen, prochondralen und antiinflammatorischen Eigenschaften die erhöhten GAG-Konzentrationen und hat somit positive Auswirkungen auf die Knorpel- und Knochenstruktur [80, 81].

Ein weiterer therapeutischer Ansatz zielt darauf ab, die Biosynthese der Speichersubstanzen durch eine sogenannte Substratreduktionstherapie (SRT) zu minimieren. Im Tiermodell konnten durch SRT mit Genistein eine Verminderung der Substratakkumulation sowie gute Ergebnisse hinsichtlich einer Verbesserung der Verhaltensauffälligkeiten und Neuroinflammation bei MPS III gezeigt werden. Klinische Studien mit Genistein bei Patienten mit MPS III konnten diese Erfolge nicht bestätigen [82-84].

Die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke wird außerdem mithilfe sogenannter Fusionsproteine angestrebt. Das Ziel dieses Therapieansatzes ist es, das zu substituierende Enzym mithilfe eines monoklonalen Antikörpers an den Zielort zu transportieren. Durch rezeptorvermittelte Transzytose soll das an das Fusionsprotein gekoppelte Enzym die Blut-Hirn-Schranke überwinden.

Derzeit befinden sich auch gentherapeutische Ansätze in der klinischen Prüfung. Ziel dieser Konzepte ist der Transfer nichtmutierter cDNA zur Korrektur der ererbten Mutationen oder die Überspringung gestörter Leseraster auf der mRNA-Ebene mithilfe der „Stop-codon-readthrough“-Therapie [85, 86].

Tabelle 2: Zugelassene Enzymersatztherapien bei MPS [79]

Erkrankung	Wirkstoffname	Handelsname	Dosis	Applikationsform
MPS I – M. Hurler, M. Hurler-Scheie, M. Scheie	Laronidase	Aldurazyme®	100 E/kg (1x/Woche)	i.v. Infusion
MPS II – M. Hunter	Idursulfase	Elaprase®	0,5 mg/kg (1x/Woche)	i.v. Infusion
MPS IVA – M. Morquio A	Elosulfase α	Vimizim®	2 mg/kg (1x/Woche)	i.v. Infusion
MPS VI – M. Maroteaux-Lamy	Galsulfase	Naglazyme®	1 mg/kg (1x/Woche)	i.v. Infusion
MPS VII – M. Sly	Vestronidase α	Mepsevii®	4 mg/kg (1x/14 d)	i.v. Infusion

i.v., intravenös

2.9 Pubertätsentwicklung bei MPS

In der Literatur wurden erstmals 1995 drei Fälle eines vorzeitigen Pubertätsbeginns bei Jungen mit MPS IIIA im Alter von 5,9, 6,6 und 9,6 Jahren beschrieben. Es wurden pubertäre Konzentrationen von Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)-abhängigen

Gonadotropinen, Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) festgestellt. Eine Erklärung für diese Beobachtung bleibt noch offen [87].

Eine 2019 veröffentlichte retrospektive Studie aus Deutschland mit einem Patientenkollektiv von 195 MPS III-Patienten beschrieb lediglich eine weibliche Patientin und einen männlichen Patienten mit vorzeitigen Pubertätszeichen. Die dort beschriebene Inzidenz von 1,1 % bestätigt damit nicht die in der Literatur vorbeschriebene vorzeitige Pubertätsentwicklung bei MPS III [88].

In retrospektiven Studien über den Krankheitsverlauf bei MPS I Hurler- Patienten nach HSZT wurden Veränderungen der Wachstumshormonkonstellation erwähnt. Eine Patientin zeigte im Alter von 7 11/12 Jahren eine Pubertas praecox, die sich mit Tanner-Stadium 3, Pubarche und Thelarche äußerte. [89].

In einem 2018 in China veröffentlichten Fallbericht einer Patientin mit MPS IV wird eine normale Pubertätsentwicklung mit regelmäßigem Zyklus, normaler Brustentwicklung und Sexualhormonen im altersentsprechenden Referenzbereich beschrieben [90].

2.10 Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI)

2013 wurde in den Niederlanden eine große Studie zur Erfassung von Größen- und Gewichtsverlauf bei MPS III Patienten durchgeführt, die zur Erstellung von Größen- und Gewichtstabellen bei Morbus Sanfilippo dienen sollte. Resultat der Studie war die Feststellung einer deutlichen Reduktion des Längenwachstums der Patienten ab dem 6. Lebensjahr. In der Studie konnte außerdem ein erhöhter BMI im Vergleich zum Kontrollkollektiv ermittelt werden. Die Endgröße der an der Studie teilnehmenden Frauen lag bei durchschnittlich 165,4 cm [91]. Eine vergleichbare in Deutschland durchgeführte Studie zeigte ein ähnliches Wachstumsmuster, wobei die Endgröße im weiblichen deutschen Patientenkollektiv 9,5 cm kleiner war, als bei den niederländischen Patienten. Dies verhielt sich beim Gewichtsvergleich ähnlich. Der BMI von erwachsenen MPS III Patienten war in beiden Ländern nur marginal unterschiedlich (weiblich: Deutschland 20,7 kg/m², Niederlande 20,2 kg/m²) [88]. Studien zur Körpergröße der MPS-Subtypen MPS I, IV und VI zeigten signifikantere Auffälligkeiten in der Größenentwicklung. Erste Auffälligkeiten im Längenwachstum bei MPS IH-Patienten sind typischerweise im Alter zwischen sechs und 18 Monaten beschrieben. Ohne Therapie erreichen die Patienten eine maximale Endgröße von 110 cm. Ein BMI oberhalb der 50. Perzentile ist bei vielen MPS IH-Patienten vorhanden [89]. Weibliche Patienten mit MPS IV wiesen im Alter von 18 Jahren eine Durchschnittsgröße von 113,1 ± 22,6 cm

mit einem durchschnittlichen BMI von $25,6 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$ auf [92]. Bei Patienten mit MPS VI ist ein ähnlicher Wachstumsverlauf wie bei MPS IV beschrieben, mit einem verlangsamten Wachstum ab dem Alter von zwei Jahren. Ohne Therapie erreichen die Patienten eine mediane Endgröße von 103,7 cm mit einer Spanne zwischen 80-169 cm [74].

Das verminderte Längenwachstum bei MPS wird auf eine Kombination aus Kontrakturen, Knochenwachstumsstörungen und endokrinen Abnormitäten zurückgeführt [89].

2.11 Schwangerschaft bei MPS-Patientinnen

Die bisher größte Studie über Fertilität und Schwangerschaft bei Patienten mit einer MPS wurde von Stewart et al. veröffentlicht [93]. In die Fallserie wurden acht Mütter mit neun Schwangerschaften und fünf Väter mit MPS eingeschlossen. Die in dieser Fallserie beschriebenen Schwangerschaften und Geburten bei MPS-Patientinnen wurden aufgrund der vorliegenden Grundkrankheit als Hochrisikoschwangerschaften und -geburten eingestuft. Alle in der Studie untersuchten Kinder der MPS-Patientinnen zeigten eine komplikationslose Entwicklung. Während der Schwangerschaften kam es bei den Patientinnen zu folgenden Symptomen: Schmerzen in der Lendenwirbelsäule, Migräne, Reflux, erhöhte Gewichtszunahme, Zwischenblutungen, Hypertonus, Tachykardie und Hyperemesis gravidarum.

Die Geburt erfolgte in sieben Fällen als geplanter Kaiserschnitt, zwei Frauen wurden vaginal entbunden. Der angegebene Grund für die Kaiserschnitte war ein Missverhältnis von kindlichem Kopf zu mütterlichem Beckenmaß. Bei einer der Patientinnen kam es zu einem transfusionsbedürftigen Blutverlust unter der Geburt, die Entwicklung des Kindes erfolgte trotz des Kaiserschnitts unter Zuhilfenahme einer Zange. Bei einer der Patientinnen wurde die Geburt in der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) aufgrund kardialer Probleme der Mutter eingeleitet. Skelettale Beckenanomalien und die Kindslage indizierten in diesem Fall eine Sektio. In fünf Fällen wurde das Anästhesieverfahren bei Sektio beschrieben: Sowohl Spinal-, Epidural- als auch Allgemeinanästhesien kamen zur Anwendung. Gute anästhesiologische Kenntnisse der besonderen Atemwegssituation und eine intensive Vorbereitung des Geburtsteams wurden als Voraussetzung für die Durchführung der Sektio beschrieben. Postpartale Probleme traten bei zwei Frauen auf, in einem Fall eine operationspflichtige Mastitis mit Abszessbildung und eine Umbilikalhernie, in einem anderen Fall eine Verschlechterung der vorbestehenden Mitralklappeninsuffizienz. Sechs von acht Frauen stillten ihre Kinder.

Einer der Säuglinge wurde als Frühgeborener in der 34. SSW per Sektio entbunden. Als Grund für die vorzeitige Entbindung wurde die extrem kleine Körperlänge (114 cm) der Mutter angegeben. Dieser Säugling musste postnatal intensivmedizinisch betreut werden. Ein anderer Säugling hatte nach der Geburt Atemprobleme und wurde ebenfalls auf einer neonatologischen Station überwacht. Ein weiteres Kind zeigte nach der Geburt Hypoglykämien und kardiale Probleme in Form eines kleinen Ventrikel-Septumdefektes mit Links-Rechts-Shunt und persistierendem Foramen ovale. Drei von neun Kindern hatten Geburtsmaße unter der 3. Perzentile. Keines der Kinder hatte ein Geburtsgewicht über der 50. Perzentile, drei der Kinder hatten eine Geburtslänge oberhalb der 50. Perzentile. Angaben zum Kopfumfang der Kinder wurden nicht gemacht. Alle Kinder sind im Verlauf als gesund beschrieben; von einer MPS Erkrankung bei den Kindern wurde nicht berichtet.

Vier der beschriebenen Frauen erhielten eine EET während der Schwangerschaft. Es traten darunter keine Komplikationen auf. Eine Patientin bekam EET während der Laktation. Diese Patientin entschied sich, die ersten 24 Stunden nach der EET-Infusion nicht zu stillen, da sie die Befürchtung hatte, die Enzymkonzentration der Milch könnte erhöht sein [93].

Hendriksz et al. beschrieben 2004 eine Patientin mit MPS IH, welche ungewollt schwanger wurde. Die Patientin war eine der ersten, bei denen im Alter von 14 Lebensmonaten eine Knochenmarktransplantation durchgeführt wurde. Nach normaler Pubertätsentwicklung wurde die Patientin mit 21 Jahren schwanger. Die Vorstellung in der MPS-Ambulanz erfolgte in der 7. SSW. Aufgrund der Sorge vor einem Fortschreiten der eigenen Gesundheitsprobleme und der Befürchtung, eine adäquate Fürsorge für das Kind nicht gewährleisten zu können, entschied sich die Patientin zusammen mit ihrem Partner für einen Schwangerschaftsabbruch in der 9. SSW [94].

Der erste Fallbericht über den Schwangerschafts- und Geburtsverlauf bei einer Patientin mit MPS IV wurde 2005 von Salinas et al. veröffentlicht. Die dort dargestellte Patientin wurde im Alter von 21 Jahren schwanger. Vor Eintreten der Schwangerschaft bestand ein regelmäßiger Menstruationszyklus, die Schwangerschaft wurde in der 16. + 4 Woche erkannt. Die Patientin hatte bei der Erstuntersuchung ein Körpergewicht von 23 kg bei einer Körpergröße von 87,5 cm. Die Untersuchungen zeigten unter anderem eine Herzklappeninsuffizienz, eine arterielle Hypertonie, einen Perikarderguss und eine restriktive Lungenerkrankung. Im Schwangerschaftsverlauf entwickelte die Patientin eine medikamentenpflichtige Exazerbation der Lungen- und Herzerkrankung.

Außerdem zeigte sich ein Polyhydramnion, dessen Ursache nicht gefunden werden konnte. Nach 28+3 SSW kam es aufgrund der gynäkologischen Untersuchungsbeobachtungen, Dyspnoe und schlechter Schmerztoleranz zur vorzeitigen Kaiserschnittentbindung. Trotz Frühgeburtlichkeit und damit in Verbindung stehenden Komplikationen entwickelte sich das Mädchen später gut. Die Geburtsmaße waren 1180 g (<1.P.), APGAR 8/9, ohne Anzeichen struktureller Veränderungen. Die Auswahl eines geeigneten Anästhesieverfahrens wurde als Herausforderung beschrieben. Am Ende entschied man sich für eine Sektio in Regionalanästhesie [95].

2006 veröffentlichten Anbu et al. einen Kurzbericht über die Schwangerschaft einer MPS IH-Patientin. Im Alter von 21 Jahren wurde die Patientin im Rahmen einer Phase 3 Studie mit einer EET (Laronidase) behandelt. Unter der Therapie kam es zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Zeichen der Erkrankung. Circa 80 Wochen nach EET-Beginn wurde die Patientin schwanger. Aufgrund der Ungewissheit der Wirkung der EET auf den Feten wurde die EET unterbrochen. Nach einem anfänglich normalen Schwangerschaftsverlauf bekam die Patientin in der 29. SSW vorzeitige Wehen und wurde vaginal von einem 1250 g (<1.P.) schweren gesunden Mädchen entbunden. 24 Monate nach Unterbrechen der EET zeigten die Untersuchungen eine deutliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes der Patientin, sodass erneut mit der EET begonnen wurde [96]. Die Stillzeit wurde nicht beschrieben.

Remérand et al. berichteten 2008 von einer Patientin mit einer MPS IH, welche im Alter von vier Jahren eine allogene Knochenmarktransplantation erhielt und nach normaler Pubertätsentwicklung im Alter zwischen 19 und 26 Jahren vier Kinder gebar. Alle vier Schwangerschaften traten ohne reproduktionsmedizinische Unterstützung ein. Antenatale Spezialuntersuchungen wurden von der Mutter abgelehnt. Die Geburten erfolgten nach 37, 39, 38 und 37 SSW, alle vier Kinder hatten ein Geburtsgewicht unter der 50. Perzentile (12., 40., 12., 7. Perzentile). Alle Geburten erfolgten als geplante Sektio. Als Grund dafür wurde ein Missverhältnis von kindlichem Kopfumfang zum mütterlichen Becken angegeben. Die vier Kinder (alle weiblich) werden als gesund mit normaler geistiger Entwicklung beschrieben [97].

In einem niederländischen Fallbericht über präsenile Demenz bei einer Frau mit später diagnostizierter MPS IIIB ist eine Schwangerschaft dieser Patientin beschrieben. Die Patientin wurde im Alter von 28 Jahren Mutter einer gesunden Tochter. Schwangerschafts- und Geburtsverlauf der Patientin sowie Geburtsmaße des Kindes sind nicht

weiter beschrieben. Die Patientin erreichte eine Körpergröße von 165 cm bei einem Körpergewicht von 72 kg [98].

Sohn et al. beschreiben in einem Fallbericht von 2010 die Schwangerschaft bei einer Frau mit der Diagnose einer milden MPS II. Eine Chorionzottenbiopsie ermöglichte bereits in der neunten Schwangerschaftswoche den Nachweis der gleichen heterozygoten *p.R443X* Mutation im *IDS*-Gen bei der ungeborenen Tochter, von der die Mutter ebenfalls Genträgerin war. Die Schwangerschaft wurde als komplikationslos beschrieben. Die Mutter hatte eine Körpergröße von 148 cm. Bei der Geburt in der 38. SSW traten keine Probleme auf. Das Kind wurde mit einem Geburtsgewicht von 2600 g (<10.P.) geboren. Zunächst zeigte die Neugeborene keine eindeutigen Morbus Hunter-typischen Merkmale. Lediglich ein Frontal bossing durch einen verfrühten Fontanellenschluss war zu beobachten. In den folgenden kinderärztlichen Untersuchungen wurde im Alter von zwei Monaten ein Atriumseptumdefekt und eine Pulmonalvenostenose diagnostiziert. In Folge der operativen Versorgung verstarb das Kind im Alter von 11 Monaten. Ein Zusammenhang des mütterlichen Morbus Hunter mit den kindlichen Anomalien wurde diskutiert und als eher unwahrscheinlich eingestuft [99].

2015 beschrieben Castorina et al. die erste MPS IS-Patientin, welche unter fortlaufender EET mit Laronidase sowohl über die gesamte Schwangerschaft als auch Stillzeit behandelt wurde. Bereits drei Jahre vor der Schwangerschaft erhielt die 32-jährige Frau eine EET mit Laronidase. Das Kind wurde als gesunder Junge mit einem Geburtsgewicht von 2500 g (<5.P.) nach 37 Schwangerschaftswochen per primärer Sektio entbunden. Der Junge wurde drei Monate gestillt. In laborchemischen Untersuchungen wurden keine Antikörper gegen Laronidase und keine erhöhten GAG-Konzentrationen nachgewiesen. Der Junge wurde als normal entwickelt beschrieben [100].

Troko et al. veröffentlichten 2016 die Fallbeschreibung einer Patientin mit MPS IHS, welche im Alter von 23 Jahren schwanger wurde. Die Schwangerschaft trat auf natürlichem Weg ein, es erfolgte eine genetische Beratung der Eltern vor der Geburt. Die Schwangerschaft verlief, bis auf Schmerzen an der Symphyse und eine Atemwegsinfektion vor der Geburt, problemlos. Die Patientin erhielt EET während der gesamten Schwangerschaft. Unter der EET (Aldurazyme) wurden keine Komplikationen beschrieben. In der 37. Schwangerschaftswoche erfolgte die Geburt eines männlichen Säuglings per komplikationsloser primärer Sektio. Die Patientin hatte eine kleine Körpergröße und einen BMI von 27 kg/m². In der Vorgeschichte der Patientin waren unter

anderem Atemwegsprobleme, eine Hüftkontraktur sowie Herzprobleme zu finden. Der Junge hatte Längenmaße oberhalb der 50. Perzentile [101].

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientinnen

Die Kontaktaufnahme zu den Patientinnen erfolgte an insgesamt acht Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz. In die Studie eingeschlossen wurden die Stoffwechselzentren in Mainz, Hamburg, Berlin, Münster, Göttingen, Hannover, Wien und Zürich, bei denen Patienten mit Stoffwechselerkrankungen registriert sind. Für alle teilnehmenden Zentren wurde ein positives Ethikvotum ausgestellt. Für Berlin war lediglich eine Kenntnisnahme über die Durchführung der Studie von der Ethikkommission erforderlich.

Einschlusskriterien der Studie waren weibliches Geschlecht, die Diagnose einer Mukopolysaccharidose oder einer Mukolipidose sowie Alter ≥ 16 Jahre. Die Patientinnen beziehungsweise deren gesetzlicher Vormund wurden telefonisch oder per Email durch die jeweils betreuenden Stoffwechselzentren kontaktiert und über die Studie sowie deren Ablauf informiert. Anschließend wurden postalisch die Informationsschrift, eine Einwilligungserklärung und ein frankierter Rückumschlag an die teilnehmenden Patientinnen versandt. Den Patientinnen standen drei Teilnahmemöglichkeiten zur Verfügung. Sie konnten 1. den Fragebogen schriftlich, in Papierform zugesandt bekommen, 2. einen Teilnahme-Link per Email erhalten, den Fragebogen somit online mithilfe einer Software namens „Limesurvey“ bearbeiten oder 3. telefonisch kontaktiert werden und den Fragebogen somit mündlich beantworten. Sobald die unterschriebenen Einwilligungserklärungen in der Villa Metabolica der Universitätsklinik Mainz eingetroffen waren, wurde mit den Patientinnen beziehungsweise deren gesetzlichen Betreuern auf dem gewünschten Weg Kontakt aufgenommen.

Des Weiteren wurden MPS-Patientinnen über die Studie im Rundbrief der Selbsthilfegruppe „Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.“ informiert. Außerdem wurde die Befragung bei den MPS-Familien- und Patientenkonferenzen in Wurzbach (Deutschland) im November 2015 und 2016 vorgestellt.

Die Befragung erfolgte im Zeitraum zwischen November 2015 und August 2018.

Der Teilnahme stimmten 41 Patientinnen beziehungsweise deren gesetzliche Betreuer zu. Davon beantworteten 27 Patientinnen den Fragebogen in Papierform, drei online und 11 Patientinnen telefonisch.

3.2 Fragebogen

Der Fragebogen enthielt insgesamt 65 Fragen (siehe Anhang). Der allgemeine Teil beinhaltete standardisierte soziodemographische Fragen, Fragen zu Ausbildung und Beruf, allgemeine Fragen zu der Erkrankung, dem Typ der MPS-Erkrankung, dem Verlauf, Komplikationen (Hirndruckzeichen, Enge des kraniozervikalen Übergangs, Hornhauttrübung, Herzerkrankung, Atemprobleme, Hepatosplenomegalie, orthopädische Probleme) sowie derzeitige oder frühere Therapien inklusive eventuell durchgeführter Operationen.

Der spezielle Teil des Fragebogens beinhaltete Fragen zur Pubertätsentwicklung (Menarche, Pubarche, Brustentwicklung, Längenwachstum) und der gynäkologischen Anamnese (Regelmäßigkeit der Monatsblutung, Zyklusregulierende-/Verhütungsmethoden, Schwangerschaften, Fehlgeburten, Schwangerschaftsabbrüche, gynäkologische Operationen) sowie Fertilität (Alter und Anzeichen der Wechseljahre). Der Fragebogenteil, welcher sich an die Patientinnen richtete, die eine oder mehrere Schwangerschaften erlebt haben, beinhaltete Fragen zu Schwangerschaft (genetische Beratung, ärztliche Unterstützung, Komplikationen, Gewichtszunahme, EET und Medikamente während der Schwangerschaft), Geburt (Geburtsmodus, Schwangerschaftswoche, eventuelle Probleme peripartal, Geburtsgewicht, und -größe und Kopfumfang des Kindes sowie Fragen zur Gesundheit des Kindes) und der Stillzeit.

Zur digitalen Umsetzung des Fragebogens wurde die Software „LimeSurvey“ verwendet. Die Software ist frei verfügbar und dient der Erstellung sowie Veröffentlichung von Online-Fragebögen. Dieses Programm ermöglicht es, auch ohne Programmierkenntnisse eine Online-Umfrage zu erstellen. Die Software wurde von dem Australier Jason Cleeland entwickelt und erstmals 2003 veröffentlicht. Der online-Fragebogen wurde mit der Version 2.72.1 + 171012 erstellt [102].

3.3 Analyse der Daten

Die Ergebnisse der Befragung wurden in einer Datenbank pseudonymisiert erfasst. Die statistische Analyse erfolgte mit Microsoft Excel 2008 Version 12.0 und dem Statistikprogramm IBM SPSS Version 23.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl der Patienten mit MPS/ML wurden die meisten Daten deskriptiv dargestellt. Die Darstellung der Daten erfolgte mittels absoluter und relativer Häufigkeiten sowie Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt nahmen 41 Patientinnen aus sieben Stoffwechsellzentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz an der Befragung teil. Die Verteilung der MPS-Subtypen ist in Abbildung 1 dargestellt. Das Stoffwechsellzentrum Göttingen hatte keine zu den Einschlusskriterien passenden Patientinnen.

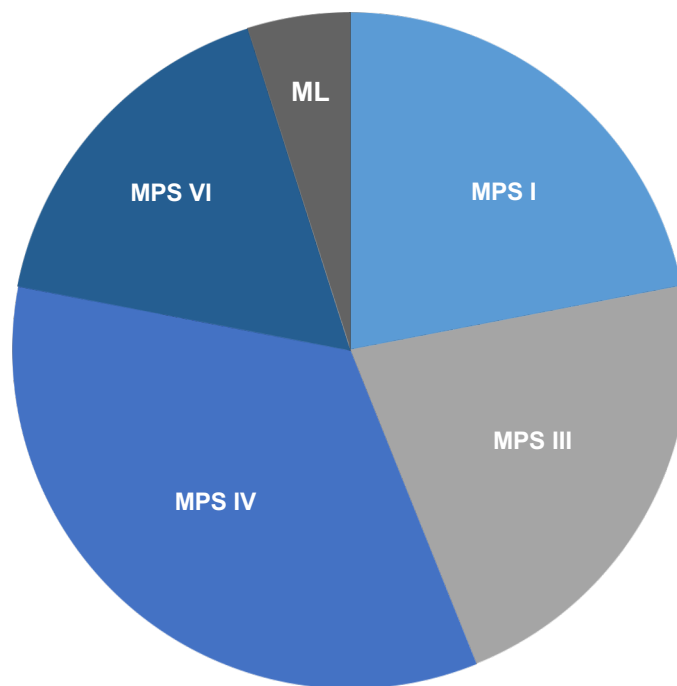


Abbildung 1: Verteilung der MPS-Subtypen an der Gesamtkohorte. Anzahl der Patientinnen des jeweiligen Subtyps: MPS I: 9, MPS III: 9, MPS IV: 14, MPS VI: 7, ML: 2

Das Alter der teilnehmenden Patientinnen liegt im Durchschnitt bei 33,85 Jahren, mit einer Spanne von 17 bis 65 Jahren.

Acht der Patientinnen machten Angaben zu insgesamt zwölf Schwangerschaften.

Lediglich vier Patientinnen machten Angaben zu den Fragen zur Menopause.

4.2 Soziodemographie

68,3 % der 41 Frauen gaben zum Zeitpunkt der Befragung an ledig, 29,3 % verheiratet oder in fester Partnerschaft/Lebensgemeinschaft lebend zu sein. Eine der Frauen war geschieden, verwitwet war keine der Frauen.

Die verheirateten Patientinnen sind entweder MPS Typ IS, Typ IV oder Typ VI zuzuordnen.

Sechs von acht Patientinnen, die eine oder mehrere Geburten erlebt hatten, waren verheiratet, eine gab an, in fester Partnerschaft/Lebensgemeinschaft zu leben. Eine der Frauen mit Kind war zum Zeitpunkt der Befragung geschieden.

Die Größe der Haushalte umfasste im Median insgesamt drei Personen, einschließlich der Patientin selbst.

4.3 Ausbildung und Beruf

Der am häufigsten erreichte Schulabschluss der Patientinnen ist mit 22 % Mittlere Reife/Realschulabschluss, 31,7 % der Patientinnen hatte zum Zeitpunkt der Befragung (noch) keinen Schulabschluss.

Eine Berufsausbildung haben 56,1 % der Patientinnen abgeschlossen. Der am häufigsten angegebene Abschluss ist eine Ausbildung/Lehre (36,1 %). 39,1 % der Frauen gaben an, erwerbstätig zu sein. Im Kollektiv der nicht erwerbstätigen Frauen sind die Erwerbsunfähigkeit sowie eine derzeit absolvierte Ausbildung die am häufigsten geäußerten Gründe. Der Großteil der erwerbstätigen Frauen ist in einem Angestelltenverhältnis beschäftigt (2 Arbeiterinnen, 16 Angestellte, 2 Beamtinnen). Eine Patientin ist selbstständig.

4.4 Allgemeine Fragen zur Erkrankung

Das mediane Gewicht der Patientinnen beträgt $44 \pm 12,87$ kg (Minimum 18,3 kg, Maximum 70 kg), bei einer medianen Größe von 145 ± 19 cm (Minimum 101 cm, Maximum 179 cm) und einem medianen BMI von $21,63 \pm 3,67$ kg/m² (Minimum 13,6 kg/m², Maximum 31,9 kg/m²).

Die früheste Diagnose einer MPS-Erkrankung wurde im Alter von drei Monaten gestellt, die späteste Diagnosestellung erfolgte bei einer 59-jährigen Patientin. Die Diagnosestellung der Patientinnen erfolgte im Median im Alter von $6 \pm 11,6$ Jahren. Abbildung 2 zeigt die unterschiedliche Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Es ist zu sehen, dass deutliche Unterschiede zwischen den MPS-Subtypen bestehen.

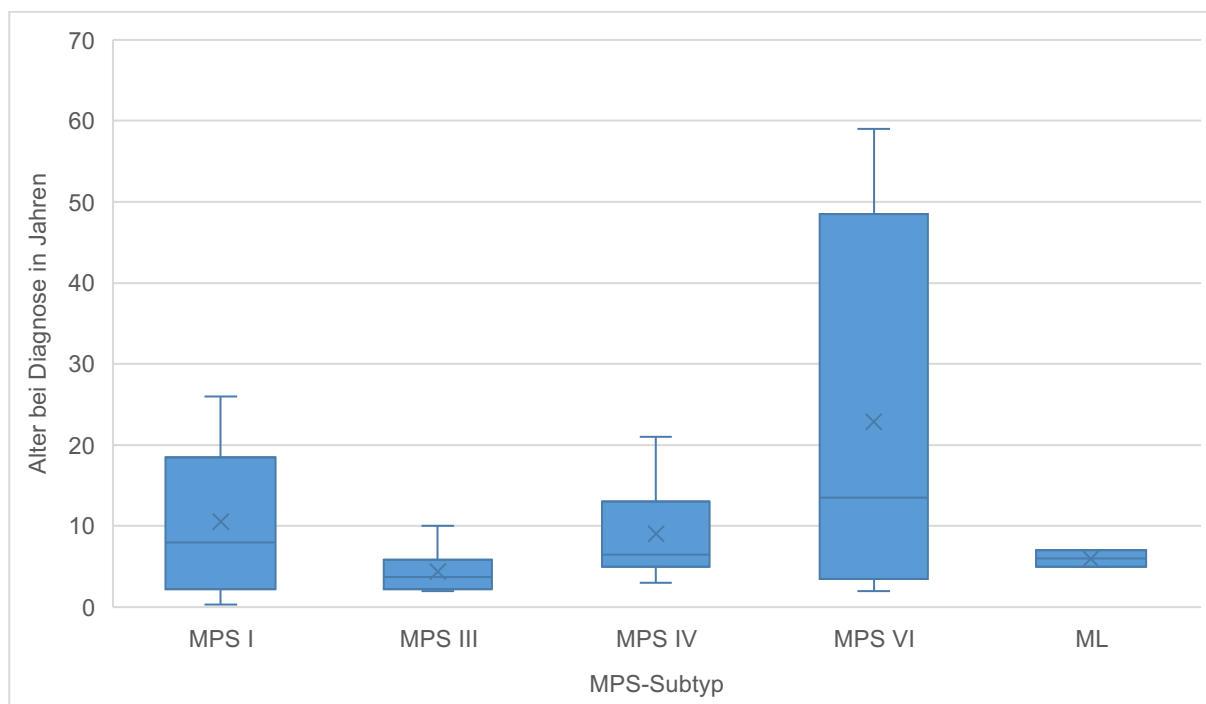


Abbildung 2: Patientenalter bei Diagnose der MPS-/ ML-Erkrankung

Eine Knochenmarkstransplantation erfolgte bei zwei Patientinnen mit MPS I im Alter von zwei 8/12 und drei Jahren. Diese Patientinnen sind 1998 und 1999 geboren. Die Diagnose erfolgte im Alter von drei und vier Monaten.

Eine Enzyersatztherapie erhielten zum Zeitpunkt der Befragung 43,9 % der Patientinnen. Diese wurde in einem Altersmedian von $20 \pm 14,1$ Jahren begonnen.

11 von 41 Patientinnen erhielten abgesehen von der EET keine Medikation. Der Medikamentenplan der Patientinnen umfasst in 70,7 % der Fälle mindestens ein Medikament neben der EET. Die am häufigsten angegebenen Arzneimittel sind in die Gruppen der Antikonvulsiva und Herzmedikamente einzuordnen. Eine große Zahl der Patientinnen substituiert Vitamin D und andere Nahrungsergänzungsmittel.

Eine Atemunterstützung wird zumindest stundenweise, meist nachts, von 14,6 % der Patientinnen benötigt.

Eine Rollstuhlpflichtigkeit ließ sich bei 34,1 % der Befragten erheben. Dabei stellt die Gruppe der MPS III Patientinnen mit 50 % der Rollstuhlpflichtigen prozentual den größten Teil dar.

4.5 Begleiterkrankungen

Die Grunderkrankung der MPS/ ML führt zu zahlreichen Begleiterkrankungen. Tabelle 3 zeigt die Verteilung der MPS/ML-immanenten Erkrankungen, aufgeteilt nach dem

Subtyp der Grunderkrankung. 7,3 % der befragten Patientinnen geben an, in ihrer Vorgeschichte einen gesteigerten Hirndruck gehabt zu haben. Eine Enge des kraniozervikalen Übergangs ist bei 43,9 % der Patientinnen bekannt. Unter einer Hornhauttrübung leiden 61 %. Eine Herzerkrankung besteht bei 53,7 % der Frauen. Sieben Frauen geben an, nächtliche Sauerstoffabfälle zu kennen. Wie weiter oben bereits beschrieben, sind diese Patientinnen mit einer Atemhilfe versorgt. Eine zumindest leichte Hepato- und/oder Splenomegalie wurde 46,3 % der Studienteilnehmerinnen diagnostiziert. Orthopädische Diagnosen in Form von Hüft- (75,3 %) und/oder Wirbelsäulenproblemen (70,7 %) sind bei 36 der 41 Patientinnen bekannt und stellen unter den Begleiterkrankungen die größte Gruppe dar. Des Weiteren besteht bei 15 Patientinnen ein teilweise operationspflichtiges Karpaltunnelsyndrom.

Tabelle 3: Übersicht der Begleiterkrankungen bei den befragten Patientinnen mit MPS/ ML

			Begleiterkrankungen										
			gesteigerter Hirndruck	Enge des kraniozervikalen Übergangs	Hornhauttrübung	Herzerkrankung	Atemprobleme	nächtlicher Sauerstoffabfall	Leber-/ Milzvergrößerung	Wirbelsäulenprobleme	Hüftprobleme	Karpaltunnelsyndrom	Gesamt
MPS-Subtyp	MPS I	Anzahl	2	6	8	7	2	0	6	6	5	6	9
		Innerhalb MPS-Subtyp	22,2 %	66,7 %	88,9 %	77,8 %	22,2 %	0,0%	66,7 %	66,7 %	55,6%	66,7%	
		% vom Gesamtwert	4,9%	14,6 %	19,5 %	17,1 %	4,9%	0,0%	14,6 %	14,6 %	12,2%	14,6%	22,0%
	MPS III	Anzahl	0	0	2	3	2	2	7	5	6	0	9
		Innerhalb MPS-Subtyp	0,0%	0,0%	22,2 %	33,3 %	22,2 %	22,2 %	77,8 %	55,6 %	66,7%	0,0%	
		% vom Gesamtwert	0,0%	0,0%	4,9%	7,3%	4,9%	4,9%	17,1 %	12,2 %	14,6%	0,0%	22,0%
	MPS IV	Anzahl	0	5	10	5	4	2	3	12	12	3	14
		Innerhalb MPS-Subtyp	0,0%	35,7 %	71,4 %	35,7 %	28,6 %	14,3 %	21,4 %	85,7 %	85,7%	21,4%	
		% vom Gesamtwert	0,0%	12,2 %	24,4 %	12,2 %	9,8%	4,9%	7,3%	29,3 %	29,3%	7,3%	34,1%
	MPS VI	Anzahl	1	6	5	6	4	3	3	5	6	5	7
		Innerhalb MPS-Subtyp	14,3 %	85,7 %	71,4 %	85,7 %	57,1 %	42,9 %	42,9 %	71,4 %	85,7%	71,4%	
		% vom Gesamtwert	2,4%	14,6 %	12,2 %	14,6 %	9,8%	7,3%	7,3%	12,2 %	14,6%	12,2%	17,1%

		Begleiterkrankungen										
		gesteigerter Hirndruck	Enge des kraniozervikalen Übergangs	Hornhauttrübung	Herzerkrankung	Atemprobleme	nächtlicher Sauerstoffabfall	Leber-/ Milzvergrößerung	Wirbelsäulenprobleme	Hüftprobleme	Karpaltunnelsyndrom	Gesamt
ML	Anzahl	0	1	0	1	1	1	0	1	2	1	2
	Innerhalb Subtyp	0,0%	50,0 %	0,0%	50,0 %	50,0 %	50,0 %	0,0%	50,0 %	100,0 %	50,0%	
	% vom Gesamtwert	0,0%	2,4%	0,0%	2,4%	2,4%	2,4%	0,0%	2,4%	4,9%	2,4%	4,9%
Gesamt	Anzahl	3	18	25	22	13	8	19	29	31	15	41
	% vom Gesamtwert	7,3%	43,9 %	61,0 %	53,7 %	31,7 %	19,5 %	46,3 %	70,7 %	75,6%	36,6%	100,0%

4.6 Operationen

Bei acht von 41 Patientinnen war bislang keine Operation erforderlich. Bei 80,5 % der Patientinnen wurde in der Anamnese von mindestens einer Operation berichtet. Die Gruppe der orthopädischen Eingriffe hat den größten Anteil. Die kraniозervikale Enge war bei 14 von 18 Patientinnen bereits interventionspflichtig. Drei von 41 Patientinnen geben an, eine Shuntventilanlage zur Senkung des intrakraniellen Drucks erhalten zu haben. Bei drei von 25 Patientinnen mit Hornhauttrübung wurde eine Hornhauttransplantation durchgeführt. Vier der 22 herzkranken Patientinnen mussten bereits am Herzen operiert werden. Hernienoperationen wurden bei sechs Patientinnen durchgeführt. Von insgesamt 79 operativen Eingriffen fanden 49 Operationen aufgrund orthopädischer Begleiterkrankungen statt. 30 der 49 Operationen erfolgten an Hüfte, Karpaltunnel und an der Wirbelsäule. Weitere orthopädische Interventionen umfassten unter anderem Operationen an den Knien (Totalendoprothese, Arthroskopie, Operationen am Bandapparat), Beinstellungs- und Halluxkorrekturen. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über alle bei den Befragten durchgeführten Operationen.

Tabelle 4: Übersicht der bei den befragten Patientinnen mit MPS/ ML durchgeführten Operationen

		Operationen am kraniozervikalen Übergang	Shunt (Ventil)- Anlage	Hornhauttrans- plantation	Herz- Operationen	Hernien- Operationen	Karpaltunnel- Operationen	Hüft- Operationen	Wirbelsäulen- Operationen	Operation bei Karpaltunnel- syndrom	Gesamt	
MPS-Subtyp	MPS I	Anzahl	3	2	1	1	4	6	1	0	3	7
		Innerhalb MPS-Subtyp	42,9%	28,6%	14,3%	14,3%	57,1%	85,7%	14,3%	0,0%	42,9%	
		% vom Gesamtwert	9,1%	6,1%	3,0%	3,0%	12,1%	18,2%	3,0%	0,0%	9,1%	21,2%
	MPS III	Anzahl	0	0	0	0	1	0	0	0	2	3
		Innerhalb MPS-Subtyp	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	66,7%	
		% vom Gesamtwert	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	3,0%	0,0%	0,0%	0,0%	6,1%	9,1%
	MPS IV	Anzahl	5	0	1	0	0	1	7	4	11	14
		Innerhalb MPS-Subtyp	35,7%	0,0%	7,1%	0,0%	0,0%	7,1%	50,0%	28,6%	78,6 %	
		% vom Gesamtwert	15,2%	0,0%	3,0%	0,0%	0,0%	3,0%	21,2%	12,1%	33,3%	42,4%
	MPS VI	Anzahl	6	1	1	3	1	4	3	1	2	7
		Innerhalb MPS-Subtyp	85,7%	14,3%	14,3%	42,9%	14,3%	57,1%	42,9%	14,3%	28,6%	
		% vom Gesamtwert	18,2%	3,0%	3,0%	9,1%	3,0%	12,1%	9,1%	3,0%	6,1%	21,2%
	ML	Anzahl	0	0	0	0	0	1	2	0	1	2
		Innerhalb ML	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	100,0%	0,0%	50,0%	
		% vom Gesamtwert	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	3,0%	6,1%	0,0%	3,0%	6,1%
Gesamt		Anzahl	14	3	3	4	6	12	13	5	19	33

4.7 Pubertätsentwicklung

Der Altersmedian der Menarche liegt bei $14 \pm 1,89$ Jahren. Vier der Patientinnen geben an, sich nicht mehr an das Alter der Menarche zu erinnern. Zwei Patientinnen im Alter von 19 und 20 Jahren haben zum Zeitpunkt der Befragung ihre Monatsblutung noch nicht bekommen. Die Jüngste der Frauen war zum Zeitpunkt der Menarche neun, die Ältteste 17 Jahre alt.

Die Angaben zum Wachstum der ersten Achselhaare differieren zwischen 12 und 30 Jahren, wobei ein Median von $13,5 \pm 4,31$ Jahren zu verzeichnen ist. Bei 12,2 % der Frauen zeigte sich (noch) kein Achselhaarwachstum. Die Altersspanne dieser fünf Frauen liegt zwischen 18 und 48. Eine Patientin bekam erst nach der ersten Schwangerschaft eine spärliche Achselbehaarung. 46,3 % der Patientinnen konnte sich nicht mehr an das Alter bei Beginn der Achselbehaarung erinnern.

Die Spanne der Altersangabe zu Beginn der Pubarche liegt zwischen 11 bis 30 Jahren mit einem Median bei $13 \pm 3,94$ Jahren. Wie beim Achselhaarwachstum aufgeführt, bekam die bereits oben erwähnte Patientin erst nach der ersten Schwangerschaft eine Schambehaarung. 46,3 % der Studienteilnehmerinnen geben an, das Alter der ersten Schambehaarung nicht zu erinnern.

Die Angaben zum Alter der Beendigung der Thelarche liegen zwischen dem 11. bis 20. Lebensjahr. Der Abschluss der Thelarche liegt bei $16 \pm 2,08$ Jahren. 34,1 % der Studienteilnehmerinnen können sich an das Alter bei Beendigung der Thelarche nicht mehr erinnern. Bei sechs Patientinnen in der Altersspanne von 18-21 Jahren war die Brustentwicklung zum Zeitpunkt der Befragung noch nicht beendet.

Die Beendigung des Längenwachstums weist eine große Zeitspanne auf (4 - 21 Jahre), mit einem Median von $15 \pm 4,19$ Jahren. Fünf Patientinnen konnten sich an das Alter bei Ende des Längenwachstums nicht mehr erinnern.

Abbildung 3 zeigt eine Übersicht über die Stadien der Pubertät in Korrelation mit dem Lebensalter.

Wie in Abbildung 4 zu sehen, besteht eine deutliche Divergenz unter den MPS-Subtypen im Hinblick auf das Alter bei Wachstumsende. Die Abbildung zeigt, dass die jüngste Patientin (MPS IV) beim Erreichen ihrer Endlänge (107 cm) vier Jahre alt war.

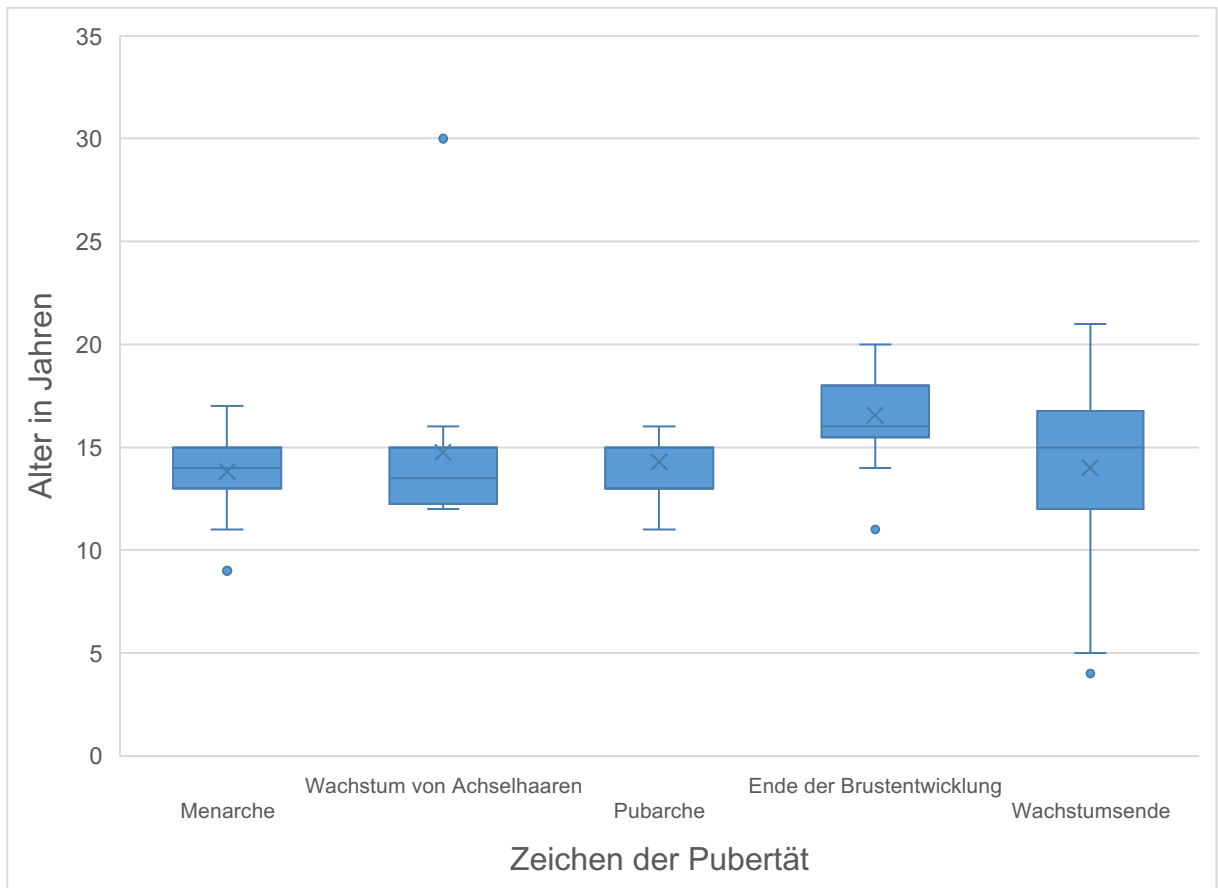


Abbildung 3: Alter bei Anzeichen der Pubertät bei den befragten Patientinnen mit MPS/ ML

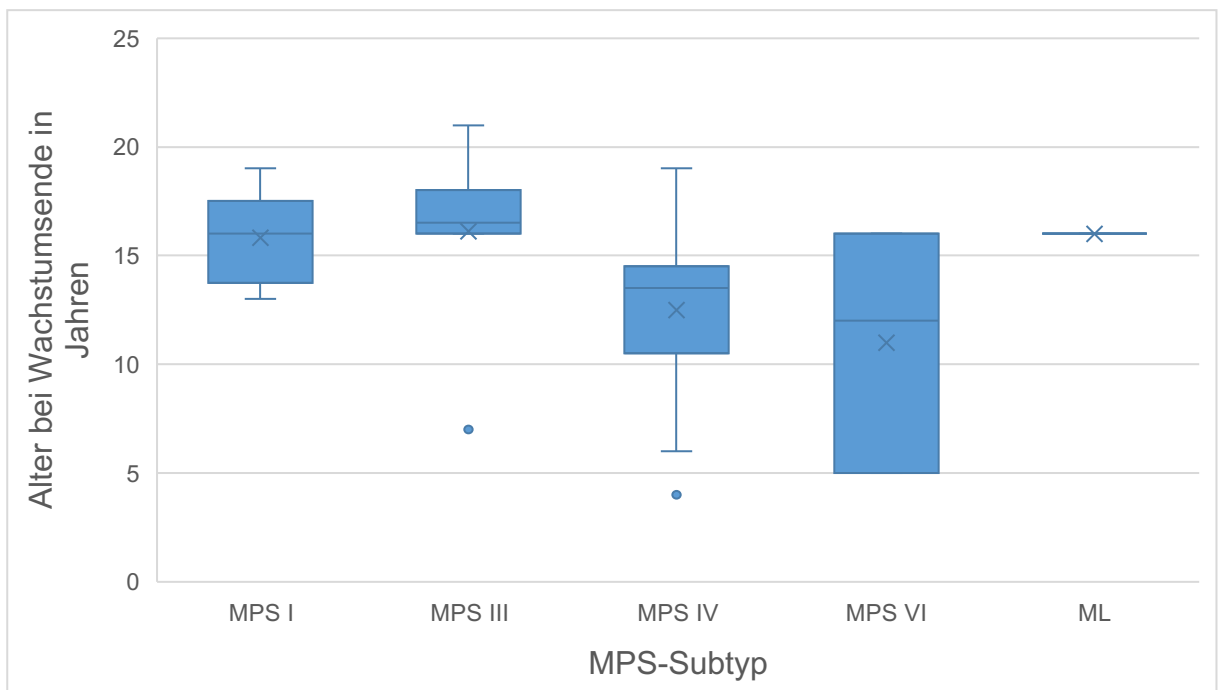


Abbildung 4: Alter bei Beendigung des Längenwachstums bei Patientinnen mit MPS/ ML

4.8 Sonstige gynäkologische Anamnese

Abbildung 5 zeigt die unterschiedlichen Zyklusmuster aufgeteilt nach MPS-/ML-Subtyp. Ein erheblicher Anteil der Patientinnen gibt an, einen unregelmäßigen Zyklus zu haben (39 %). 17,1 % der Frauen leiden während des Zyklus unter starken Schmerzen. Bei 24,4 % besteht eine ausgeprägt starke Monatsblutung. 31,7 % der Frauen geben an, eine regelmäßige Menstruation ohne stärkere Schmerzen oder Blutungen zu haben. Eine Patientin machte keine Angaben zu ihrem Zyklus.

Es zeigt sich, dass Patientinnen mit MPS III häufig Zyklusunregelmäßigkeiten aufweisen.

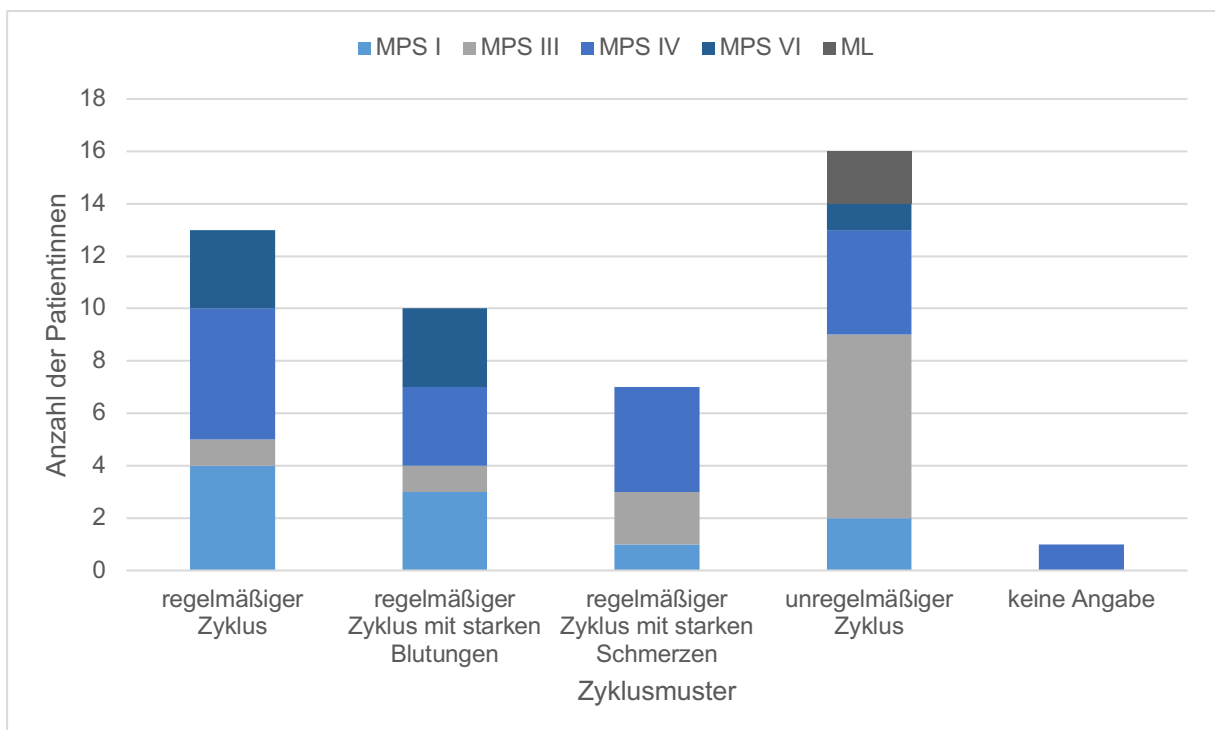


Abbildung 5: Verteilung der Zyklusmuster der MPS-/ML-Patientinnen, aufgeteilt nach dem Erkrankungssubtyp

Die Frage nach zyklusregulierenden Maßnahmen/Verhütungsmethoden ergibt, dass 39 % der Patientinnen „die Pille“ einnehmen. Die Einnahme der „Pille“ erfolgt insbesondere bei den Patientinnen mit der Unterform MPS Typ III aus medizinischer Indikation, zur Zyklusregulation. Abbildung 6 gibt eine Übersicht über alle von den Patientinnen dieser Studie angewendeten Verhütungsmethoden oder zyklusregulierenden Maßnahmen. 32 % der Patientinnen geben an, mit Kondom zu verhüten. Zwei Patientinnen mit MPS Typ III bekommen die „Dreimonatsspritze“, um den menstruationsbegleitenden Stimmungsschwankungen, Blutungen und Schmerzen vorzubeugen. Ein

Vaginalring wird von einer Patientin angewendet. Andere gängige Verhütungsmethoden wie Spirale, Implantat, Diaphragma und „natürliche Verhütung“ werden von keiner der Studienteilnehmerinnen genutzt. 17 der 41 (41,5 %) befragten Frauen wenden keine Verhütungsmethode an. Andere Verhütungsmethoden werden von 4,9 % der Patientinnen genutzt. Die Angaben der Patientinnen, die eine Schwangerschaft erlebt haben, präsentieren sich wie folgt: Vier von acht Patientinnen verhüteten vor und/oder nach der Schwangerschaft mit der Pille, drei Frauen mit Kondomen, eine der Frauen hatte eine Eileiterunterbindung. Hierbei ist nicht klar, in welchem zeitlichen Zusammenhang diese mit der Schwangerschaft stand. Eine Patientin gibt an, trotz Vasektomie des Ehemannes schwanger geworden zu sein.

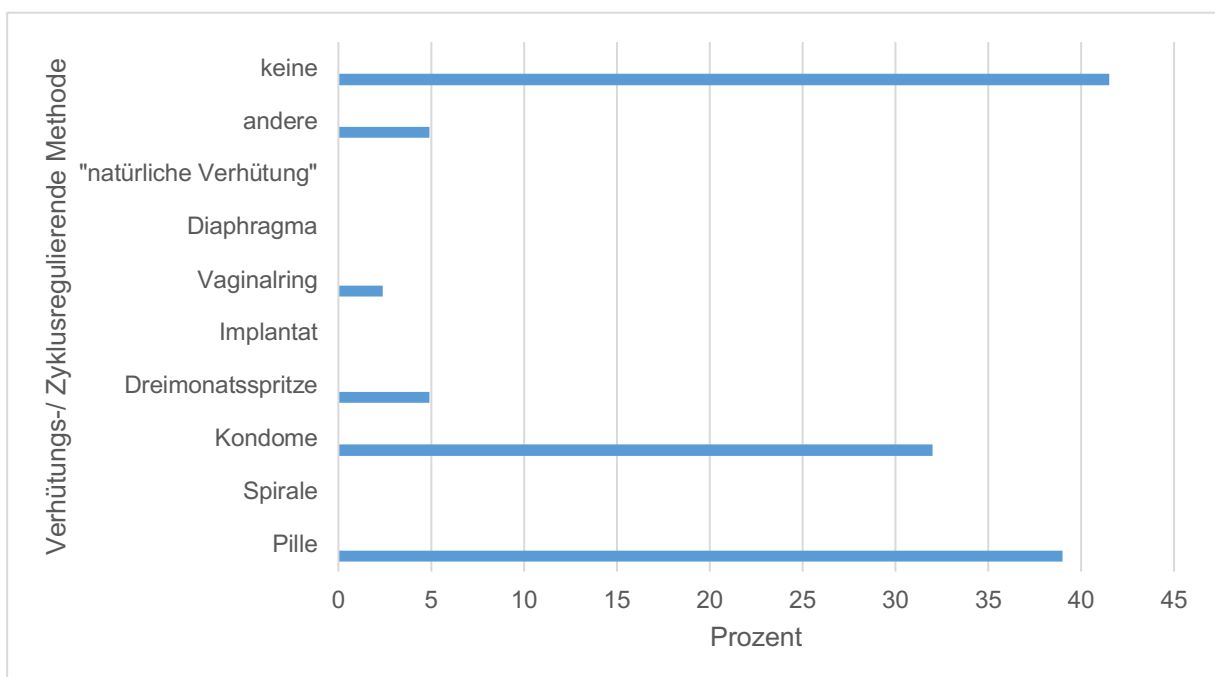


Abbildung 6: Übersicht über die angewendeten Verhütungsmethoden/ zyklusregulierende Maßnahmen bei den befragten Patientinnen mit MPS/ML

4.9 Schwangerschaftsanamnese

Acht Frauen erlebten eine oder mehrere Schwangerschaften, fünf Frauen waren einmal schwanger, zwei Frauen bekamen zwei Kinder, eine der Teilnehmerinnen hat drei Kinder zur Welt gebracht.

Die Patientin, welche drei Kinder geboren hat, hatte zusätzlich einen Schwangerschaftsabbruch in der achten Schwangerschaftswoche. Der Grund für diesen Abbruch ist nicht angegeben worden.

Eine Patientin entschied sich für einen Schwangerschaftsabbruch in der zwölften Schwangerschaftswoche. Die Schwangerschaft sei im Alter von 33 Jahren trotz stattgehabter Vasektomie beim Ehemann der Patientin eingetreten. Die Patientin gibt an, nach Eintreten der Schwangerschaft eine genetische Beratung gehabt zu haben. Ein Gendefekt bei dem Feten sei nicht eruierbar gewesen. Die Ärzte hätten sich bezüglich der Schwangerschaft neutral verhalten. Komplikationen habe es bis zum Schwangerschaftsabbruch keine gegeben. Der Abbruch erfolgte auf Wunsch der Patientin und ihres Ehemannes.

Keine der Frauen gibt an, einen Abort gehabt zu haben.

4.10 Gynäkologische Operationen

Fünf Patientinnen geben an, bereits eine oder mehrere gynäkologische Operationen gehabt zu haben. Hierbei wurden eine Entfernung eines Fibroadenoms der Brustdrüse (MPS Typ IVA), eine Resektion fibroepithelialer Polypen an den Schamlippen (MPS Typ IIIA), eine Hysterektomie mit Entnahme der Eierstöcke nach entzündeter Eierstockzyste (MPS Typ IIIA), eine Salpingektomie nach Eileiter- und Eierstockzyste (MPS Typ IS) und ein Schleimhautpolyp der Gebärmutter (MPS IVB) beschrieben. Keine dieser Patientinnen berichteten von einer Schwangerschaft.

4.11 Menopause

Die Menopause war zum Zeitpunkt der Befragung bei vier Patientinnen bereits eingetreten. Zwei Frauen machten Angaben zu Ihrem Alter bei Beginn der Menopause (50 Jahre, MPS VI; 45 Jahre, MPS IVA). Die anderen beiden Patientinnen, die die Menopause erreicht hatten, sind an einer MPS Typ IV erkrankt.

Die am häufigsten beschriebenen Symptome der Menopause sind Hitzewallungen und Gelenkschmerzen bei jeweils drei der vier Frauen. Außerdem werden depressive Verstimmung (zwei Patientinnen), Schlafstörungen (eine Patientin) und Scheidentrockenheit (eine Patientin) aufgeführt. Eine Patientin gibt an, seit Beginn der Menopause unter einem Kontaktekzem beider Brustwarzenhöfe zu leiden.

4.12 Schwangerschaften

In dieser Arbeit werden insgesamt zehn vollendete sowie zwei abgebrochene Schwangerschaften beschrieben (drei mit MPSI HS/S, drei mit MPS IVA/B, sechs mit MPS VI). Das Alter der Mütter bei Geburt der Kinder beträgt durchschnittlich $27,64 \pm 4,68$ Jahre.

Das durchschnittliche Alter der Mütter bei der Geburt des ersten Kindes liegt bei $27,38 \pm 5,32$ Jahren. Diese Patientinnen weisen eine mediane Körperlänge von $143,5 \pm 8,3$ cm auf. Alle Frauen, die eine Schwangerschaft erlebt haben, waren in einer festen Partnerschaft oder verheiratet. Eine der Patientinnen ist inzwischen geschieden. Bei den Frauen mit eingetretener Schwangerschaft liegt das durchschnittliche Alter der Menarche bei $14,42 \pm 1,4$ Jahren. Damit entspricht es dem Alter der Menarche aller 41 Studienteilnehmerinnen (Median 14 Jahre). Drei von acht Frauen geben einen regelmäßigen Zyklus an, ebenfalls drei einen regelmäßigen Zyklus mit starken Blutungen, zwei von acht haben einen unregelmäßigen Zyklus.

Bei drei Frauen wurde vor der Schwangerschaft, bei zwei Frauen bei bereits bestehender Schwangerschaft eine genetische Beratung durchgeführt. Drei Frauen haben keine genetische Beratung erhalten.

In ihrem Wunsch schwanger zu werden fühlten sich zwei Frauen sehr gut durch alle behandelnden Ärzte unterstützt. Drei der Frauen fühlten sich lediglich durch einige Ärzte unterstützt. Drei der Frauen geben an, erst nach Eintritt der Schwangerschaft eine ärztliche Beratung in Anspruch genommen zu haben. Keine der Frauen fühlte sich schlecht unterstützt.

Hinsichtlich der ärztlichen Betreuung während der bestehenden Schwangerschaften fühlten sich vier Frauen sehr gut und drei Frauen gut betreut. Eine mäßige oder schlechte Betreuung durch die behandelnden Ärzte äußert keine der Frauen. Eine Patientin machte hierzu keine Angabe.

Alle Schwangerschaften traten auf natürlichem Wege ein. Eine Hormonbehandlung oder künstliche Befruchtung war bei keiner der Patientinnen erforderlich.

Bei allen Patientinnen wurde mindestens eine besondere Untersuchung während der Schwangerschaft durchgeführt. Dabei wurde bei sieben Schwangerschaften eine Ultraschall-Feindiagnostik vorgenommen. Bei vier Schwangerschaften erfolgte eine Fruchtwasseruntersuchung. Eine Chorionzottenbiopsie wurde in einem Fall durchgeführt. Andere spezielle Untersuchungen sind nicht angegeben worden.

Insgesamt traten während der Schwangerschaften keine ungewöhnlichen Komplikationen auf. Eine Patientin gibt an, bei allen drei Schwangerschaften unter Schwangerschaftsübelkeit mit Erbrechen (Hyperemesis gravidarum) gelitten zu haben, diese Patientin hat eine bekannte substitutionspflichtige Hypothyreose. Eine Patientin berichtet von einem Reflux. Verneint werden andere Komplikationen, v.a. Proteinurie, arterielle

Hypertonie, Ödeme, Gestationsdiabetes, Blutungen, Infektionen, Zervixinsuffizienz, vorzeitige Wehen, Placentainsuffizienz, vorzeitiger Blasensprung, Präeklampsie oder HELLP-Syndrom.

Bei sieben Schwangerschaften berichten die Frauen von einer Gewichtssteigerung von 5 bis 10 kg. Zwei Patientinnen geben eine Gewichtssteigerung von 10 bis 15 kg in der Schwangerschaft an. Eine der Patientinnen kann sich nicht mehr an die Gewichtszunahme erinnern. Mehr als 15 kg und weniger als 5 kg nahm keine der Patientinnen zu.

Während der Schwangerschaft erhielten drei Frauen eine EET. Die Patientinnen haben die MPS-Subtypen IS und MPS VI. Die MPS IS-Patientin erhielt etwa 12 Jahre vor ihrer Schwangerschaft EET (Laronidase). Eine Patientin mit MPS VI erhielt bereits circa 10 Jahre vor Eintreten der Schwangerschaft eine EET mit Galsulfase. Eine Patientin (MPS VI) erhielt seit dem 25. Lebensjahr eine EET, im Alter von 33 Jahren wurde sie mit dem dritten Kind schwanger. In zwei Fällen wurde die vor der Schwangerschaft verabreichte Dosierung beibehalten. Die dritte Patientin machte keine Angabe zur Dosierung der EET in der Schwangerschaft.

Vier Frauen nahmen während der Schwangerschaft keine Medikamente ein. Eine Patientin mit Hypothyreose substituierte während aller drei Schwangerschaften 75 µg L-Thyroxin, eine Patientin nahm vor und während der Schwangerschaft Folsäure- und Eisen-Präparate ein. Eine Frau bekam Medikamente gegen Reflux (nicht näher definiert).

4.13 Geburt

Drei der zehn Geburten erfolgten per vaginaler Entbindung, die übrigen Geburten fanden als primäre Sektio statt. Grund für die Sektio waren in allen Fällen Beckenanomalien der Frauen, wobei drei an der Hüfte voroperiert waren. Aus dem Fragebogen geht jedoch nicht hervor, in welchem zeitlichen Zusammenhang diese Operation mit der Geburt des Kindes steht. Die Patientin mit bereits drei stattgehabten Geburten gibt an, zweimal per Sektio entbunden worden zu sein. Eine der drei Geburten sei auf natürlichem Weg erfolgt. Die Kinder wurden im Median in der 38. ± 1,2 Schwangerschaftswoche geboren.

Unter der Geburt wird von vier Patientinnen das Auftreten von Komplikationen beschrieben, in zwei Fällen maternale und in zwei Fällen neonatale Komplikationen. Maternale Komplikationen waren Beatmungsprobleme während der Sektio aufgrund kraniozervikaler Stenose sowie Beckenprobleme aufgrund der Größe des Kindes.

Neonatale Komplikationen waren grünes Fruchtwasser sowie Fruchtwasseraspiration (jeweils ein Kind).

Ein Kind musste für 24 Stunden auf der Neugeborenenstation aufgrund von Atemproblemen überwacht werden. Eine Spezifizierung der Atemprobleme kann aus dem Fragebogen nicht entnommen werden. Ein Kind entwickelte im Verlauf einen Neugeborenenikterus. Dieses Kind wurde in der 37. SSW mit einem Geburtsgewicht von 2455 g geboren.

Alle Kinder waren Einlingsschwangerschaften und -geburten.

Die Geburtsmaße der Kinder sind in der folgenden Tabelle detailliert beschrieben (Tabelle 5; Seite 39-40). Die Geburtsmaße lagen bis auf eine Ausnahme alle unterhalb der 50. Perzentile (P.). Hierbei ist anzumerken, dass das Geschlecht der Kinder in dem Fragebogen nicht erfragt wurde. Für die Geburtsmaße Größe und Gewicht gilt, dass alle Angaben in das Streuungsmaß der Perzentilen von 1 bis 55 fallen. Acht von zehn Kindern hatten ein Geburtsgewicht bzw. eine Geburtslänge unterhalb der 10. P.. Bei fünf von 10 Kindern lagen sowohl Größe als auch Gewicht unter der 10. P.. Zwei von 10 Kindern hatten bei einem Geburtsgewicht > 10. P. ausschließlich eine Geburtslänge unter der 10. P.. Daten zum Kopfumfang sind nur von sieben der Kinder bekannt. Drei von sieben Kindern wiesen eine primäre Mikrozephalie auf (Kopfumfang bei Geburt < 3. P.); alle drei Kinder stammen von der gleichen Mutter mit MPS Typ VI. Ergänzend ist zu erwähnen, dass bei allen drei Kindern auch die Maße für Gewicht und Länge bei Geburt unterhalb der 10. P. lagen. Nur bei einem Kind lag der Kopfumfang bei Geburt oberhalb der 50. P.. Dieses Kind wurde per primärer Sektio geboren.

Die APGAR Werte der Kinder zeigen keine Auffälligkeiten.

Alle zehn Kinder werden von ihren Müttern als gesund beschrieben.

4.14 Stillzeit

Sieben der zehn Kinder wurden gestillt. Im Median erfolgte ab dem Alter von drei Monaten das Zufüttern von Säuglingsnahrung. Eine Patientin stillte zum Zeitpunkt der Befragung noch voll (fünf Monate nach Geburt).

Der am häufigsten angegebene Grund für eine sofortige Ersatzmilchfütterung ist, dass das Stillen nicht funktioniert habe. Eine der Frauen entschied sich bewusst, nicht zu stillen. Diese Patientin bekam während der Schwangerschaft und nach der Geburt eine EET. Die Entscheidung gegen das Stillen erfolgte aufgrund von Schwierigkeiten in der

praktischen Umsetzung bei orthopädischen Problemen der Mutter. Eine Patientin entwickelte nach circa einem Monat eine Brustentzündung.

Zwei der Frauen erhielten während der Stillzeit weiterhin die Enzyersatztherapie in üblicher Dosis. Von Komplikationen wird nicht berichtet.

Tabelle 5: Daten zu Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit bei den befragten Patientinnen mit unterschiedlichen MPS-Formen

MPS-Typ	I HS	I S	I S	IV A	IV B	VI	VI	VI
Körperlänge (cm)	138	139	162	155	150	147	139	140
Entbindungsform	Primärer KS	Primärer KS	Natürliche Geburt	I. Primärer KS II. Primärer KS	Primärer KS	Inter- ruptio 3. Mo- nat	Primärer KS	I. Natürliche Geburt II. Natürliche Ge- burt III. Primärer KS Interruptio 8. SSW
Grund für primäre Sektio	Geburtslage (K) Becken-probleme (M)	Beckenprobleme (M)	-	I. Becken- probleme (M) II. Becken- probleme (M)	Becken- probleme (M)	-	Becken- probleme (M)	III. Becken- probleme (M)
Alter der Mutter bei Geburt (Jahre)	19	28	27	I. 24 II. 28	30	33	35	I. 23 II. 24 III. 33
EET während der Schwangerschaft	nein	Ja, Dosis unverändert	nein	I. nein II. nein	nein	nein	Ja, Dosis unverändert	I. nein II. nein III. ja
Komplikationen während der Schwangerschaft	Reflux	Emesis	nein	nein	nein	-	nein	I. Emesis II. Emesis III. Emesis
Schwangerschaftswoche bei Geburt	38.	39.	41.	I. 37. II. 38.	37.	-	37.	I. 37. II. 38. III. 38.
Perinatale/ peripartale Probleme	Intubationsprobleme (M)	k.A.	Grünes Fruchtwasser (K)	II. Fruchtwasser-aspiration(K)	24 Stunden Atemunterstützung (K)	-	nein	II. erhöhter Blutverlust (M)

MPS-Typ	I HS	I S	I S	IV A	IV B	VI	VI	VI
Geburtsmaße des Kindes mit altersabhängiger Perzentile	GG: 3100g (28. P. (m), 33. P. (w)) GL: 47 cm (3. P. (m/w)) KU: k.A.	GG: 2250 g (1. P. (m/w)) GL: 48 cm (7. P. (m), 8. P. (w)) KU k.A.	GG: 3270 g (29. P. (m), 35. P. (w)) GL: 52 cm (46. P. (m), 55. P. (w)) KU: 34 cm (8. P. (m), 24. P. (w))	I. GG: 2500 g (4. P. (m/w)) GL: 46 cm (1. P. (m/w)) KU: 33 cm (3. P. (m), 11. P. (w)) II: GG: 2890 g (16. P. (m), 18. P. (w.)) GL: 48 cm (7. P. (m), 8. P. (w)) KU: 33 cm (3. P. (m), 11. P. (w))	GG: 3292 g (42. P. (m), 49. P. (w)) GL: 51 cm (41. P. (m), 48. P. (w)) KU: 36 cm (84. P. (m), 95. P. (w))	-	GG: 2455 g (3. P. (m/w)) GL: 49 cm (14. P. (m), 18. P. (w)) KU: 33cm (3. P. (m), 11. P. (w))	I. GG 2550 g (5. P. (m/w)) GL: 48 cm (7. P. (m), 8. P. (w)) KU: 32 cm (<1. P. (m), 1. P. (w)) II. GG: 2460 g (4. P. (m), 3. P. (w)) GL: 46 cm (1. P. (m/w)) KU: 31,5 cm (<1. P. (m/w)) III: GG: 2274 g (2. P. (m), 1. P. (w)) GL: 44 cm (<1. P. (m/w)) KU: 31 cm (<1. P. (m/w))
APGAR	k.A.	k.A.	9/10/10	I: 7/8/9 II: 8/9/10	7/9/10	-	k.A.	k.A.
Stillzeit	ca. 1 Monat, dann Brustdrüsenentzündung	min. 5 Monate voll, bei Datenerhebung noch voll gestillt	8 Monate voll	I: nicht gestillt, stillen habe nicht funktioniert II: s.o.	8 Monate voll, ab dem 9. Monat abgestillt	-	nicht gestillt, Entscheidung dagegen	I. 3 Monate II. 2 Monate III: 2 Monate

HS, Hurler-Scheie; S, Scheie; KS, Kaiserschnitt; SSW, Schwangerschaftswoche; EET, Enzyersatztherapie; M, Mutter; K, Kind; GL: Geburtslänge; GG, Geburtsgewicht; KU, Kopfumfang bei Geburt; k.A., keine Angabe; P, Perzentile; m, männlich; w, weiblich

5 Diskussion

5.1 Einleitung

In dieser Arbeit werden erstmals Daten zu Pubertät, Schwangerschaft, Geburt, Stillzeit und Wechseljahren von Patientinnen mit der Diagnose einer Mukopolysaccharidose oder Mukolipidose dargestellt. Alle erhobenen Daten beruhen auf der Selbstauskunft der Patientinnen. Insgesamt nahmen 41 Frauen an der Befragung teil, zwölf Schwangerschaftsverläufe wurden erfasst. Dies ist die bisher umfangreichste Datenerhebung zu diesen Themenkomplexen.

5.2 Diskussion der Methode

Die bislang veröffentlichten Fallbeschreibungen erfolgten aus Sicht der behandelnden Ärzte. Die hier angewandte Methode der Patientenbefragung ergänzt die bisherigen Beobachtungen um die Perspektive der Betroffenen. Die enge Vernetzung der beteiligten Stoffwechselzentren ermöglichte es, eine große Anzahl der Frauen mit MPS/ML zu erreichen. Die intensive Betreuung der in den Zentren registrierten Patientinnen machte die Kontaktaufnahme mit den Studienteilnehmerinnen möglich. Die Patientinnen zeigten trotz des Zeitaufwandes eine große Bereitschaft, an der Befragung teilzunehmen. Eine gute Adhärenz zwischen den Patientinnen und den Mitarbeitern der betreuenden Stoffwechselzentren kann einen positiven Effekt auf die Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie haben. Es erwies sich als hilfreich, die Beantwortung im Beisein einer der Studienärzte oder die Studie begleitender Mitarbeiter durchzuführen, sodass Unklarheiten in der Beantwortung der Fragen oder in den Antwortdetails sofort erfasst und geklärt werden konnten. Außerdem erwiesen sich Rückfragen bei einzelnen Angaben in der späteren Auswertung als gewinnbringend. Insbesondere bei dem Patientenkollektiv mit einer neuronalen Beteiligung der Erkrankung wurde der Fragebogen durch die gesetzlichen Betreuer, welche in den meisten Fällen die Eltern waren, ausgefüllt. Daraus resultiert eine eingeschränkte Subjektivität der Antworten.

Der Fragebogenteil zur Erhebung der Daten der Pubertätsentwicklung beinhaltet die Frage nach dem Alter bei Beendigung der Brustentwicklung. Dies erschwerte die Auswertung, da sich ein erheblicher Anteil der befragten Frauen an das genaue Alter des Endes der Brustentwicklung nicht erinnern konnte und hierzu auch nur wenig Daten der Gesamtbevölkerung vorliegen.

In dem Fragebogen wurde das Geschlecht der Kinder der MPS-erkrankten Mütter nicht erfragt. Die Berechnung der Geburtsperzentilen erfolgte daher jeweils für beide Geschlechter mit Angabe von männlich (m) oder weiblich (w). In der Definition *Small for Gestational Age* (SGA) oder Mikrozephalie führte dies jedoch nicht zu Abweichungen der Anzahl der Betroffenen.

5.3 Diskussion des Patientenkollektivs

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen und der geringen Anzahl erwachsener Frauen mit der Diagnose einer MPS oder ML ist eine Erhebung statistisch signifikanter Fallzahlen erschwert. Noch kleiner ist das Kollektiv dieser Frauen, die bereits ein oder mehrere Kinder geboren haben.

Der Großteil der erfassten Fragebögen wurde von in Deutschland lebenden Patientinnen erstellt. Aus diesem Grund wurden die Daten mit denen des statistischen Bundesamtes zur deutschen Allgemeinbevölkerung verglichen.

Der Fragebogen ergab einen Familienstand von 68,3 % ledigen Frauen. Im Vergleich zum Bundesdurchschnitt von 2013, erhoben in der Mikrozensus-Studie des statistischen Bundesamtes, zeigten sich hier deutliche Abweichungen von der Normalbevölkerung. Im Bundesdurchschnitt waren nur 37,2 % der Frauen ledig. Vergleicht man diese Daten mit denen anderer Patientengruppen mit körperlicher oder geistiger Behinderung, zeigt sich, dass die Gruppe der MPS/ML-Patientinnen einen deutlich höheren Anteil lediger Patientinnen aufweist (Familienstand weiblicher Behinderter in Deutschland: ledig: 15,2 %). Das statistische Bundesamt differenziert jedoch nicht nach Art und Ausprägung der Behinderung. Die Patientinnen mit MPS/ML zeigen offenkundige krankheitstypische Stigmata. Außerdem sind die Frauen häufig auf intensive Unterstützung in der Alltagsbewältigung angewiesen. Einige Subtypen der Erkrankung weisen eine schwere geistige Retardierung auf. Dies können Erklärungen für die hohe Anzahl lediger Frauen sein.

Die Daten zu einer von drei Schwangerschaften einer Patientin wurden bereits partiell in einer Arbeit von Stewart et al. erfasst. In der vorliegenden Arbeit erfolgt jedoch die Darstellung der Pubertät und aller drei Schwangerschaften aus Sicht der Patientin.

In der MPS-Ambulanz der Universitätsmedizin Hamburg Eppendorf ist eine Patientin mit der Diagnose einer ML III, welche drei Kinder austrug, bekannt. Trotz vieler Bemühungen konnte diese Patientin nicht erreicht und somit nicht in diese Studie eingeschlossen werden. Dennoch sollte die Kenntnis dieser Mutterschaften hier Erwähnung

finden, da sie zeigt, dass eine Schwangerschaft auch bei dieser Diagnose und den damit verbundenen körperlichen Einschränkungen der Mutter möglich ist.

5.4 Diskussion der Ergebnisse

5.4.1 Pubertät

Die Pubertätsstadien werden seit den 1960er Jahren nach Tanner eingeteilt. Diese Einteilung umfasst Pubarche und Brustentwicklung [103]. Die Thelarche kennzeichnet den Beginn der Pubertät bei Mädchen. Dieser liegt in einem Alter von etwa 11 Jahren (8–13 Jahren). Manchmal zeigt sich als erstes Pubertätszeichen die Pubarche mit einem Durchschnittsalter bei 11 Jahren (7,5–13 Jahre). Etwa zwei Jahre nach Auftreten der ersten Pubertätszeichen kommt es im Alter von 12,7 Jahren (11,5–16 Jahre) zum Eintreten der Menarche [103].

In der aktuellen Literatur wird ein positiver säkularer (lateinisch: saeculum: Menschenalter, langer Zeitraum) Trend der Pubertätsentwicklung beschrieben. Es besteht die Hypothese, dass sich der Beginn der Pubertätsentwicklung im Vergleich zu vorangegangenen Jahrzehnten zunehmend vorverlagert [104, 105]. Typischerweise ist der Zeitpunkt der Menarche bei den heranwachsenden Mädchen emotional am besten erinnerlich. Dieses Ereignis wird daher häufig zur Erfassung der Pubertät bei Mädchen herangezogen.

In der vorliegenden Studie sind die Angaben zum Zeitpunkt der ersten Menstruation im Vergleich zu Zeitangaben der Thelarche und Pubarche ebenfalls mit Abstand am häufigsten erinnert worden. Eine Beurteilung der Altersangaben der Pubertätszeichen wird auch in der Allgemeinbevölkerung durch viele Faktoren erschwert. Unterschiedliche Methoden zur Beurteilung der Pubertätszeichen, verschiedenartige Studiendesigns und unterschiedliche ethnische Hintergründe der Befragten sind die Hindernisse einer einheitlichen Erhebung [104]. In der vorliegenden Studie wurden die Pubertätszeichen subjektiv von den Patientinnen beurteilt. Eine einheitliche Einteilung der Pubertätsstadien kann dadurch nicht erfolgen. Zudem weist die Studienkohorte eine große Altersspanne auf. Zwischen den Geburtsjahrgängen 1954 bis 2001 der Teilnehmerinnen ist in der Normalbevölkerung eine Entwicklungsbeschleunigung beschrieben. Diese Parameter führen zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Angaben.

Das mediane Menarchenalter in Deutschland liegt laut Ergebnissen des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) seit circa 30 Jahren stabil bei 12,5–13 Jahren. Aus einer Selbstauskunft von 8656 Mädchen, erhoben zwischen 2003 bis 2006, sind

Daten zum mittleren Menarchenalter ($12,8 \pm 0,1$ Jahre) und Pubesbehaarung ($10,8 \pm 10,6$ – $11,1$ Jahre) bekannt [106].

Es zeigte sich eine erhebliche Auswirkung des Gewichtes der Mädchen auf das Alter bei der ersten Menstruation. Starke Adipositas führte zu einer Vorverlagerung der Menarche auf ein mittleres Lebensalter von 12,1 Jahren. Stark untergewichtige Mädchen menstruierten durchschnittlich erstmalig mit 14,9 Jahren [106-108]. Vergleicht man diese Daten mit denen in der vorliegenden Studie, so ist festzustellen, dass die MPS-/ML-Patientinnen im Vergleich zur Normalbevölkerung etwa ein Jahr später ihre erste Menstruation haben (Median $14 \pm 1,89$ Jahre). Viele der MPS-Patientinnen haben einen niedrigen BMI (BMI im Median bei 21 kg/m^2 , Spanne $13,6$ – $31,9 \text{ kg/m}^2$), was eine der Erklärungsmöglichkeiten des späteren Eintritts in die Pubertät darstellt. Eine israelische Kohortenstudie konnte eine inverse Korrelation von Menarchenalter und BMI in der Normalbevölkerung zeigen [109].

Eine leicht verspätete Menarche ist auch bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten, zum Beispiel bei Morbus Gaucher, beschrieben [110].

Die Pubarche wird bei den Patientinnen der vorliegenden Studie im Median im Alter von $13 \pm 3,94$ Jahren erreicht, im Vergleich zur Normalbevölkerung um 26 Monate später. [106]

Das Ende der Brustentwicklung war bei den Patientinnen in einem medianen Alter von $16 \pm 2,1$ Jahren erreicht. Laut Tanner erstreckt sich das Alter der Adolescentinnen bei Beendigung der Brustentwicklung in der Normalbevölkerung zwischen 11,8 und 19 Jahren. Die an der Studie teilnehmenden Patientinnen liegen damit im Hinblick auf die Brustentwicklung innerhalb der Altersspanne der Normalbevölkerung. [103]

5.4.2 Gynäkologische Anamnese

5.4.2.1 Besonderheiten der Menstruation

In der Normalbevölkerung führen Menstruationsprobleme bei 75 % der Jugendlichen zu einer Konsultation eines Arztes. Die häufigsten Gründe für eine gynäkologische Vorstellung sind neben der Kontrazeptionsberatung eine Dysmenorrhoe, Amenorrhoe und Menorrhagie [111]. Mit einer Prävalenz von 20-90 % stellt die Dysmenorrhoe den häufigsten Grund gynäkologischer Probleme bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen dar [112, 113]. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen bei 39 % der Befragten Zyklusunregelmäßigkeiten, bei 17,1 % Dysmenorrhoe und bei 24,4 % Menorrhagie. Die Tatsache, dass sich viele der MPS-Patientinnen zum Zeitpunkt der Befragung noch im

Adoleszentenalter befanden, stellt einen Erklärungsansatz für die hohe Rate an unregelmäßigen Zyklen dar und unterscheidet sich somit nicht zu den Angaben über die jugendliche Gesamtbevölkerung.

5.4.2.2 Kontrazeption

Bei der Frage nach der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva wurde nicht erfasst, ob dies aus Gründen der Zyklusregulation oder zur Kontrazeption erfolgte. Hinsichtlich der ermittelten Zyklusunregelmäßigkeiten wäre dies ein interessanter Aspekt gewesen. Bei den Fragebögen, welche telefonisch bearbeitet wurden, berichteten insbesondere die Mütter der Patientinnen mit MPS III, dass sie sich aufgrund von stärkeren Unruhezuständen in Form von Misslaunigkeit und Schmerzen vor oder während der Menstruation sowie zur Vereinfachung der Menstruationshygiene zusammen mit den betreuenden Ärzten für eine Hormonbehandlung der Töchter entschieden haben.

Die Hormonbehandlung erfolgt in zwei Fällen mit der Dreimonatsspritze, 16 Patientinnen nehmen die Pille ein. Insbesondere im Hinblick auf die Nebenwirkungen dieser Kontrazeptiva wäre ein interdisziplinärer Dialog hinsichtlich der Risiken und Nutzen einer solchen Medikation erforderlich. Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) empfiehlt die Dreimonatsspritze „nur für Frauen, die andere Methoden nicht vertragen oder nicht mit Ihnen zurechtkommen“. Diese Empfehlung basiert unter anderem auf der Erkenntnis, dass eine der möglichen Nebenwirkungen insbesondere bei Heranwachsenden eine Abnahme der Knochendichte darstellt [114]. Gerade bei den ohnehin zahlreichen orthopädischen Komplikationen durch die Grunderkrankung ist dies bei MPS/ ML kritisch zu diskutieren. Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die auch die Wirkung kombinierter oraler Kontrazeptiva auf den Knochenstoffwechsel (Peak Bone Mass) und die Endlänge Heranwachsender untersucht haben. Es konnte jedoch kein negativer Effekt nachgewiesen werden [115].

Bei der Verschreibung der „Pille“ oder anderer hormoneller Verhütungsmittel sollte außerdem eine Interaktion mit häufig von den MPS-Patientinnen eingenommenen Antikonvulsiva beachtet werden [116, 117]. Fünf der Patientinnen, welche hormonelle Verhütungsmethoden verwendeten, hatten Antikonvulsiva in ihrer Medikamentenliste. Weiterhin sollte die erhöhte Thromboseneigung bei eingeschränkter körperlicher Belastung im Hinblick auf den Einsatz hormoneller Therapien beachtet werden [118, 119].

Eine repräsentative Erhebung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BzgA) von 2018 ergab, dass die gängigste Verhütungsmethode in der Allgemeinbevölkerung die oralen Kontrazeptiva, mit einem Anteil von etwa 47 % in allen Altersklassen sind. Insbesondere in der Kohorte Jugendlicher ist die zyklusregulierende Wirkung sowie die günstige Beeinflussung einer Dysmenorrhoe als angenehmer Nebeneffekt kombinierter oraler Kontrazeptiva beschrieben [120]. Am zweithäufigsten kommen Kondome (46 %) zur Kontrazeption zum Einsatz. In der vorliegenden Studie zeigte sich die Häufigkeitsverteilung der angewendeten Verhütungsmethoden/zyklusregulierenden Methoden somit ähnlich zu der der Normalbevölkerung.

5.4.3 Schwangerschaften, Geburten, Kinder und Stillzeiten

Das Studienkollektiv umfasst acht Frauen, die bereits mindestens einmal schwanger waren. Aufgrund von zwei Interruptiones wurden insgesamt zehn vollendete Schwangerschaften erfasst. Mit den abgebildeten zehn Schwangerschaften ist dies das bisher größte veröffentlichte Kollektiv von Patientinnen mit MPS (Vergleich zu Stewart et al. [93]).

Alle Patientinnen mit einer oder mehreren Schwangerschaften waren oder sind in einer Partnerschaft oder verheiratet. Diese Angaben weichen vom Familienstand der übrigen Befragten ab. Dies lässt sich u. a. dadurch erklären, dass alle Mütter an einem MPS-Typ ohne oder mit nur geringer neuronaler Beteiligung erkrankt sind.

Im Durchschnitt waren die Frauen mit MPS bei der Geburt ihres ersten Kindes $27,38 \pm 5,32$ Jahre alt. Daten des Statistischen Bundesamtes von 2015 zeigen, dass es einen Trend in der Gesamtbevölkerung zu einem höheren Durchschnittsalter der Frauen bei Geburt des ersten Kindes gibt. Das Durchschnittsalter der Mütter bei Geburt des ersten Kindes stieg in den Jahren zwischen 1991 und 2013 kontinuierlich von 26,9 Jahren auf 30,5 Jahre an. Vergleicht man diesen gesellschaftlichen Trend mit den Zahlen der vorliegenden Studie, stimmt das Alter der Frauen mit MPS mit dem der Gesamtbevölkerung in Deutschland überein. Bei dieser Aussage muss beachtet werden, dass es bei den befragten Patientinnen eine große Spanne bei den Geburtsjahrgängen ihrer Kinder gab (1988–2018). Außerdem sind einige Faktoren zu berücksichtigen, die dazu führten, dass insgesamt wenige MPS-Patientinnen überhaupt schwanger wurden. Es ist anzunehmen, dass Befürchtungen einer Zunahme der körperlichen Belastung durch Schwangerschaft, Geburt, Stillzeit und Aufzucht des Kindes bei bereits vorhandenen erheblichen körperlichen Einschränkungen durch die Grunderkrankung (unter

anderem durch Kleinwuchs, Beckenanomalien, eingeschränkte Hand- und Schultergelenkbeweglichkeit) den Wunsch einer Schwangerschaft beeinflussen. Unklare Prognostik der Grunderkrankung durch eine Schwangerschaft und die Sorge vor der Auswirkung einer Mutterschaft auf die wirtschaftliche Situation können viele Frauen dazu bewogen haben, sich gegen eine Schwangerschaft zu entscheiden. Außerdem sollte nicht unerwähnt bleiben, dass die verringerte Lebenserwartung der MPS-Patientinnen einen Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen eine Schwangerschaft haben könnte. Möglicherweise befürchten die Paare auch die Vererbung der MPS verursachenden Genmutation. Aus den Fragebögen ergibt sich, dass nur wenige Paare eine genetische Beratung vor oder nach Eintreten der Schwangerschaft in Anspruch genommen haben. Gründe für die geringe Inanspruchnahme könnten eine nur allmähliche Verbreitung dieses diagnostischen Angebotes sein. Außerdem stellt eine unzureichende Aufklärung über die Möglichkeiten einer humangenetischen Beratung durch die betreuenden Ärzte einen weiteren Erklärungsansatz dar. Es sollte zudem bedacht werden, dass eine genetische Beratung nach Eintreten einer Schwangerschaft die Eltern mit der Verantwortung konfrontiert, die Konsequenzen der Beratung zum Beispiel in Form einer Interruptio zu tragen.

Die genannten Aspekte könnten bei zukünftigen Generationen an Bedeutung verlieren. Die Entwicklung der EET führte zu einer Verbesserung der körperlichen Konstitution der Patientinnen. Die bisherigen Studienergebnisse lassen darauf hoffen, dass dies in der Folge zu einer höheren Lebenserwartung führt. Daher ist anzunehmen, dass zunehmend mehr Frauen mit MPS einen Kinderwunsch haben werden.

Es sind keine Daten über Frauen mit MPS/ML und unerfülltem Kinderwunsch erhoben.

Von einer Erkrankung väterlicherseits wurde in keinem Fall berichtet.

Die vorliegende Studie zeigt, wie bereits in der Literatur beschrieben, dass ein Schwangerschaftseintritt bei den MPS-Typen I, IV und VI und auch bei ML III, möglich ist. Es sind sowohl Frauen unter als auch Frauen ohne EET ohne reproduktionsmedizinische Maßnahmen schwanger geworden. Keine der Patientinnen mit Schwangerschaft hatte eine HSZT erhalten.

Im Vergleich zu den bisher in der Literatur abgebildeten Schwangerschaften bei Frauen mit MPS, welche in großer Anzahl als komplikationsreich dargestellt wurden, konnten in der vorliegenden Arbeit nur vereinzelt Probleme in der Schwangerschaft erfasst werden. Die einzigen angegebenen Komplikationen waren Hyperemesis gravi-

darum und Reflux. Diese fallen allerdings in die Liste der auch in der Allgemeinbevölkerung häufig angegebenen Probleme während einer Schwangerschaft [121].

Der Katalog, welcher zu der Bezeichnung „Risikoschwangerschaft“ führt, ist sehr umfangreich [122]. So ist eine schwere Erkrankung in der Familie und somit auch eine MPS-Erkrankung der Mutter schon ein Grund für eine derartige Kategorisierung. Eine intensivere Überwachung der Schwangerschaft und die Durchführung zusätzlicher Untersuchungen ist in diesen Fällen sinnvoll. Bei den in dieser Arbeit beschriebenen Schwangerschaften kam es in allen Fällen zu einer Zusatzuntersuchung (Ultraschallfeindiagnostik, Fruchtwasseruntersuchungen oder Chorionzottenbiopsie), jedoch meist nur in Form von Ultraschalldiagnostik. Gründe für oder gegen die Inanspruchnahme einer der möglichen Zusatzuntersuchungen könnten in einigen der Fälle eine erst nach der Geburt erfolgte Diagnose der Grunderkrankung der Mutter sein. Im Fragebogen wurden sowohl das Alter bei Diagnosestellung als auch das Alter bei Schwangerschaftseintritt erfasst. Bei drei von acht Frauen erfolgte die MPS-Diagnose erst nach Eintritt der Schwangerschaft. Die Tatsache, dass einige Untersuchungen zum Zeitpunkt der Schwangerschaften noch nicht verfügbar oder nicht verbreitet waren, spielt ebenfalls eine Rolle. Möglicherweise erwarteten die Patientinnen aufgrund der Kenntnis des rezessiven Erbgangs der MPS-Erkrankung keine Vererbung ihrer Grunderkrankung und damit kein erhöhtes Krankheitsrisiko für ihre Kinder. Die Gewissheit der Frauen selber mit einer Behinderung zu leben, kann auch Einfluss auf die Entscheidung gehabt haben, keine über eine Ultraschalldiagnostik hinausgehende Untersuchungen und deren Konsequenzen in Anspruch genommen zu haben. Aufgrund dieser Umstände ist heute eine frühzeitige Diagnostik der MPS in einem Stoffwechsellabor anzustreben, sodass von dort aus eine engmaschige Betreuung inklusive einer genetischen Beratung erfolgen kann.

Die Auswertung des Fragebogens zeigt, dass sich alle Frauen auch während ihrer Schwangerschaft entweder gut oder sehr gut durch ihre behandelnden Ärzte betreut fühlten. Bemerkenswert ist dabei die Tatsache, dass nur eine der Patientinnen angab eine Substitution von Eisen oder Folsäure in der Schwangerschaft durchgeführt zu haben. Dies kann dadurch begründet sein, dass die Frauen eine Folsäure- oder Eiseneinnahme als Nahrungsergänzungsmittel, nicht als Medikament ansahen oder eine flächenhafte Einnahmeempfehlung während einiger Schwangerschaften noch nicht verbreitet war.

5.4.3.1 ERT in der Schwangerschaft und Stillzeit

Veröffentlichungen über die Vorteile und Risiken einer EET während der Schwangerschaft und Stillzeit bei Müttern mit MPS sind selten. Es muss immer eine mögliche Schädigung des ungeborenen Kindes und eine mögliche Progression der Grunderkrankung der Mutter bei An- und Absetzen der Therapie gegeneinander abgewogen werden. Es wurden jedoch mehrere Fallberichte einer EET während der Schwangerschaft mit erfolgreichen Ergebnissen vorgestellt [93, 100, 101].

Über eine Anwendung der EET während der Laktation wurde nur in zwei Fällen berichtet [93, 100]. Diese Daten und die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit führen zu dem Schluss, dass das Risiko, eine EET zu beenden potenziell höher ist, als die Weitergabe während der Schwangerschaft. Bezüglich des EET-Einsatzes während der Stillzeit wird postuliert, dass die Enzyme bei Übergang in die Muttermilch im Magen-Darm-Trakt des Säuglings verdaut werden und daher nicht in relevanter Konzentration im kindlichen Organismus nachweisbar sind [100]. Es wird jedoch darauf verwiesen, auch auf die Empfehlungen von Seiten der Arzneimittelhersteller zu achten [123].

Das Schwangerschaftsmanagement bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten, wie zum Beispiel Morbus Gaucher und Morbus Fabry ist aufgrund der höheren Fallzahlen bereits häufiger beschrieben. Der Einsatz einer EET in der Schwangerschaft erwies sich auch bei diesen beiden Erkrankungen als komplikationslos und empfehlenswert [124-128].

5.4.3.2 Geburten

Die Kinder der befragten Mütter kamen alle euterm (Definition: 37. + 0 bis 41. + 6 SSW) zur Welt. Im Durchschnitt erfolgte die Geburt in der 38,1. \pm 1,2 SSW. Die Perinatalstatistik des AQUA-Institutes erfasste, dass im Jahre 2013 90,5 % aller Kinder als „zum Termin geborene Neugeborene“ klassifiziert wurden [129]. Bei den vorliegenden Daten muss jedoch bedacht werden, dass sieben von zehn Geburten per primärer Sektio erfolgten und die Kinder somit geplant zur Welt kamen. Ob die Kinder potenziell übertragen sein könnten, ist somit nicht zu erfassen. Es ist jedoch zu vermerken, dass keines der Kinder als Frühgeborenes zu Welt kam. In der Literatur sind zwei Frühgeburten bei Müttern mit MPS beschrieben. Gründe für die Frühgeburtslichkeit waren ein vorzeitiges Einsetzen von Spontanwehen [96], Polyhydramnion und Dyspnoe der Mutter [95].

In der Perinatalstatistik 2013 wurden bei 77,9 % der Schwangeren bei der Geburt auftretende Probleme (Geburtsrisiken) aufgeführt. Die am häufigsten dort aufgeführten Probleme waren vorzeitiger Blasensprung (18,1 %), pathologische Herztöne des Kindes (16,7 %), eine Überschreitung des errechneten Geburtstermins und eine protrahierte Geburt [129]. In der vorliegenden Studie kam es bei keiner der Geburten zu einer der oben aufgeführten Komplikationen. Eine der Patientinnen hatte grünes Fruchtwasser, eine der Frauen gibt an, bei der Geburt einen hohen Blutverlust gehabt zu haben. Diese Geburt war eine Spontangeburt. Eine der Patientinnen berichtet, dass es unter der Sektio anästhesiologische Komplikationen gegeben habe. Diese Entbindung erfolgte Ende der 90iger Jahre. Die Diagnose der MPS-Erkrankung war zu diesem Zeitpunkt noch nicht gestellt. Schwierigkeiten bei der Intubation und Beatmung sind bei Patienten mit MPS bekannt [130]. Es bleibt fraglich, ob diese Komplikationen zum heutigen Zeitpunkt in einem speziellen Zentrum mit guter Vorbereitung auf die Sektio aufgetreten wären. Dieser Fall zeigt, wie wichtig es im Hinblick auf eine geplante Geburt ist, dass die beteiligten Fachdisziplinen in Kenntnis gesetzt sind und eine optimale Vorbereitung erfolgen kann.

Als die häufigste Komplikation während und nach der Geburt sind in der Allgemeinbevölkerung Dammrisse bei vaginaler Entbindung (35,2 %) beschrieben. Unter den Studienteilnehmerinnen zeigte sich während des Wochenbettes eine Anämie mit 20,9 % als häufigstes mütterliches Problem. Auf Seiten der Kinder zeigten sich ein für die Schwangerschaftsdauer zu geringes Geburtsgewicht (9,3 %) sowie Frühgeburtlichkeit des Kindes als häufigste Komplikationen (8,7 %). 11,1 % der Neugeborenen musste in eine Kinderklinik verlegt werden [131]. Damit zeigen sich große Parallelen bei den perinatalen Komplikationen bei Frauen und Kindern der Gesamtbevölkerung mit denen der Patientinnen mit MPS.

5.4.3.3 Entbindungsform

Bei den befragten MPS-Patientinnen wurden 70 % der Kinder durch einen Kaiserschnitt geboren, 30 % spontan durch vaginale Entbindungen. Im Vergleich dazu erfolgen in der Gesamtbevölkerung 61,9 % der Geburten spontan vaginal und nur 31,8 % per Sektio [131]. Der häufigste von den Müttern mit MPS angegebene Grund für eine Sektio war das Missverhältnis von kindlichem Kopf und mütterlichem Becken. Die häufigsten Gründe für eine Sektio in der Normalbevölkerung sind in 25,8 % der Fälle eine vorangegangene Kaiserschnittentbindung oder andere Operationen an der Gebärmutter.

ter und nur in 9,2 % der Fälle ein Missverhältnis von mütterlichem Becken und kindlichem Kopf [129]. Dieser Unterschied in der Form der Entbindung ist durch die geringere Körpergröße und Statur der Frauen mit MPS zu erklären. Es sollte erwogen werden, ob die Indikation zur Sektio zwingend ausschließlich aufgrund der Grundkrankheit der Mutter gestellt werden muss, denn drei Frauen dieser Studie bekamen ihre Kinder als Spontangeburt. In zwei der drei Fälle wurde die Geburt als komplikationslos beschrieben. In einem Fall kam es zu einem erhöhten Blutverlust der Mutter. Der Grund für den Blutverlust ist unbekannt.

Vergleicht man das Vorgehen der in der vorliegenden Studie erfassten und in der Literatur bekannten Geburten bei MPS mit denen anderer lysosomaler Speicherkrankheiten, z. B. Morbus Gaucher, so ist zu sehen, dass es eine erheblich höhere Anzahl an primären Sektionen gibt [110, 128, 132]. Dabei ist zu beachten, dass sich die Symptome der Grunderkrankungen stark voneinander unterscheiden. Organomegalie und Knochenbeteiligung sind gemeinsame Ausprägungen der Erkrankungen. Insbesondere die kleine Statur und das dadurch häufig schmale Becken der MPS-Patientinnen bedeuten, dass bei dem Wunsch einer vaginalen Entbindung eine besonders gute Geburtsplanung mit Vermessung des kindlichen Kopfes und kleinen Beckens der Mutter erfolgen muss, um die Risiken der besonderen Anatomie der Mütter unter der Geburt abschätzen zu können. Dem gegenübergestellt ermöglicht die Durchführung einer primären Sektio eine gute personelle Planung der bei der Geburt involvierten Ärzte in der Geburtsklinik. Erfahrene Anästhesiologen, Gynäkologen, Geburtshelfer und Pädiater können so vor Ort sein und die Geburt begleiten.

5.4.3.4 Anästhesieverfahren unter der Geburt

Die Durchführung einer bei Sektio allgemein üblichen Spinal- oder Epiduralanästhesie kann aufgrund der orthopädischen Besonderheiten der MPS-Patientinnen Probleme bereiten und erfordert die Expertise eines mit MPS erfahrenen Anästhesie-Teams. Leitlinien für die Anästhesie bei Patienten mit MPS wurden von Walker et al. 2013 veröffentlicht [130]. Sollte eine Vollnarkose notwendig werden, stellt die besondere Atemwegssituation und die kraniozervikale Enge sowie Hypoplasie des Dens axis vieler MPS-Patienten ebenfalls ein besonderes Risiko dar [133].

5.4.3.5 Kinder

Die Geburtsmaße der Kinder der MPS-Mütter dieser Studie lagen bis auf eine Ausnahme alle unterhalb der 50. Perzentile. In der deutschen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) werden Kinder mit einem Geburtsgewicht und/oder einer Geburtslänge unter der 10. Perzentile als *Small for Gestational Age* (SGA) definiert [134]. Dabei wird zwischen einer symmetrischen (Geburtsgewicht und Geburtslänge unter der 10. P.) und einer asymmetrischen (Geburtsgewicht oder Geburtslänge unter der 10. P.) Wachstumsretardierung unterschieden. In dieser Studie hatten acht von zehn Kindern Geburtsmaße (Größe und/oder Gewicht) unter der zehnten Perzentile und waren somit per Definition *Small for Gestational Age*. Dabei hatten drei eine asymmetrische, fünf eine symmetrische Wachstumsretardierung. Geburtsmaße unterhalb der 10. Perzentile zeigten sich bei Kindern aller drei hier abgebildeten MPS-Subtypen, sowohl bei Patientinnen unter EET als auch bei Patientinnen ohne EET während der Schwangerschaft.

Vergleicht man diese Daten mit den Angaben zu den Geburtsmaßen in der Literatur, zeigen sich Parallelen. In den meisten bislang veröffentlichten Fallbeschreibungen mit Daten über die Geburtsmaße der Kinder von MPS-Müttern, ist ausschließlich eine Angabe zum Geburtsgewicht der Kinder gemacht worden. In diesen Fallbeschreibungen hatten mehr als die Hälfte der Kinder (10/19) ebenfalls Geburtsmaße unterhalb der 10. P.. Unter den beschriebenen Fällen kommen Wachstumsretardierungen sowohl bei Müttern unter EET während der Schwangerschaft als auch ohne EET vor. Auch in der Literatur sind SGA-Kinder der MPS-Subtypen I, IV und VI beschrieben [93, 95-97, 99-101]. In der Leitlinie werden mütterliche, uteroplacentare und fetale Ursachen für die geringen Geburtsmaße unterschieden. Als häufigste maternale Gründe sind hypertensive Erkrankungen der Mutter, chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus mit vaskulärer Erkrankung, Antiphospholipidsyndrom, Drogen- und/oder Alkoholkonsum, ein maternales Alter >40 Jahre oder eine Wachstumsretardierung in einer vorherigen Schwangerschaft angegeben. Als fetale Ursachen einer Wachstumsretardierung werden Chromosomenstörungen und syndromale Erkrankungen oder intrauterine Infektionskrankheiten aufgeführt. Im Fragebogen dieser Studie wurden Vorerkrankungen der Mütter erfragt. Es wurde jedoch nicht erhoben, in welchem Lebensalter diese diagnostiziert wurden. Vier der Mütter gaben an, an einer Herzerkrankung zu leiden. Diese Frauen verneinten jedoch Komplikationen während der Schwangerschaft. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass eine hypertensive Erkrankung zum Zeitpunkt der Schwangerschaft zumindest nicht diagnostiziert worden war. Zwei Patientinnen

gaben zusätzlich Atemprobleme an. Diese vier Frauen hatten SGA-Kinder. Beide Frauen mit eutrophen Kindern hatten weder Herz- noch Atemprobleme in der Vorgeschichte. Diese Mütter mit Kindern ohne Auffälligkeiten der Geburtsmaße hatten eine Körpergröße oberhalb des Gesamtdurchschnittes der MPS-Mütter mit Schwangerschaft (162 cm und 150 cm) und bekamen während der Schwangerschaft keine EET. Eine Frau hatte keine kardiale oder pulmonale Vorgeschichte und gebar dennoch zwei Kinder mit niedrigen Geburtsmaßen. Drei der acht Frauen gaben an, an einer Hepatosplenomegalie zu leiden. Dies kann möglicherweise zusätzlich zu der ohnehin geringen Körpergröße der MPS-Mütter zu einer abdominellen Enge geführt und somit Einfluss auf das Wachstum der Kinder haben. Alle Kinder der MPS-Mütter mit mehr als einem Kind wiesen Geburtsmaße unterhalb der 10. P. auf. Der oben beschriebene Risikofaktor in einer Folgeschwangerschaft erneut ein SGA-Kind zu bekommen, trifft hier zu. Eine maternale Ursache der niedrigen Geburtsmaße scheint somit wahrscheinlicher. Der Fragebogen erfasste keine Genussmittelanamnese, ein maternales Alter über 40 Jahre lag bei keiner der abgebildeten Schwangerschaften vor. Die übrigen der oben aufgeführten maternalen Risikofaktoren trafen bei den Frauen dieser Studie nicht zu. Bei keinem der Kinder ist eine konnatale Infektion beschrieben. Die Kinder wurden von ihren Müttern alle im Verlauf als gesund beschrieben, womit eine syndromale Erkrankung oder Chromosomenaberration auf Seiten der Kinder unwahrscheinlich ist. Auch in der Literatur sind einige Frauen mit kardialen Problemen, Atemproblemen und/oder Hepatosplenomegalie und SGA-Kindern beschrieben. Dies und die ohnehin geringe Körpergröße haben möglicherweise einen Einfluss auf die niedrigen Geburtsmaße der Kinder. Zukünftig wird es interessant sein, inwiefern eine Verbesserung der Herzfunktion, Reduktion der Hepatosplenomegalie und gesteigertes Längenwachstum durch frühzeitigen Beginn einer EET einen Einfluss auf die Geburtsmaße der Kinder haben wird.

Daten zum Kopfumfang der Kinder sind lediglich in sieben Fällen angegeben worden. Nur bei einem Kind lag der Kopfumfang bei Geburt oberhalb der 50. P.. Dieses Kind wurde per primärer Sectio entbunden. Die Leitlinie zur Mikrozephalie der AWMF definiert Kinder mit einem frontookzipitalen Kopfumfang unter der 3. P. als mikrozephal [135]. In dieser Leitlinie wird eine Mikrozephalie als „isoliert“ beschrieben, wenn keine weiteren klinischen Auffälligkeiten vorliegen. Es erfolgt außerdem die Einteilung in die Kategorien „proportioniert“ (Körperlänge in gleichem Maße niedrig) und „disproportioniert“ (Körpergewicht und -länge nicht in gleichem Maße niedrig). Drei von sieben Kindern dieser Studie wiesen nach dieser Definition eine primäre isolierte proportionierte

Mikrozephalie auf. Alle drei Fälle eines Mikrozephalus waren die Kinder einer MPS VI-Patientin. Somit liegt nach der Leitliniendefinition zusätzlich eine familiäre Mikrozephalie vor. Diese drei Kinder wiesen neben der Mikrozephalie eine sehr geringe Geburtslänge und geringes Geburtsgewicht auf (3/3 SGA). Dabei ist zu vermerken, dass die Mutter bei einer der drei Schwangerschaften eine EET erhielt. Es ist zu erwähnen, dass 64 % der in Deutschland diagnostizierten Mikrozephalien einen Ursprung unklarer Genese haben. Weitere Faktoren, die zu einer Mikrozephalie führen sind konnatale Infektionen (10–15 %) oder syndromale Erkrankungen der Kinder (25 %). Die Liste der Stoffwechselerkrankungen mit primärer Mikrozephalie beinhaltet nicht die Diagnose einer MPS. Laut Leitlinie sind die MPS eher mit einer Makrozephalie assoziiert.

Insgesamt lässt sich in dieser Arbeit die Genese der niedrigen Geburtsmaße nicht abschließend klären. Mögliche Ursachen können die geringe Körpergröße der an MPS-erkrankten Mütter, ein niedriger BMI der Mütter oder deren Begleiterkrankungen sein.

Zusätzlich lässt sich vermerken, dass der Median der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft nach 40 Schwangerschaftswochen in der Normalbevölkerung deutlich höher ist, als bei den Patientinnen in dieser Untersuchung. So lag die Gewichtszunahme bei 70 % der Patientinnen, unter Beachtung des Ausgangsgewichts vor der Schwangerschaft, unterhalb der üblichen Gewichtszunahme. Dies ist u. a. durch die kleine Körpergröße und möglicherweise auch durch die relativ geringen Geburtsgewichte der Kinder zu erklären. Genauso könnte man einen inversen Zusammenhang zwischen den niedrigen kindlichen Geburtsgewichten bei vergleichbar wenig Gewichtszunahme der Mütter sehen.

Keines der Neugeborenen wies Fehlbildungen auf. Auch die Kinder der Mütter mit EET zeigten sich bei Geburt normal entwickelt und ohne Nachweis von Fehlbildungen.

5.4.3.6 Stillen

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass sich das Stillen als vorteilhaft auf die Gesundheit von Mutter und Kind auswirkt [136, 137]. Die KiGGS-Studie Welle 1 zeigte, dass 82,1 % der in den Jahren 2002–2012 in Deutschland geborenen Säuglinge jemals gestillt wurden. Dies weist im Vergleich zu Studien der Vorjahre auf einen ansteigenden Trend hin. Die KiGGS-Studie Welle 2 (2014–2017) zeigt, dass beinahe 90% der Mütter beabsichtigten ihr Neugeborenes nach der Geburt zu stillen. 34 % der Kinder wurden mindestens vier Monate ausschließlich gestillt [138, 139]. Die Daten der vorliegenden Studie ergaben, dass 70 % der Kinder jemals gestillt wurden. Drei Kinder

wurden mindestens vier Monate voll gestillt (mediane Stildauer min. 3 Monate). Angegebene Gründe, warum das Stillen nie begonnen wurde beziehungsweise nicht gemäß den Empfehlungen der World Health Organisation (WHO) [140] für sechs Monate fortgeführt wurde, waren eine bewusste Entscheidung aufgrund des schwierigen Handlings bei orthopädischen Problemen der Mutter, eine Brustdrüsenentzündung und fehlende adäquate Milchproduktion. Eine Patientin äußerte die Sorge, dass ihre EET Einflüsse auf die Gesundheit des Kindes haben könnte. Durch bessere Aufklärung und Vermittlung der aktuellen Studienlage kann den Müttern diese Sorge genommen werden.

5.4.4 Menopause

Erste Anzeichen der Wechseljahre werden in der Allgemeinbevölkerung in einem mittleren Alter von 51 Jahren beobachtet [141]. Das Alter der beiden Patientinnen mit MPS in der Menopause entspricht mit 45 und 50 Jahren der im Bundesdurchschnitt als normal geltenden Altersspanne von 40 bis 50 Jahren. Die in der Allgemeinbevölkerung am häufigsten angegebenen Wechseljahresbeschwerden sind Hitzewallungen und Schweißausbrüche. Die von den Patientinnen dieser Studie angegebenen Begleitscheinungen der Menopause sind auch in der Normalbevölkerung beschrieben [142]. Aufgrund der wenigen vorliegenden Daten lassen sich nur eingeschränkte Aussagen über die Auswirkung der MPS-/ML-Erkrankungen auf die Menopause machen. Insbesondere in Hinblick auf die Knochenpathologie wird die Wirkung einer früh begonnenen EET interessant sein und sollte Inhalt zukünftiger Forschung sein. In der vorliegenden Studie wurden Gelenkbeschwerden während der Menopause in $\frac{3}{4}$ der Fälle angegeben.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie beschreibt erstmals den Pubertätsverlauf bei einem Studienkollektiv von 41 weiblichen Patientinnen mit der Diagnose einer Mukopolysaccharidose oder Mukolipidose. Es konnten außerdem zehn vollendete Schwangerschaften, Geburten und Stillzeiten von Müttern mit MPS I, IV und VI erfasst werden. Die ersten Zeichen der Wechseljahre konnten bei vier Patientinnen mit MPS erhoben werden. Die Befragung erfasste darüber hinaus Daten zu den sozioökonomischen Lebensumständen sowie dem Krankheitsverlauf mit Diagnosezeitpunkt, Komplikationen und Therapieansätzen. Das Patientinnenkollektiv stammt aus sieben Stoffwechsellazentren aus drei deutschsprachigen Ländern (D, A, CH).

Durch verbesserte Therapiemöglichkeiten wie frühzeitige HSZT, eine zunehmende Verfügbarkeit der EET sowie ein verbessertes Handling der Besonderheiten der Erkrankung in den involvierten medizinischen Disziplinen werden Patienten mit MPS oder ML immer älter. Bei den MPS-Typen I, IV und VI ohne neuronale Beeinträchtigung werden partnerschaftliche Lebensgemeinschaften mit Kinderwunsch häufiger.

Die bislang hierzu veröffentlichten Daten resultieren aus einzelnen Fallberichten und wurden 2016 von einer Gruppe unabhängiger Experten zusammengetragen [93, 123]. Diese beinhalten Handlungsempfehlungen für die behandelnden Ärzte zu interdisziplinärer medizinischer Begleitung von Patienten und Patientinnen mit Kinderwunsch, in Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit.

Die vorliegende Arbeit dokumentiert den Pubertätsverlauf bei einem größeren Patientinnenkollektiv dieser beider Krankheitsgruppen und ermöglicht es somit, die Patientinnen und Familien in der Adoleszentenphase sowie bei Kinderwunsch besser zu beraten. Auch unauffällige beziehungsweise komplikationslose Pubertäts-, Schwangerschafts- und Wechseljahresverläufe sind abgebildet, was sich von den bisher veröffentlichten Fallberichten, welche häufig Abnormitäten in den Verläufen zeigten, unterscheidet.

Der Beginn der Menarche liegt mit einem medianen Alter von 14 Jahren etwas über dem Bundesdurchschnitt von $12,8 \pm 0,1$ Jahren, die Pubarche zeigte sich bei den Probandinnen in einem medianen Alter von $13 \pm 3,94$ Jahren oberhalb des Bundesdurchschnittes von 11 Jahren. Das Längenwachstum endete zwischen 4 und 21 Jahren. Vier der Patientinnen hatten bei Ausfüllen des Fragebogens bereits die Wechseljahre

in einem durchschnittlichen Alter von 47,5 Jahren erreicht. Das entspricht dem Bundesdurchschnittsalter bei Erreichen der Menopause. Die am häufigsten angegebenen Wechseljahresbeschwerden waren Hitzewallungen.

Das Durchschnittsalter der Mütter bei der Geburt des ersten Kindes entspricht mit 27,38 Jahren etwa dem Bundesdurchschnitt. Drei Frauen erhielten während der Schwangerschaft eine EET, darunter traten keine Probleme auf. Alle zehn erfassten Schwangerschaften traten auf natürlichem Weg ein. 30 % der Geburten wurden spontan vaginal, 70 % der Kinder per primärer Sectio entbunden. Häufigster Grund einer primären Sectio waren Beckenprobleme der Mutter mit einem Missverhältnis von kindlichem Kopf und mütterlichem Becken. Insgesamt zeigten sich wenig Komplikationen während der Schwangerschaften und Geburten. Alle Kinder sind gesund. Geburtsgewicht und -länge der Kinder lagen alle unter der 50. Perzentile. Nur ein Kind hatte einen Kopfumfang oberhalb der 50. Perzentile. Acht von zehn Kindern sind als *small for gestational age*, drei als mikrozephal zu bezeichnen. 70 % der Kinder wurden jemals gestillt, darunter drei Kinder unter EET.

Diese Daten belegen, dass die Pubertätsentwicklung und Fertilität bei Patientinnen mit MPS/ML einzelne Abweichungen von der Normalbevölkerung aufweisen. Die Anzeichen des Pubertätsbeginns (Menarche, Pubarche) treten etwas später als in der Normalbevölkerung auf. Die Schwangerschaften der erfassten Patientinnen verliefen überwiegend komplikationslos, die Geburtsmaße der Kinder waren bis auf wenige Ausnahmen sehr niedrig.

Anzumerken ist, dass die Teilnehmerinnen aus Deutschland, Österreich oder der Schweiz kamen. Ein Vergleich wurde nur mit dem deutschen Bundesdurchschnitt angestellt.

Die vorliegende Studie zeigt, dass nur wenige Patientinnen eine humangenetische Beratung in Anspruch nahmen und die Empfehlungen einer Substitution von Folsäure während der Schwangerschaft, laut der Ergebnisse dieser Befragung, nur von wenigen Patientinnen umgesetzt wurden. Dies sollte im Hinblick auf die Begleitung zukünftiger Schwangerschaften bei Frauen mit MPS/ML noch mehr Berücksichtigung finden.

Es ist hervorzuheben, dass Neugeborene, bei denen von Seiten der Neonatologen oder Pädiater der Verdacht auf eine MPS/ML besteht, schon frühzeitig, möglichst postpartal in einem Stoffwechsellabor vorgestellt werden sollten. Dadurch ist eine frühzeitige Diagnostik auch seltener Stoffwechselerkrankungen gewährleistet. In der Begleitung der Patienten durch ein Stoffwechsellabor als Vermittler zwischen den

beteiligten Fachdisziplinen können im Verlauf wichtige Hilfestellungen für die unterschiedlichen Lebensphasen der Betroffenen gegeben werden. Diese Arbeit soll dazu beitragen die Patientenberatung in den Themen Pubertät, Schwangerschaft und Fertilität zu verbessern.

7 Literaturverzeichnis

1. Gieselmann, V., *Cellular pathophysiology of lysosomal storage diseases*, in *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*, A. Mehta, M. Beck, and G. Sunder-Plassmann, Editors. 2006, Oxford PharmaGenesis: Oxford.
2. Vairo, F.P., et al., *The prevalence of diseases caused by lysosome-related genes in a cohort of undiagnosed patients*. *Mol Genet Metab Rep*, 2017. 13: p. 46-51.
3. Winchester, B., et al., *Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: report from an international consensus meeting*. *Mol Genet Metab*, 2008. 93(3): p. 275-81.
4. Kishnani, P.S., et al., *Pompe disease diagnosis and management guideline*. *Genet Med*, 2006. 8(5): p. 267-88.
5. Schiffmann, R., et al., *Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy*. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. 24(7): p. 2102-11.
6. Beck, M. and S.G. Kircher, *Die Mukopolysaccharidosen : ein Leitfaden für Eltern und Ärzte*. 1993, Stuttgart u. a.
7. Hunter, C., *A Rare Disease in Two Brothers*. *Proc R Soc Med*, 1917. 10(Sect Study Dis Child): p. 104-16.
8. Hurler, G., *Über einen Typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelettsystem*. *European Journal of Pediatrics*, 1920. 24(5): p. 220-234.
9. Fratantoni, J.C., C.W. Hall, and E.F. Neufeld, *The defect in Hurler's and Hunter's syndromes: faulty degradation of mucopolysaccharide*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1968. 60(2): p. 699-706.
10. Sanfilippo, S.J., et al., *Mental retardation associated with acid mucopolysacchariduria (heparitin sulfate type)*. *The Journal of Pediatrics*, 1963. 63(4): p. 837-838.
11. Morquio, L., *Su rune forme de dystrophie ossueuse familiale*. *Arch Med Enfants*, 1929. 32: p. 129-140.
12. Matalon, R., et al., *Morquio's syndrome: deficiency of a chondroitin sulfate N-acetylhexosamine sulfate sulfatase*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1974. 61(2): p. 759-65.
13. Scheie, H.G., G.W. Hambrick, Jr., and L.A. Barness, *A newly recognized forme fruste of Hurler's disease (gargoylism)*. *Am J Ophthalmol*, 1962. 53: p. 753-69.
14. Fratantoni, J.C., C.W. Hall, and E.F. Neufeld, *Hurler and Hunter syndromes: mutual correction of the defect in cultured fibroblasts*. *Science*, 1968. 162(3853): p. 570-2.

15. Maroteaux, P., et al., [*A NEW DYSOSTOSIS WITH URINARY ELIMINATION OF CHONDROITIN SULFATE B*]. Presse Med, 1963. 71: p. 1849-52.
16. Sly, W.S., et al., *Beta glucuronidase deficiency: report of clinical, radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis*. J Pediatr, 1973. 82(2): p. 249-57.
17. Natowicz, M.R., et al., *Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency*. N Engl J Med, 1996. 335(14): p. 1029-33.
18. Brante, G., *Gargoylism; a mucopolysaccharidosis*. Scand J Clin Lab Invest, 1952. 4(1): p. 43-6.
19. Costales, F. and P. Garcia, [*Gargoylism; histochemical demonstration of excess acid mucopolysaccharides in the liver*]. Rev Cubana Pediatr, 1956. 28(7): p. 415-38.
20. Dorfman, A. and A.E. Lorincz, *OCCURRENCE OF URINARY ACID MUCOPOLYSACCHARIDES IN THE HURLER SYNDROME*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1957. 43(6): p. 443-6.
21. Meyer, K., et al., *Excretion of sulfated mucopolysaccharides in gargoylism (Hurler's syndrome)*. Proc Soc Exp Biol Med, 1958. 97(2): p. 275-9.
22. Kircher, G.S., et al., *Mukopolysaccharidosen: ein Leitfaden für Ärzte und Eltern*. 2008: UNI-MED-Verlag.
23. Muenzer, J., *Overview of the mucopolysaccharidoses*. Rheumatology (Oxford), 2011. 50 Suppl 5: p. v4-12.
24. Parenti, G., G. Andria, and A. Ballabio, *Lysosomal storage diseases: from pathophysiology to therapy*. Annu Rev Med, 2015. 66: p. 471-86.
25. Baehner, F., et al., *Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany*. J Inherit Metab Dis, 2005. 28(6): p. 1011-7.
26. Cleary, M.A. and J.E. Wraith, *The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler syndrome)*. Acta Paediatr, 1995. 84(3): p. 337-9.
27. Fratantoni, J.C., C.W. Hall, and E.F. Neufeld, *The defect in Hurler and Hunter syndromes. II. Deficiency of specific factors involved in mucopolysaccharide degradation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1969. 64(1): p. 360-6.
28. Campos, D. and M. Monaga, *Mucopolysaccharidosis type I: current knowledge on its pathophysiological mechanisms*. Metab Brain Dis, 2012. 27(2): p. 121-9.
29. Neufeld, E. and J. Muenzer, *Scriver CR, Sly WS, Valle D. The mucopolysaccharidoses. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 1995, New York, NY: McGraw Hill.

30. Vijay, S. and J.E. Wraith, *Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I*. Acta Paediatr, 2005. 94(7): p. 872-7.
31. Wraith, J.E. and S. Jones, *Mucopolysaccharidosis type I*. Pediatr Endocrinol Rev, 2014. 12 Suppl 1: p. 102-6.
32. Tuschl, K., et al., *Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature*. Pediatr Neurol, 2005. 32(4): p. 270-2.
33. Giugliani, R., *Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries*. Genet Mol Biol, 2012. 35(4 (suppl)): p. 924-31.
34. Cleary, M.A. and J.E. Wraith, *Management of mucopolysaccharidosis type III*. Arch Dis Child, 1993. 69(3): p. 403-6.
35. Barone, R., et al., *Clinical and neuroradiological follow-up in mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome)*. Neuropediatrics, 1999. 30(5): p. 270-4.
36. Tomatsu, S., et al., *Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment*. Curr Pharm Biotechnol, 2011. 12(6): p. 931-45.
37. Northover, H., R.A. Cowie, and J.E. Wraith, *Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review*. J Inherit Metab Dis, 1996. 19(3): p. 357-65.
38. Hendriksz, C.J., et al., *Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA*. Mol Genet Metab, 2013. 110(1-2): p. 54-64.
39. Valayannopoulos, V., et al., *Mucopolysaccharidosis VI*. Orphanet J Rare Dis, 2010. 5: p. 5.
40. Montano, A.M., et al., *Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII)*. J Med Genet, 2016. 53(6): p. 403-18.
41. Spranger, J.W. and H.R. Wiedemann, *The genetic mucopolysaccharidoses. Diagnosis and differential diagnosis*. Humangenetik, 1970. 9(2): p. 113-39.
42. Leroy, J.G., S.S. Cathey, and M.J. Friez, *Mucopolysaccharidosis III Alpha/Beta*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).
43. Schiffmann, R., Y. Grishchuk, and E. Goldin, *Mucopolysaccharidosis IV*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).
44. Sun, A., *Lysosomal storage disease overview*. Ann Transl Med, 2018. 6(24): p. 476.

45. Maroteaux, P. and M. Lamy, [*Hurler's pseudo-polydystrophy*]. Presse Med, 1966. 74(55): p. 2889-92.
46. Cathey, S.S., et al., *Molecular order in mucopolysaccharidosis II and III nomenclature*. Am J Med Genet A, 2008. 146a(4): p. 512-3.
47. Leroy, J.G. and R.I. Demars, *Mutant enzymatic and cytological phenotypes in cultured human fibroblasts*. Science, 1967. 157(3790): p. 804-6.
48. Tiede, S., et al., *Mucopolysaccharidosis II is caused by mutations in GNPTA encoding the alpha/beta GlcNAc-1-phosphotransferase*. Nat Med, 2005. 11(10): p. 1109-12.
49. Hasilik, A., A. Waheed, and K. von Figura, *Enzymatic phosphorylation of lysosomal enzymes in the presence of UDP-N-acetylglucosamine. Absence of the activity in I-cell fibroblasts*. Biochem Biophys Res Commun, 1981. 98(3): p. 761-7.
50. Reitman, M.L., A. Varki, and S. Kornfeld, *Fibroblasts from patients with I-cell disease and pseudo-Hurler polydystrophy are deficient in uridine 5'-diphosphate-N-acetylglucosamine: glycoprotein N-acetylglucosaminylphosphotransferase activity*. J Clin Invest, 1981. 67(5): p. 1574-9.
51. Pohlmann, R., et al., *Synthesis of phosphorylated recognition marker in lysosomal enzymes is located in the cis part of Golgi apparatus*. J Biol Chem, 1982. 257(10): p. 5323-5.
52. Reitman, M.L. and S. Kornfeld, *UDP-N-acetylglucosamine:glycoprotein N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase. Proposed enzyme for the phosphorylation of the high mannose oligosaccharide units of lysosomal enzymes*. J Biol Chem, 1981. 256(9): p. 4275-81.
53. Leroy, J.G. and J.J. Martin, *Mucopolysaccharidosis II (I-cell disease): present status of knowledge*. Birth Defects Orig Artic Ser, 1975. 11(6): p. 283-93.
54. Cathey, S.S., et al., *Phenotype and genotype in mucopolysaccharidosis II and III alpha/beta: a study of 61 probands*. J Med Genet, 2010. 47(1): p. 38-48.
55. Raas-Rothschild, A., et al., *Genomic organisation of the UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit (GNPTAG) and its mutations in mucopolysaccharidosis III*. J Med Genet, 2004. 41(4): p. e52.
56. Bargal, R., et al., *When Mucopolysaccharidosis III meets Mucopolysaccharidosis II: GNPTA gene mutations in 24 patients*. Mol Genet Metab, 2006. 88(4): p. 359-63.
57. Berry, H.K., *Screening for mucopolysaccharide disorders with the Berry spot test*. Clin Biochem, 1987. 20(5): p. 365-71.
58. Chih-Kuang, C., et al., *MPS screening methods, the Berry spot and acid turbidity tests, cause a high incidence of false-negative results in sanfilippo and morquio syndromes*. J Clin Lab Anal, 2002. 16(5): p. 253-8.

59. Mabe, P., et al., *Evaluation of reliability for urine mucopolysaccharidosis screening by dimethylmethylene blue and Berry spot tests*. Clin Chim Acta, 2004. 345(1-2): p. 135-40.
60. Byers, S., et al., *Glycosaminoglycan accumulation and excretion in the mucopolysaccharidoses: characterization and basis of a diagnostic test for MPS*. Mol Genet Metab, 1998. 65(4): p. 282-90.
61. Hall, C.W., et al., *Enzymic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders*. Methods Enzymol, 1978. 50: p. 439-56.
62. Pennock, C.A., *A review and selection of simple laboratory methods used for the study of glycosaminoglycan excretion and the diagnosis of the mucopolysaccharidoses*. J Clin Pathol, 1976. 29(2): p. 111-23.
63. Zhang, X.K., et al., *Multiplex enzyme assay screening of dried blood spots for lysosomal storage disorders by using tandem mass spectrometry*. Clin Chem, 2008. 54(10): p. 1725-8.
64. Arn, P., J.E. Wraith, and L. Underhill, *Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: findings from the MPS I Registry*. J Pediatr, 2009. 154(6): p. 859-64.e3.
65. Mendelsohn, N.J., et al., *Importance of surgical history in diagnosing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): data from the Hunter Outcome Survey*. Genet Med, 2010. 12(12): p. 816-22.
66. Hobbs, J.R., et al., *Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation*. Lancet, 1981. 2(8249): p. 709-12.
67. Herskhovitz, E., et al., *Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): long-term follow-up*. J Inherit Metab Dis, 1999. 22(1): p. 50-62.
68. Souillet, G., et al., *Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources*. Bone Marrow Transplant, 2003. 31(12): p. 1105-17.
69. Yamada, Y., et al., *Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A619V mutation*. Bone Marrow Transplant, 1998. 21(6): p. 629-34.
70. Peters, C. and W. Krivit, *Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis IIB (Hunter syndrome)*. Bone Marrow Transplant, 2000. 25(10): p. 1097-9.
71. Sivakumur, P. and J.E. Wraith, *Bone marrow transplantation in mucopolysaccharidosis type IIIA: a comparison of an early treated patient with his untreated sibling*. J Inherit Metab Dis, 1999. 22(7): p. 849-50.
72. Prasad, V.K. and J. Kurtzberg, *Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses*. Semin Hematol, 2010. 47(1): p. 59-69.

73. Neufeld, E.F., *Enzyme replacement therapy - a brief history*, in *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*, A. Mehta, M. Beck, and G. Sunder-Plassmann, Editors. 2006, Oxford PharmaGenesis: Oxford.
74. Decker, C., et al., *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Growth and pubertal development in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase*. *J Pediatr Rehabil Med*, 2010. 3(2): p. 89-100.
75. Clarke, L.A., et al., *Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I*. *Pediatrics*, 2009. 123(1): p. 229-40.
76. Muenzer, J., et al., *A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome)*. *Genet Med*, 2006. 8(8): p. 465-73.
77. Harmatz, P., et al., *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study*. *J Pediatr*, 2006. 148(4): p. 533-539.
78. Muenzer, J., et al., *Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome*. *Genet Med*, 2011. 13(2): p. 95-101.
79. Poswar, F.O., et al., *Lysosomal diseases: Overview on current diagnosis and treatment*. *Genet Mol Biol*, 2019.
80. Boado, R.J., et al., *Insulin receptor antibody-iduronate 2-sulfatase fusion protein: pharmacokinetics, anti-drug antibody, and safety pharmacology in Rhesus monkeys*. *Biotechnol Bioeng*, 2014. 111(11): p. 2317-25.
81. Zhou, Q.H., et al., *Brain-penetrating IgG-iduronate 2-sulfatase fusion protein for the mouse*. *Drug Metab Dispos*, 2012. 40(2): p. 329-35.
82. de Ruijter, J., et al., *Genistein in Sanfilippo disease: a randomized controlled crossover trial*. *Ann Neurol*, 2012. 71(1): p. 110-20.
83. Kim, K.H., et al., *High dose genistein aglycone therapy is safe in patients with mucopolysaccharidoses involving the central nervous system*. *Mol Genet Metab*, 2013. 109(4): p. 382-5.
84. Piotrowska, E., et al., *Genistin-rich soy isoflavone extract in substrate reduction therapy for Sanfilippo syndrome: An open-label, pilot study in 10 pediatric patients*. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2008. 69(2): p. 166-79.
85. Cox, T.M., *Innovative treatments for lysosomal diseases*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015. 29(2): p. 275-311.
86. Hein, L.K., et al., *alpha-L-iduronidase premature stop codons and potential read-through in mucopolysaccharidosis type I patients*. *J Mol Biol*, 2004. 338(3): p. 453-62.

87. Tylki-Szymanska, A. and M. Metera, *Precocious puberty in three boys with Sanfilippo A (mucopolysaccharidosis III A)*. J Pediatr Endocrinol Metab, 1995. 8(4): p. 291-3.
88. Muschol, N.M., et al., *Growth charts for patients with Sanfilippo syndrome (Mucopolysaccharidosis type III)*. Orphanet J Rare Dis, 2019. 14(1): p. 93.
89. Polgreen, L.E., et al., *Growth and endocrine function in patients with Hurler syndrome after hematopoietic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2008. 41(12): p. 1005-11.
90. Xu, L., et al., *Analysis of endocrine hormone metabolism level in a Chinese patient with mucopolysaccharidosis IVA: A case report*. Medicine (Baltimore), 2018. 97(38): p. e12393.
91. de Ruijter, J., et al., *Growth in patients with mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease)*. J Inherit Metab Dis, 2014. 37(3): p. 447-54.
92. Montano, A.M., et al., *Growth charts for patients affected with Morquio A disease*. Am J Med Genet A, 2008. 146a(10): p. 1286-95.
93. Stewart, F.J., et al., *Pregnancy in patients with mucopolysaccharidosis: a case series*. Mol Genet Metab Rep, 2016. 8: p. 111-5.
94. Hendriksz, C.J., G.M. Moss, and J.E. Wraith, *Pregnancy in a patient with mucopolysaccharidosis type IH homozygous for the W402X mutation*. J Inherit Metab Dis, 2004. 27(5): p. 685-6.
95. Salinas, P., et al., *Síndrome de morquio (mucopolisacaridosis tipo IV) y embarazo*. Revista chilena de obstetricia y ginecología, 2005. 70(6): p. 400-403.
96. Anbu, A.T., J. Mercer, and J.E. Wraith, *Effect of discontinuing of laronidase in a patient with mucopolysaccharidosis type I*. J Inherit Metab Dis, 2006. 29(1): p. 230-1.
97. Remerand, G., et al., *Four successful pregnancies in a patient with mucopolysaccharidosis type I treated by allogeneic bone marrow transplantation*. J Inherit Metab Dis, 2009. 32 Suppl 1: p. S111-3.
98. Verhoeven, W.M., et al., *Sanfilippo B in an elderly female psychiatric patient: a rare but relevant diagnosis in presenile dementia*. Acta Psychiatr Scand, 2010. 122(2): p. 162-5.
99. Sohn, Y.B., et al., *A mother and daughter with the p.R443X mutation of mucopolysaccharidosis type II: Genotype and phenotype analysis*. Am J Med Genet A, 2010. 152a(12): p. 3129-32.
100. Castorina, M., et al., *Successful pregnancy and breastfeeding in a woman with mucopolysaccharidosis type I while receiving laronidase enzyme replacement therapy*. Clin Exp Obstet Gynecol, 2015. 42(1): p. 108-13.

101. Troko, J., et al., *Multidisciplinary Team Approach Is Key for Managing Pregnancy and Delivery in Patient with Rare, Complex MPS I*. JIMD Rep, 2016. 30: p. 1-5.
102. Limesurvey GmbH./LimeSurvey: An Open Source survey tool /LimeSurvey GmbH, H., Germany. URL <http://www.limesurvey.org>.
103. Marshall, W.A. and J.M. Tanner, *Variations in pattern of pubertal changes in girls*. Archives of disease in childhood, 1969. 44(235): p. 291-303.
104. Gohlke, B. and J. Woelfle, *Growth and puberty in German children: is there still a positive secular trend?* Dtsch Arztebl Int, 2009. 106(23): p. 377-82.
105. Ostersehl, D. and H. Danker-Hopfe, *Changes in age at menarche in Germany: Evidence for a continuing decline*. Am J Hum Biol, 1991. 3(6): p. 647-654.
106. Kahl, H., A. Schaffrath Rosario, and M. Schlaud, *[Sexual maturation of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2007. 50(5-6): p. 677-85.
107. Greil, H. and H. Kahl, *Assessment of developmental age: cross-sectional analysis of secondary sexual characteristics*. Anthropol Anz, 2005. 63(1): p. 63-75.
108. Kaplowitz, P.B., *Link between body fat and the timing of puberty*. Pediatrics, 2008. 121 Suppl 3: p. S208-17.
109. Mandel, D., et al., *Age at menarche and body mass index: a population study*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2004. 17(11): p. 1507-10.
110. Zimran, A., et al., *The female Gaucher patient: the impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause)*. Blood Cells Mol Dis, 2009. 43(3): p. 264-88.
111. Hayon, R., et al., *Reproductive health care of adolescent women*. J Am Board Fam Med, 2013. 26(4): p. 460-9.
112. Davis, A.R. and C.L. Westhoff, *Primary dysmenorrhea in adolescent girls and treatment with oral contraceptives*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2001. 14(1): p. 3-8.
113. Greydanus, D.E. and E.R. McAnarney, *Menstruation and its disorders in adolescence*. Curr Probl Pediatr, 1982. 12(10): p. 1-61.
114. Lopez, L.M., et al., *Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(7): p. Cd009849.
115. Isley, M.M. and A.M. Kaunitz, *Update on hormonal contraception and bone density*. Rev Endocr Metab Disord, 2011. 12(2): p. 93-106.

116. Reiter, L. and K.O. Nakken, [*Contraception for women taking antiepileptic drugs*]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2016. 136(1): p. 32-4.
117. Dutton, C. and N. Foldvary-Schaefer, *Contraception in women with epilepsy: pharmacokinetic interactions, contraceptive options, and management*. Int Rev Neurobiol, 2008. 83: p. 113-34.
118. Lidegaard, O., et al., *Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study*. Bmj, 2009. 339: p. b2890.
119. Vandenbroucke, J.P., et al., *Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis*. N Engl J Med, 2001. 344(20): p. 1527-35.
120. Deligeoroglou, E. and P. Tsimaris, *Menstrual disturbances in puberty*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2010. 24(2): p. 157-71.
121. Body, C. and J.A. Christie, *Gastrointestinal Diseases in Pregnancy: Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea*. Gastroenterol Clin North Am, 2016. 45(2): p. 267-83.
122. Bundesausschuss, G. *Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (»Mutterschafts-Richtlinien«), in der Fassung vom 10. Dezember 1985*. 2014 [cited 2015 15.4.]; Available from: http://www.g-ba.de/downloads/62%20bis%20492%20bis%20883/Mu-RL_2014%20bis%2004%20bis%2024.pdf.
123. Stewart, F., et al., *Expert Opinions on Managing Fertility and Pregnancy in Patients With Mucopolysaccharidosis*. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening, 2016. 4: p. 2326409816669375.
124. Wendt, S., et al., *Successful pregnancy outcome in a patient with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy with agalsidase alfa*. J Inherit Metab Dis, 2005. 28(5): p. 787-8.
125. Politei, J.M., *Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease*. J Obstet Gynaecol Res, 2010. 36(2): p. 428-9.
126. Germain, D.P., et al., *Uneventful pregnancy outcome after enzyme replacement therapy with agalsidase beta in a heterozygous female with Fabry disease: A case report*. Eur J Med Genet, 2010. 53(2): p. 111-2.
127. Senocak Tasci, E. and Z. Bicik, *Safe and Successful Treatment With Agalsidase Beta During Pregnancy in Fabry Disease*. Iran J Kidney Dis, 2015. 9(5): p. 406-8.
128. Granovsky-Grisaru, S., et al., *The management of pregnancy in Gaucher disease*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. 156(1): p. 3-8.

129. Gesundheitswesen, I.f.a.Q.u.F.i. *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013, 16/1 - Geburtshilfe. Basisauswertung*. 2014 [cited 2015 15.04.]; Available from: http://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2013/bu_Gesamt_16N1-GEBH_2013.pdf.
130. Walker, R., et al., *Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis*. *J Inher Metab Dis*, 2013. 36(2): p. 211-9.
131. Bundesamt, S. *Krankenhausstatistik - Grunddaten, Entbindungen in Krankenhäusern*. 2014 [cited 2015 15.4.]; Available from: <http://www.gbe-bund.de/>.
132. Elstein, Y., et al., *Pregnancies in Gaucher disease: a 5-year study*. *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 190(2): p. 435-41.
133. Clark, B.M., et al., *Anesthesia for patients with mucopolysaccharidoses: Comprehensive review of the literature with emphasis on airway management*. *Bosn J Basic Med Sci*, 2018. 18(1): p. 1-7.
134. Intrauterine growth restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k, A.-R.-N., October 2016). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-080.html>.
135. Kaindl, A., et al., *S2k-Leitlinie Klassifikation und Diagnostik der Mikrozephalie in AWMF-Leitlinie*. 2019.
136. Heinig, M.J. and K.G. Dewey, *Health advantages of breast feeding for infants: a critical review*. *Nutr Res Rev*, 1996. 9(1): p. 89-110.
137. Heinig, M.J. and K.G. Dewey, *Health effects of breast feeding for mothers: a critical review*. *Nutr Res Rev*, 1997. 10(1): p. 35-56.
138. von der Lippe, E., et al., *[Factors influencing the prevalence and duration of breastfeeding in Germany: results of the KiGGS study: first follow up (KiGGS Wave 1)]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2014. 57(7): p. 849-59.
139. Brettschneider, A.K., E. von der Lippe, and C. Lange, *[Breastfeeding behaviour in Germany-News from KiGGS Wave 2]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2018. 61(8): p. 920-925.
140. *WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in Guideline: Protecting, Promoting and Supporting Breastfeeding in Facilities Providing Maternity and Newborn Services*. 2017, World Health Organization, Copyright (c) World Health Organization 2017.: Geneva.
141. Greendale, G.A., N.P. Lee, and E.R. Arriola, *The menopause*. *Lancet*, 1999. 353(9152): p. 571-80.
142. Forstein, D.A., *Managing common problems in perimenopausal women*. *J Am Osteopath Assoc*, 2000. 100(10 Su Pt 1): p. S17-22.

8 Anhang

Befragung zum Thema „Pubertätsentwicklung, Schwangerschaft und Fertilität bei Mukopolysaccharidosen und Mukolipidosen“

1. Soziodemographische Fragen

1.1. Wann sind Sie geboren? (TT/MM/JJJJ)

Bitte geben Sie ein Datum ein

--	--	--	--

1.2. Wie ist Ihr Familienstand?

- Ledig
- Verheiratet
- Partnerschaft/ Lebensgemeinschaft
- Geschieden
- Verwitwet

1.3. Wie viele Kinder haben Sie?

1.4. Wie viele Personen leben ständig in Ihrem Haushalt, Sie eingeschlossen?

1.5. Wie viele davon sind 18 und älter?

2. Ausbildung und Beruf

2.1. Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?

- Hauptschulabschluss

- Mittlere Reife/ Realschulabschluss
- POS
- Fachhochschulreife
- Abitur
- Anderen Schulabschluss
- Keinen Schulabschluss

2.2. Welche Berufsausbildung haben Sie abgeschlossen?

- Ausbildung/ Lehre
- Fachschule
- Fachhochschule, Ingenieurschule
- Universität, Hochschule
- Andere Berufsausbildung
- Keine Berufsausbildung

2.3. Sind Sie erwerbstätig?

- Ja, ganztags
- Ja, mindestens halbtags
- Ja, weniger als halbtags
- Nein, Hausfrau
- Nein, in Ausbildung
- Nein, erwerbslos
- Nein, erwerbsunfähig
- Nein, Altersrente
- Nein, anderes

2.4. In welcher beruflichen Stellung sind Sie hauptsächlich beschäftigt bzw. waren Sie zuletzt beschäftigt?

- Arbeiterin
- Angestellte
- Beamte
- Selbstständig

- Sonstiges
 Ich übe keinen Beruf aus

3. Allgemeine Fragen zur Erkrankung

3.1. Wie ist Ihr aktuelles Gewicht?

Kg

3.2. Wie groß sind Sie?

cm

3.3. An welcher MPS-Form sind Sie erkrankt?

- MPS I
 MPS III
 MPS IV
 MPS VI
 MPS VII
 Mukopolidose

3.3.1. Welche Unterform?

3.4. In welchem Alter wurde bei Ihnen die Diagnose gestellt?

Mit

Jahren

3.5. Haben Sie eine Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation erhalten?

- Ja

- Nein

3.5.1. Wenn ja, in welchem Alter?

Mit

Jahren

3.6. Haben Sie eine Enzymtherapie erhalten?

- Ja, ich erhalte noch immer eine Enzyersatztherapie
 Ja, aber die Enzyersatztherapie wurde beendet
 Nein

3.6.1. Wenn ja, in welchem Alter?

Mit

Jahren

3.7. Welche anderen Medikamente haben Sie erhalten/ erhalten Sie?

- Keine Medikamente
 Gerinnungshemmende Medikamente
 Blutdrucksenkende Medikamente
 Andere Herzmedikamente
 Medikamente gegen Krampfanfälle
 Medikamente gegen Schlafstörung
 Medikamente zur Beruhigung
 Andere Medikamente, wenn ja welche?

3.8. Benötigen Sie eine Atemhilfe?

- Ja, dauerhaft
 Ja, stundenweise
 Nein

3.9. Sind Sie rollstuhlpflichtig?

- Ja
- Nein

4. Vorerkrankungen

	ja	nein	nicht bekannt
gesteigerter Hirndruck	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enge des kraniozervikalen Übergangs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hornhauttrübung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Herzerkrankung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atemprobleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
nächtliche Sauerstoffabfälle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leber- und/oder Milzvergrößerung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Wirbelsäulenprobleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hüftprobleme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Karpaltunnelsyndrom	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5. Operationen

	ja	nein	nicht bekannt	wenn ja, wie viele?
Operation am kraniozervikalen Übergang	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Shunt (Ventil)- Anlage	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Hornhaut-Transplantation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Herz-Operation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Hernien-Operation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Karpaltunnel-Operation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Hüft-Operation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Wirbelsäulen-Operation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
andere orthopädische Operationen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

6. Pubertätsentwicklung

6.1. In welchem Alter hatten Sie Ihre erste Regelblutung?

Das weiß ich nicht mehr

Ich habe keine Regelblutung bekommen

(Angabe in Jahren)

6.2. In welchem Alter hatten Sie Ihre ersten Achselhaare?

Das weiß ich nicht mehr

Kein Wachstum von Achselhaaren

(Angabe in Jahren)

6.3. In welchem Alter hatten Sie Ihre ersten Schamhaare?

Das weiß ich nicht mehr

Kein Wachstum von Schamhaaren

(Angabe in Jahren)

6.4. In welchem Alter war Ihre Brustentwicklung abgeschlossen?

Das weiß ich nicht mehr

Meine Brustentwicklung ist noch nicht abgeschlossen

(Angabe in Jahren)

6.5. Ab welchem Alter sind Sie nicht mehr gewachsen?

Das weiß ich nicht mehr

Ich wachse noch

(Angabe in Jahren)

7. Sonstige gynäkologische Vorgeschichte

7.1. Haben/ Hatten Sie regelmäßige Monatsblutungen?

- Ja
 Ja, mit starken Schmerzen
 Ja, mit starken Blutungen
 Nein, sehr unregelmäßiger Zyklus

7.2. Welche zyklusregulierende Methode/ Verhütungsmethode benutzen Sie/ haben Sie benutzt?

Wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:

- Pille
 Spirale
 Kondome
 Dreimonatsspritze
 Implantat
 Vaginalring
 Diaphragma
 „natürliche Verhütung“
 andere Verhütungsmethoden
 keine Verhütungsmethoden

7.3. Hatten Sie eine oder mehrere Schwangerschaften?

- Ja
 Nein

7.3.1. Wenn ja, wie viele?

7.4. Hatten Sie eine oder mehrere Fehlgeburten?

- Ja
 Nein
 Ich möchte hierzu keine Angaben machen

7.4.1. Wenn ja, wie viele?

7.4.2. Wenn ja, in welcher Schwangerschaftswoche?

(Angabe in Wochen)

7.5. Hatten Sie eine oder mehrere Schwangerschaftsunterbrechungen?

- Ja
 Nein
 Ich möchte hierzu keine Angaben machen

7.5.1. Wenn ja, wie viele?

7.5.2. Wenn ja, in welcher Schwangerschaftswoche?

(Angabe in Wochen)

7.6. Hatten Sie eine oder mehrere gynäkologische Operationen?

- Ja
 Nein

7.6.1. Wenn ja, welche?

7.7. In welchem Alter hatten Sie erste Zeichen der Wechseljahre?

- Ich bin noch nicht in den Wechseljahren

- Das weiß ich nicht mehr
- Ich bin noch in den Wechseljahren

(Angabe in Jahren)

7.8. Was waren die deutlichen Zeichen der Wechseljahre?

Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:

- Hitzewallungen
- Schlafstörungen
- Depressive Verstimmung
- Erschöpfungszustände
- Herzrasen
- Gelenkschmerzen
- Harnwegsinfekte
- Scheidentrockenheit
- Andere, welche?

8. Schwangerschaft

Wenn Sie eine oder mehrere Schwangerschaften hatten bitten wir Sie die folgenden Fragen zu Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit zu beantworten:

8.1. Hatten Sie vor der Schwangerschaft eine genetische Beratung?

- Ja
- Nein, aber ich hatte eine genetische Beratung, als ich schon schwanger war
- Nein, ich hatte keine genetische Beratung

Haben Sie hierzu Anmerkungen/ Kommentare?

8.2. Haben Sie die betreuenden Ärzte in Ihrem Wunsch schwanger zu werden unterstützt?

- Ja, ich fühlte mich von allen Ärzten sehr unterstützt
- Ja, einige Ärzte unterstützten mich
- Nein, ich fühlte mich nicht unterstützt

Haben Sie hierzu Anmerkungen/Kommentare?

8.3. Fühlten Sie sich während Ihrer Schwangerschaft ärztlich gut betreut?

- Ich fühlte mich sehr gut betreut
- Ich fühlte mich gut betreut
- Ich fühlte mich mäßig gut betreut
- Ich fühlte mich nicht gut betreut

9. Schwangerschaft I

9.1. In welchem Alter sind Sie schwanger geworden?

Mit

Jahren

9.2. Wie ist Ihre Schwangerschaft eingetreten?

- Auf natürlichem Wege

- Hormonbehandlung
- Künstliche Befruchtung mit IVF (in vitro Fertilisation)
- Künstliche Befruchtung mit ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion)
- Künstliche Befruchtung, aber ich weiß nicht auf welche Art

9.3. Welche besonderen Untersuchungen wurden während der Schwangerschaft durchgeführt?

Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:

- Ultraschall-Feindiagnostik
- Fruchtwasseruntersuchung
- Chorionzottenbiopsie (Plazenta. Untersuchung)
- Andere Untersuchung, welche?

9.4. Welche Komplikationen gab es während der Schwangerschaft?

Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:

- Erbrechen
- Eiweißausscheidung im Urin
- Bluthochdruck
- Wassereinlagerungen
- Schwangerschafts-Diabetes
- Blutungen
- Infektion
- Muttermund-Schwäche
- Vorzeitige Wehen
- Mangelnde Funktion des Mutterkuchens
- Vorzeitiger Blasensprung
- Prä-Eklampsie
- HELLP-Syndrom
- Andere Komplikationen, welche?..
- Es traten keine Komplikationen auf

9.5. Wie viel Gewicht haben Sie während der Schwangerschaft zugenommen?

- Mehr als 20 kg

- 15-20 kg
- 10-15 kg
- 5-10 kg
- Weniger als 5 kg
- Ich erinnere mich nicht mehr

9.6. Haben Sie während der Schwangerschaft eine Enzyersatztherapie erhalten?

- Ja
- Nein

9.6.1. wenn ja, in welcher Dosierung?

- Die Dosierung wurde nicht verändert
- Die Dosierung wurde erhöht
- Die Dosierung wurde erniedrigt
- Ich kann keine Angaben zur Dosierung machen

9.7. Haben Sie Medikamente während der Schwangerschaft eingenommen?

- Ja
- Nein

9.7.1. Wenn ja, welche?

10. Geburt

10.1. Wie erfolgte die Geburt Ihres Kindes?

- Auf natürlichem Wege
- Geplanter Kaiserschnitt
- Not-Kaiserschnitt
- Zange

Andere Hilfsmittel

10.1.1 Wenn Sie einen Kaiserschnitt hatten, weshalb wurde dieser durchgeführt?

- Lage des Babys
 Niedrige Herzöne des Babys
 Geburtsstillstand
 Beckenprobleme
 Bluthochdruck
 Prä-Eklampsie
 HELLP-Syndrom
 Nicht bekannt
 Vorangegangener Kaiserschnitt

10.2. In welcher Woche ist Ihr Kind geboren?

Nicht bekannt

(Angabe in Wochen)

10.3. Sind unter der Geburt Probleme aufgetreten?

- Ja
 Nein

10.3.1. Wenn ja, welche?

10.4. Wie viele Kinder haben Sie geboren?

- Einling
 Zwillinge
 Drillinge oder mehr

10.5. Geburtslänge Ihres Kindes?

Nicht bekannt

(Angabe in cm)

10.6. Geburtsgewicht Ihres Kindes?

Nicht bekannt

(Angabe in g)

10.7. Kopfumfang Ihres Kindes?

Nicht bekannt

(Angabe in cm)

10.8. AFGAR-Werte Ihres Kindes?

Nicht bekannt

(Angabe in Punkten von 0-10)

10.9. Hatte Ihr Kind Probleme nach der Geburt?

- Ja
 Nein
 Nicht bekannt

10.9.1. Wenn ja, welche?

10.10. Ist ihr Kind heute gesund?

- Ja
 Nein

10.10.1. Wenn nein, woran ist Ihr Kind erkrankt?

11. Stillzeit

11.1. Haben Sie Ihr Kind gestillt?

- Ja
 Nein

11.1.1. Wenn ja, wie lange haben Sie Ihr Kind gestillt?

11.1.2. Wenn ja, in welchem Alter haben Sie andere Nahrung dazu gefüttert?

11.1.3. Wenn nein, warum haben Sie Ihr Kind nicht gestillt?

- Es hat nicht funktioniert
 Ich wollte nicht stillen
 Ich hatte eine/mehrere Brustentzündungen
 Die Ärzte haben mir davon angeraten zu stillen

Andere Gründe, welche?

12. Schwangerschaft II

12.1. In welchem Alter sind Sie das zweite Mal schwanger geworden?

Mit

Jahren

12.2. Wie ist Ihre zweite Schwangerschaft eingetreten?

- Auf natürlichem Wege
 Hormonbehandlung
 Künstliche Befruchtung mit IVF (in vitro Fertilisation)
 Künstliche Befruchtung mit ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion)
 Künstliche Befruchtung, aber ich weiß nicht auf welche Art

12.3. Welche besonderen Untersuchungen wurden während der zweiten Schwangerschaft durchgeführt?

Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:

- Ultraschall-Feindiagnostik
 Fruchtwasseruntersuchung
 Chorionzottenbiopsie (Plazenta. Untersuchung)
 Andere Untersuchung, welche?

12.4. Welche Komplikationen gab es während der zweiten Schwangerschaft?

Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:

- Erbrechen
 Eiwissausscheidung im Urin

- Bluthochdruck
- Wassereinlagerungen
- Schwangerschafts-Diabetes
- Blutungen
- Infektion
- Muttermund-Schwäche
- Vorzeitige Wehen
- Mangelnde Funktion des Mutterkuchens
- Vorzeitiger Blasensprung
- Prä-Eklampsie
- HELLP-Syndrom
- Es traten keine Komplikationen auf
- Andere Komplikationen, welche?

12.5. Wie viel Gewicht haben Sie während der zweiten Schwangerschaft zugenommen?

- Mehr als 20 kg
- 15-20 kg
- 10-15 kg
- 5-10 kg
- weniger als 5 kg
- Ich erinnere mich nicht mehr

12.6. Haben Sie während der zweiten Schwangerschaft eine Enzymsersatztherapie erhalten?

- Ja
- Nein

12.6.1. wenn ja, in welcher Dosierung?

- Die Dosierung wurde nicht verändert
- Die Dosierung wurde erhöht

- Die Dosierung wurde erniedrigt
- Ich kann keine Angaben zur Dosierung machen

12.7. Haben Sie Medikamente während der zweiten Schwangerschaft eingenommen?

- Ja
- Nein

12.7.1. Wenn ja, welche?

13. Geburt II

13.1. Wie erfolgte die Geburt Ihres zweiten Kindes?

- Auf natürlichem Wege
- Geplanter Kaiserschnitt
- Not-Kaiserschnitt
- Zange
- Andere Hilfsmittel

13.1.1 Wenn Sie einen Kaiserschnitt hatten, weshalb wurde dieser durchgeführt?

- Lage des Babys
- Niedrige Herzöne des Babys
- Geburtsstillstand
- Beckenprobleme
- Bluthochdruck
- Prä-Eklampsie
- HELLP-Syndrom
- Nicht bekannt
- Vorangegangener Kaiserschnitt

13.2. In welcher Woche ist Ihr zweites Kind geboren?

Nicht bekannt

(Angabe in Wochen)

13.3. Sind unter der Geburt Probleme aufgetreten?

Ja

Nein

13.3.1. Wenn ja, welche?

13.4. Wie viele Kinder haben Sie geboren?

Einling

Zwillinge

Drillinge oder mehr

13.5. Geburtslänge Ihres zweiten Kindes?

Nicht bekannt

(Angabe in cm)

13.6. Geburtsgewicht Ihres Kindes?

Nicht bekannt

(Angabe in g)

13.7. Kopfumfang Ihres zweiten Kindes?

Nicht bekannt

(Angabe in cm)

13.8. APGAR-Werte Ihres zweiten Kindes?

Nicht bekannt

(Angabe in Punkten von 0-10)

13.9. Hatte Ihr zweites Kind Probleme nach der Geburt?

Ja

Nein

Nicht bekannt

13.9.1. Wenn ja, welche?

13.10. Ist ihr zweites Kind heute gesund?

Ja

Nein

13.10.1. Wenn nein, woran ist Ihr zweites Kind erkrankt?

14. Stillzeit II

14.1. Haben Sie Ihr zweites Kind gestillt?

- Ja
 Nein

14.1.1. Wenn ja, wie lange haben Sie Ihr zweites Kind gestillt?

14.1.2. Wenn ja, in welchem Alter haben Sie andere Nahrung dazu gefüttert?

14.1.3. Wenn nein, warum haben Sie Ihr zweites Kind nicht gestillt?

- Es hat nicht funktioniert
 Ich wollte nicht stillen
 Ich hatte eine/mehrere Brustentzündungen
 Die Ärzte haben mir davon angeraten zu stillen
 Andere Gründe, welche?

15. Schwangerschaft III

15.1. In welchem Alter sind Sie das dritte Mal schwanger geworden?

Mit

Jahren

15.2. Wie ist Ihre dritte Schwangerschaft eingetreten?

- Auf natürlichem Wege
 Hormonbehandlung
 Künstliche Befruchtung mit IVF (in vitro Fertilisation)

- Künstliche Befruchtung mit ICSI (injazytoplasmatische Spermieninjektion)
 Künstliche Befruchtung, aber ich weiß nicht auf welche Art

15.3. Welche besonderen Untersuchungen wurden während der dritten Schwangerschaft durchgeführt?

Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:

- Ultraschall-Feindiagnostik
 Fruchtwasseruntersuchung
 Chorionzottenbiopsie (Plazenta.Untersuchung)
 Andere Untersuchung, welche?

15.4. Welche Komplikationen gab es während der dritten Schwangerschaft?

Bitte wählen Sie alle zutreffenden Antworten aus:

- Erbrechen
 Eiweißausscheidung im Urin
 Bluthochdruck
 Wassereinlagerungen
 Schwangerschafts-Diabetes
 Blutungen
 Infektion
 Muttermund-Schwäche
 Vorzeitige Wehen
 Mangelnde Funktion des Mutterkuchens
 Vorzeitiger Blasensprung
 Prä-Eklampsie
 HELLP-Syndrom
 Es traten keine Komplikationen auf
 Andere Komplikationen, welche?

15.5. Wie viel Gewicht haben Sie während der dritten Schwangerschaft zugenommen?

- Mehr als 20 kg
- 15-20 kg
- 10-15 kg
- 5-10 kg
- weniger als 5 kg
- ich erinnere mich nicht mehr

15.6. Haben Sie während der dritten Schwangerschaft eine Enzyersatztherapie erhalten?

- Ja
- Nein

15.6.1. Wenn ja, in welcher Dosierung?

- Die Dosierung wurde nicht verändert
- Die Dosierung wurde erhöht
- Die Dosierung wurde erniedrigt
- Ich kann keine Angaben zur Dosierung machen

15.7. Haben Sie Medikamente während der zweiten Schwangerschaft eingenommen?

- Ja
- Nein

15.7.1. Wenn ja, welche?

16. Geburt III

16.1. Wie erfolgte die Geburt Ihres dritten Kindes?

- Auf natürlichem Wege
- Geplanter Kaiserschnitt
- Not-Kaiserschnitt
- Zange
- Andere Hilfsmittel

16.1.1. Wenn Sie einen Kaiserschnitt hatten, weshalb wurde dieser durchgeführt?

- Lage des Babys
- Niedrige Herzöne des Babys
- Geburtsstillstand
- Beckenprobleme
- Bluthochdruck
- Prä-Eklampsie
- HELLP-Syndrom
- Nicht bekannt
- Vorangegangener Kaiserschnitt

16.2. In welcher Woche ist Ihr drittes Kind geboren?

- Nicht bekannt

(Angabe in Wochen)

16.3. Sind unter der Geburt Probleme aufgetreten?

- Ja
- Nein

16.3.1. Wenn ja, welche?

16.4. Wie viele Kinder haben Sie geboren?

- Einling
 Zwillinge
 Drillinge oder mehr

16.5. Geburtslänge Ihres dritten Kindes?

- Nicht bekannt

(Angabe in cm)

16.6. Geburtsgewicht Ihres Kindes?

- Nicht bekannt

(Angabe in g)

16.7. Kopfumfang Ihres dritten Kindes?

- Nicht bekannt

(Angabe in cm)

16.8. APGAR-Werte Ihres dritten Kindes?

- Nicht bekannt

(Angabe in Punkten von 0-10)

16.9. Hatte Ihr drittes Kind Probleme nach der Geburt?

- Ja

- Nein
 Nicht bekannt

16.9.1. Wenn ja, welche?

16.10. Ist Ihr drittes Kind heute gesund?

- Ja
 Nein

16.9.1. Wenn nein, woran ist Ihr drittes Kind erkrankt?

17. Stillzeit III

17.1. Haben Sie Ihr drittes Kind gestillt?

- Ja
 Nein

17.1.1. Wenn ja, wie lange haben Sie Ihr drittes Kind gestillt?

17.1.2. Wenn ja, in welchem Alter haben Sie andere Nahrung dazu gefüttert?

17.1.3. Wenn nein, warum haben Sie Ihr drittes Kind nicht gestillt?

- Es hat nicht funktioniert
- Ich wollte nicht stillen
- Ich hatte eine/mehrere Brustentzündungen
- Die Ärzte haben mir davon angeraten zu stillen
- Andere Gründe, welche?

9 Danksagung

10 Tabellarischer Lebenslauf