

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

Erweiterte Erfassung des perioperativen
Atemwegsmanagement bei Patienten mit
Mukopolysaccharidose Typ I, II, III, IV, VI und VII

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von

Neela Marijana Ewerhart
aus Seligenstadt

Mainz, 2019

Wissenschaftlicher Vorstand:

1.Gutachter:

2.Gutachter:

Tag der Promotion: 10.12.2019

Abkürzungsverzeichnis

Bzw.	beziehungsweise
CCÜ	kraniozervikaler Übergang
CT	Computertomographie
Echo	Echokardiographie
EKG	Elektrokardiogramm
GAG	Glykosaminoglykane
Ggf.	gegebenenfalls
GLM	generalisiertes lineares Modell
HNO	Hals-Nasen-Ohren
LAMA	Larynxmaske
MPS	Mukopolysaccharidose
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
OP	Operation
PICU	pädiatrische Intensivstation
SEP	somatosensibel evozierte Potentiale

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammensetzung des perioperativen Atemwegsmanagement bei Mukopolysaccharidose	4
Abbildung 2: Übersicht der krankheitsbedingten Komplikationen, die zu einem erhöhten Anästhesierisiko bei MPS führen, modifiziert nach Walker et al. (Walker et al., 2013).....	18
Abbildung 3: Mallampati Klassifikation I-IV aus Vorlesung Anästhesie Universitätsmedizin Mainz	30
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der einzelnen MPS-Phänotypen	34
Abbildung 5: Gewicht, Größe und Altersverteilung des Patientenkollektives bei Aufnahme	35
Abbildung 6: Aufenthaltsdauer in Tagen der Patienten auf der Kinderintensivstation	36
Abbildung 7: Übersicht der Dauermedikation	37
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Schweregrade des HNO-Befundes	38
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Schweregrade des Echo Befundes	39
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung des Echo Befundes in Bezug auf den MPS-Typ	40
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Symptomausprägungen beim orthopädischen Befund.....	41
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung des MRT Befundes.....	41
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung des MRT Befundes mit Aufteilung nach dem zugehörigen SEP Befund	42
Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der vorhergegangenen Operationen.....	43
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der Lungenfunktionsüberprüfung	44
Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der Fachrichtung des Operationseingriffs.....	45
Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der Mallampati Klassifikation.....	46
Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der Cormack Klassifikation.....	47
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der Atemwegsklassifikation nach Cormack mit Aufteilung nach Mallampati.....	48
Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung des MPS-Typ mit Aufteilung nach Mallampati Klassifikation	49
Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung der verwendeten Tubusgrößen	49
Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung der Intubationstechnik	50

Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung der Intubationstechnik mit Aufteilung nach dem Auftreten einer komplizierten Intubation.....	51
Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung der Narkosedikamente	52
Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung der Operationszeit	53
Abbildung 26: Häufigkeitsverteilung der postoperativen invasiven Beatmung in Stunden	55
Abbildung 27: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Extubation	56
Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Tage auf der PICU	57
Abbildung 29: Häufigkeitsverteilung der Analgetischen Therapie	58
Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Komplikationen.....	59
Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung der intraoperativen Komplikation mit Bezug auf die postoperativen Komplikationen	60
Abbildung 32: Fisher's Test für die Variable Komplizierte Intubation	64
Abbildung 33: Fisher's Test für die Variable postoperative Ventilation	67
Abbildung 34: Partielles Regressionsdiagramm für Tage auf Intensivstation im Durchschnitt und MPS-Typ mit separaten Regressionslinien für Enzyersatztherapie. Das Regressionsdiagramm ist kontrolliert für den Einfluss von Alter und OP-Dauer	69
Abbildung 35: Fisher's Test für die Variable intraoperative Komplikationen	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Mukopolysaccharidosen nach Muenzer et al. und Giugliani et al. (Muenzer, 2011, Giugliani, 2012)	2
Tabelle 2: Komplikationen der Mukopolysaccharidosen nach Simmon et al 2005 und Coutinho et al 2012 (Simmons et al., 2005, Coutinho et al., 2012).....	8
Tabelle 3: Übersicht über Anzahl der Patienten und entsprechender Anzahl der Tage auf der PICU.....	57
Tabelle 4: Übersicht der Design Prüfung für die unabhängigen Variablen	61
Tabelle 5: Pearson Korrelation für die Variable komplizierte Intubation.....	62
Tabelle 6: Kendall's Tau Korrelation für die Variable komplizierte Intubation	63
Tabelle 7: Pearson Korrelation für die Variable postoperative Ventilation	65
Tabelle 8: Kendall's Tau Korrelation für die Variable postoperative Ventilation.....	66
Tabelle 9: Regressionsmodell für die Variable Tage auf Intensivstation.....	68
Tabelle 10: Pearson Korrelation für die Variable intraoperative Komplikationen.....	70
Tabelle 11: Kendall's Tau Korrelation für die Variable intraoperative Komplikationen	71
Tabelle 12: Präoperative Risikofaktoren nach den S1 Leitlinien Atemwegsmanagement der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin vom 12.03.2015.....	90

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 Die Mukopolysaccharidosen	1
1.2 Diagnosestellung	2
1.3 Therapie.....	3
1.4 Ziel der Dissertation	4
2. LITERATURDISKUSSION	5
2.1 Das Krankheitsbild der Mukopolysaccharidosen	5
2.2 Mukopolysaccharidose Typ I	9
2.3 Mukopolysaccharidose Typ II	10
2.4 Mukopolysaccharidose Typ III	12
2.5 Mukopolysaccharidose Typ IV	13
2.6 Mukopolysaccharidose Typ VI	15
2.7 Mukopolysaccharidose Typ VII	16
2.8 Anästhesie und Atemwegsmanagement bei MPS	17
2.8.1 Anatomische Anomalien	20
2.8.2 Das Schlaf-Apnoe-Syndrom bei MPS Patienten.....	22
2.8.3 Obstruktive und restriktive Ventilationsstörungen	24
2.8.4 Kardiologische Risikofaktoren.....	25
2.8.5 Weitere Risikofaktoren	26
3. MATERIAL UND METHODIK	27
3.1 Patientenkollektiv	27
3.2 Datenerhebung.....	28
3.3 Statistische Auswertung.....	31
4. ERGEBNISSE	34
4.1 Deskriptiver Teil.....	34
4.1.1 Epidemiologie.....	34
4.1.2 Präoperative Diagnostik.....	37

4.1.2.1 Dauermedikation	37
4.1.2.2 Präoperativer HNO-Befund.....	38
4.1.2.3 Präoperativer kardiologischer Befund	39
4.1.2.4. Präoperativer orthopädischer Befund.....	40
4.1.2.5. Weitere Befunde.....	41
4.1.2.6 Vorhergegangene Operationen	43
4.1.2.7. Lungenfunktionsüberprüfung	43
4.1.3 Intraoperative Diagnostik	45
4.1.3.1 Operative Eingriffe	45
4.1.3.2 Atemwegsklassifikation	46
4.1.3.3. Tubusgröße bei Intubation	49
4.1.3.4. Intubationstechnik	50
4.1.3.5. Narkosemedikamente	52
4.1.3.6. Operationszeit	53
4.1.4.1 Postoperative Evaluation	54
4.1.4.2. Postoperative Beatmung.....	54
4.1.4.3 Extubation.....	56
4.1.4.4. Tracheotomie	56
4.1.4.5. Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation	57
4.1.4.6. Postoperative Medikation.....	58
4.1.4.7. Postoperatives Outcome.....	59
4.2 Explorativer Teil.....	61
4.2.1 Design Effekt-Prüfung auf ‚genestete‘ Daten	61
4.2.2. Modell 1 – Komplizierte Intubation	62
4.2.3. Modell 2 – Postoperative Beatmung.....	65
4.2.4. Modell 3 – Tage auf Intensivstation	68
4.2.5. Modell 4 – intraoperative Komplikationen	70
5. DISKUSSION.....	74
5.1 Einleitung	74
5.2 Präoperative Diagnostik	76
5.2.1 Anamnese und Körperliche Untersuchung.....	76
5.2.2. HNO Befund	76
5.2.3. Atemwegsklassifikationen.....	77

5.2.4. Kardiologischer Befund.....	79
5.2.5. Bildgebung kraniozervikaler Übergang.....	81
5.2.6. Respiratorische Diagnostik	83
5.2.6.1 Bronchoskopie.....	83
5.2.6.2. Bildgebung.....	84
5.2.6.3 Lungenfunktionsüberprüfung	85
5.2.7. Dauermedikation	86
5.2.7.1 Enzymersatztherapie	86
5.3 Perioperative Diagnostik	89
5.3.1 Operationsdauer.....	89
5.3.2. Auftreten einer komplizierten Intubation.....	90
5.3.3. Intubationstechniken	92
5.3.4. Intraoperative Komplikationen	94
5.3.5. Postoperative Beatmung.....	96
5.3.5.1. Prädiktor komplizierte Intubation	96
5.3.5.2. Prädiktor HNO-Befund.....	97
5.3.5.3. Prädiktor Lungenfunktionstest	97
5.3.5.4. Prädiktor MPS Typ VI.....	98
5.3.6. Tracheotomie.....	99
5.4 Zusammenfassung.....	100
6. ANHANG	103
LITERATURVERZEICHNIS	104

1. Einleitung

1.1 Die Mukopolysaccharidosen

Das Krankheitsbild der Mukopolysaccharidosen (MPS) zählt zu den lysosomalen Speichererkrankungen. Im Rahmen der Erkrankung kommt es zu einem Enzymdefekt der Glykosaminoglykan abbauenden Enzymen in fast allen Zellen des Körpers der betroffenen Patienten. Glykosaminoglykane (GAG) sind Bestandteile der extrazellulären Matrix und tragen zur Aufrechterhaltung der Homöostase im extrazellulären Gewebe bei. Bei dem Enzymdefekt der MPS kommt es zu einer multifokalen Anreicherung nicht abbaubarer GAG im gesamten Körper. Der Schweregrad des Krankheitsbildes der MPS korreliert häufig mit der Menge und dem Ort der GAG-Ablagerungen.

Die MPS gliedern sich in 7 Subtypen, die durch ihr jeweiliges mangelndes oder defektes Enzym und ihrer klinischen Manifestationen eingeteilt werden. Hierbei finden die Klassifizierung des MPS I, II, III, IV, VI und VII und IX Anwendung im klinischen Alltag. Die MPS-Typ V wird nicht mehr verwendet.

Die MPS werden autosomal-rezessiv vererbt mit einer geschätzten Prävalenz von 1,4-4,8 pro 100.000 Einwohner (Khan et al., 2017). Eine Ausnahme stellt der MPS-Typ II dar, der X-chromosomal vererbt wird. Die zugrundeliegenden Genloci der Mutation wurden für alle Subtypen der MPS erforscht und sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Die Erkrankung verläuft progredient. Für die meisten Patienten bedeutet das eine Zunahme ihrer klinischen Symptome mit Multiorganbeteiligung und einer Verschlechterung ihres Allgemeinbefindens im Laufe ihres Lebens. Die Lebenserwartung der MPS ist aufgrund dessen häufig eingeschränkt. In der Literatur sind viele Fälle beschrieben, bei denen Patienten vor dem Erreichen des ersten Lebensjahrzehnts versterben. Dieses betrifft häufig den MPS-Typ I mit schwerer Verlaufsform.

Häufige Manifestationsorte der nicht-abbaubaren GAG sind Herz, Leber, Milz, Gehirn, Knochen sowie Atemwege und Weichgewebe. Klinisch zeigen sich diese Ablagerungen als Organomegalien, Herzklappen und Koronargefäßveränderungen,

psychomotorische Retardierung, vergrößerten Gesichtszügen, restriktiven und obstruktiven Lungenerkrankungen und Skelettdeformationen.

Durch die multifokale Manifestation der Erkrankungen müssen sich Patienten mit MPS häufig mehreren operativen Eingriffen unterziehen. In Bezug auf das Krankheitsbild sind hierbei durch anatomische Veränderungen Komplikationen bei der Atemwegssicherung bei der Narkoseeinleitung und -führung zu beobachten.

MPS Typ	Eponym	Enzymdefekt	Erbgang	Genlocus	Akkumuliertes Glykosaminglykan
MPS I schwere Form	Hurler	Alpha-L-Iduronidase	Autosomal-rezessiv	4p16.3	Dermatansulfat, Heparansulfat
MPS I attenuierte Form	Scheie	Alpha-L-Iduronidase	Autosomal-rezessiv	4p16.4	Dermatansulfat, Heparansulfat
MPS I Mischform	Hurler-Scheie	Alpha-L-Iduronidase	Autosomal-rezessiv	4p16.5	Dermatansulfat, Heparansulfat
MPS II schwere Form	Hunter	Iduronatsulfatase	X-chromosomal rezessiv	Xq28	Dermatansulfat, Heparansulfat
MPS II attenuierte Form	Hunter	Iduronatsulfatase	x-chromosomal rezessiv	Xq29	Dermatansulfat, Heparansulfat
MPS IIIA	Sanfillipo A	Heparan-N-Sulfat	Autosomal-rezessiv	17q25.3	Heparansulfat
MPS IIIB	Sanfillipo B	Alpha-N-Azetyl-Glucosaminidase	Autosomal-rezessiv	17q21	Heparansulfat
MPS IIIC	Sanfillipo C	Acetyl-CoA-alpha-Glucosaminid-Acetyltransferase	Autosomal-rezessiv	8q11.1	Heparansulfat
MPS IIID	Sanfillipo D	N-Azetylglucosamin-6-Sulfatase	Autosomal-rezessiv	12q14	Heparansulfat
MPS IVA	Morquio A	Galactose-6-Sulfatase	Autosomal-rezessiv	16q24.3	Keratansulfat, Chondroitin-6-Sulfat
MPS IVB	Morquio B	β -Galaktosidase	Autosomal-rezessiv	3q21.33	Keratansulfat
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfat	Autosomal-rezessiv	5q11-13	Dermatansulfat
MPS VII	Sly	β -Galaktosidase	Autosomal-rezessiv	7q21.11	Dermatansulfat, Heparansulfat, Chondroitin-4-6-Sulfat
MPS IX		Hyaluronidase	Autosomal-rezessiv	3q21.3	Hyaluron

Tabelle 1: Übersicht der Mukopolysaccharidosen nach Muenzer et al. und Giugliani et al. (Muenzer, 2011, Giugliani, 2012)

1.2 Diagnosestellung

Die Diagnosestellung einer MPS kann häufig verzögert sein, besonders bei negativer Familienanamnese und nur milderer Ausprägung der MPS. Auch frühe HNO-Symptome wie rezidivierende Otitiden und Paukenergüsse sowie Atemwegserkrankungen in den ersten Lebensmonaten führen trotzdem häufig dazu, dass oft erst bedingt durch eine unzureichende Anamnese die Diagnose einer MPS

verzögert gestellt wird. Aufgrund dieser Erkenntnis sollten nicht nur Pädiater in der Erkennung einer MPS geschult werden, sondern es sollte ein multidisziplinärer Ansatz in der Diagnosestellung erfolgen.

Neben den charakteristischen Symptomen der lysosomalen Speichererkrankung kommt die GAG Ausscheidung über Urin als Indikator in der Diagnosestellung in Betracht. Eine erhöhte Ausscheidung der nicht abbaubaren GAGs im Urin ist bei fast allen Patienten zu finden. Zu beachten ist nur, dass ein negativer Urintest eine MPS nicht zu 100% ausschließen lässt.

Bei positiver klinischer Anamnese und positivem Urin Test sollte eine Sicherung der Diagnose über einen Enzymtest erfolgen. Hierbei wird die Enzymaktivität in Leukozyten, Fibroblasten und dem Plasma oder Serum überprüft (Suarez-Guerrero et al., 2016).

Pränatal können Untersuchungen der Enzymaktivität in der Amnionflüssigkeit zur Diagnose eines Hydrops fetalis erfolgen.

Bei positiver Familienanamnese kann eine Mutationsanalyse durchgeführt werden. Mit diesen Geno-Phänotyp Bestimmungen können zusätzlich Rückschlüsse über den genauen Typ und die Schwere der MPS gemacht werden.

1.3 Therapie

Einen kurativen Therapieansatz in der Behandlung der Mukopolysaccharidosen gibt es bis heute nicht. Eine palliative Therapie, die zur Symptomlinderung bei betroffenen Patienten führen soll, kann durch operative Eingriffe, Physiotherapie sowie Sprach- und Verhaltenstherapien beeinflusst werden. Durch Einführung der Enzymersatztherapien und der Stammzellentransplantation bei MPS Patienten seit 1980 hat sich die Prognose besonders bei schweren Fällen der MPS I, II und IV deutlich verbessert (Muenzer, 2004).

Weitere Therapien, wie die Gentherapie, werden momentan erforscht. Häufig erhalten Patienten eine Kombination aus einer gezielten Therapie des Enzymdefekts und einer symptomlindernden Therapie der GAG-Ablagerungen zur Verbesserung der Lebensqualität (Muenzer, 2004).

1.4 Ziel der Dissertation

Ziel der folgenden Dissertation ist es, den multidisziplinären Therapieansatz der Patienten mit MPS zu verbessern und zu optimieren. Durch Erfassung und Auswertung der Daten des Patientenkollektives über den Zeitraum von Juli 2009 bis Dezember 2017 sollen Risikofaktoren für das perioperative Atemwegsmanagement erhoben werden, um diese zukünftig im klinischen Alltag in der Therapie der betroffenen Patienten berücksichtigen zu können. Hierbei sind besonders die präoperative Diagnostik und der intraoperative Verlauf bei einem operativen Eingriff und deren Einfluss auf den postoperativen Verlauf der Erkrankung von Interesse.



Abbildung 1: Zusammensetzung des perioperativen Atemwegsmanagement bei Mukopolysaccharidose

2. Literaturdiskussion

2.1 Das Krankheitsbild der Mukopolysaccharidosen

Die Mukopolysaccharidosen präsentieren sich mit einer großen Varianz in ihrem klinischen Erscheinungsbild. Durch Anhäufung von nicht abbaubaren Mukopolysacchariden, die durch Jeanloz 1960 als Glykosaminoglykane (GAG) präziser identifiziert wurden (Jeanloz, 1960), kommt es zu einer Ablagerung in den Lysosomen fast aller Zellen der betroffenen Patienten. Die Ursache dafür liegt in einem Aktivitätsverlust oder einer Aktivitätsminderung eines Stoffwechsellenzymes im Abbauweg der GAG. Die Substrate dieser lysosomalen Hydrolasen sind Hyaluronsäure, Dermatansulfat, Chondroitinsulfat, Heparansulfat und Keratansulfat. Diese sind Bestandteile der extrazellulären Matrix im Binde- und Stützgewebe. Dazu befinden sie sich an vielen Zelloberflächen und in intrazellulären sekretorischen Granula. Durch ihre negative Ladung binden sie Wasser und erhöhen somit die Elastizität des Gewebes. Des Weiteren führen sie Funktionen aus bei Zell-Zell-Interaktionen und der Erhaltung von Wasser- und Elektrolytgleichgewichten, und sie dienen der Aufrechterhaltung einer Hämostasie im extrazellulären Gewebe. Der zelluläre Stoffwechsel wird durch GAG Ablagerungen in den Lysosomen beeinträchtigt und führt in einigen schweren Fällen bis zum Zelltod.

Die MPS-Typen werden nach ihrem Enzymdefekt in MPS-Typ I, II, III, IV, VI, VII und IX unterteilt. Der Enzymdefekt führt zu einer Ansammlung von einem oder mehreren nicht abbaubaren GAG in den Lysosomen der jeweiligen Zellen. So führt der Enzymdefekt beim MPS-Typ I der α -L-Iduronidase zu Anreicherung von Dermatansulfat und Heparansulfat. Diese GAG reichern sich bei MPS I in Lysosomen des Endotheliums, der glatten Muskulatur, der Neuronen und der Fibroblasten an und führen so zu der charakterisierenden Symptomausprägung beim MPS I.

Alle Enzymdefekte beruhen auf einer Genmutation. Bei den bisher bekannten sieben MPS-Typen wurden Genmutationen an elf verschiedenen Enzymen zugeordnet (Pennock and Barnes, 1976). Für eine Vielzahl der Mutationen wurden bereits die genauen Genloci identifiziert.

Die Ausprägung und Heterogenität der MPS ist durch Muenzer beim MPS-Typ I dadurch erklärt worden, dass die Restenzymaktivität, die Art der Mutation,

Umwelteinflüsse und weitere, noch nicht erkannte genetische Faktoren, die unterschiedliche Ausprägung des Enzymdefektes der α -L-Iduronidase beim Patienten bewirken (Muenzer, 2004). Dieses erklärt die Varianz des Schweregrades der einzelnen MPS-Typen und deren Subformen.

Die Prävalenz der MPS variiert in unterschiedlichen Regionen und mit unterschiedlicher Herkunft der Patienten. Sie wurde 2017 durch Khan et al. auf 1,4-4,8 pro 100.000 Einwohner geschätzt (Khan et al., 2017).

Die größte Herausforderung liegt in der frühzeitigen Diagnosestellung der lysosomalen Stoffwechselerkrankung und dem Einleiten einer adäquaten Therapie. Dieses ist besonders bei den MPS-Typen von Bedeutung, die eine Stammzelltransplantation oder eine Enzymersatztherapie erhalten können und deren Krankheitsverlauf damit positiv beeinflusst werden kann (Giugliani, 2012). Die Diagnosestellung eines MPS über die Urinausscheidung von GAG ist ein hinweisendes Testverfahren, unterliegt aber vielen falsch-negativen Ergebnissen, die durch nicht ausreichend sensitive Tests und verdünntes Probematerial entstehen können (Mahalingam et al., 2004). Der Goldstandard der Diagnose einer MPS basiert auf Messung der Enzymaktivität in Enzym-Aktivitäts-Assays in kultivierten Fibroblasten oder Leukozyten. Die Möglichkeit einer Genanalyse zur Aufklärung über den spezifischen Mutationsweg ist heutzutage für betroffene Patienten und Eltern möglich, um sie ggf. bei einer weiteren Familienplanung zu unterstützen (Muenzer, 2011).

Den Schweregrad der Erkrankung zu bestimmen, bleibt eine Herausforderung für behandelnde Ärzte. Eine hohe GAG-Ausscheidung im Urin kann hinweisend sein auf die Erkrankung. Dennoch können genaue Werte des GAG-Spiegels im Urin nicht sicher den Schweregrad der Erkrankung widerspiegeln (Muenzer, 2011).

Viele MPS Patienten unterziehen sich im Laufe ihres Lebens zur Verbesserung ihrer Lebensqualität einem oder mehreren operativen Eingriffen. In der Hunter Outcome Survey, die ein Patientenkollektiv von 527 Patienten umfasste, zeigte sich, dass sich 82,7% der Patienten im Beobachtungszeitraum einem operativen Eingriff unterzogen (Mendelsohn et al., 2010a). Ebenso zeigte das MPS I Registry mit 544 Patienten, dass 75% der Patienten im Laufe ihres Lebens einen oder mehrere operativen Eingriffe benötigen, im Durchschnitt sind drei bis vier Operationen notwendig (Arn et al., 2009). Die Schwierigkeit, den Schweregrad des Verlaufs der MPS präoperativ zu

beurteilen zu können, kann durch die große Heterogenität der Erkrankung erklärt werden. Der Genotyp-Phänotyp als Indikator zur Beurteilung des Schweregrad der Symptomausprägung ist durch die Seltenheit der MPS und die Vielzahl der Mutationen nicht geeignet (Mendelsohn et al., 2010a). Sicher ist, dass homozygote Non-sense Allele bei MPS-Typ I und große Genrearrangements sowie Genmutationen bei MPS-Typ II zu schweren Verlaufsformen der Krankheit führen (Froissart et al., 2002, Scott et al., 1995).

Da die Einschätzung der Schwere des Verlaufs der Erkrankung nicht eindeutig über biochemische Marker erfolgen kann, kommt der präoperativen Diagnostik für MPS-Patienten ein hoher Stellenwert zu. Im Folgenden soll auf die unterschiedlichen MPS-Typen und auf den Wissensstand in der Literatur über das Anästhesiemanagement bei Patienten mit der Diagnose MPS näher eingegangen werden. Tabelle 2 zeigt eine Auflistung der häufigen Komplikation des jeweiligen MPS-Typs, die im Rahmen einer Erkrankung mit MPS auftreten können.

MPS Phänotyp	Allgemeine Krankheitsausprägungen	HNO-Komplikationen	Weitere Komplikationen
MPS I (Hurler/Scheie)	Vergroßerte Gesichtszüge, Gingivahyperplasie, Makroglossie, initial normale Entwicklung mit progressiver Verschlechterung, häufig frühzeitiges Versterben beim Hurler Syndrom, normale Lebenserwartung beim Scheie Syndrom	Verengte obere Atemwege durch GAG-Ablagerungen, Hyperplasie der lymphatischen Gewebe, Schlaf-Apnoe Syndrom, obere und untere Atemwegsinfektionen, Otitis media, sensorischer Hörverlust	Kardiomyopathien, Aorten- und Mitralklappenanomalien, Hydrozephalus, thorakolumbale Kyphosis, Spondylolisthese, Dysostosis multiplex, Spinalkanalstenosen, Kurzhals, Kontrakturen der Gelenke, Hepatomegalie, mandibuläre Retrognathie, Korneatrübung
MPS II (Hunter)	Vergroßerte Gesichtszüge, X-chromosomale Vererbung, normale intellektuelle Entwicklung	Adenoidhyperplasie, Atemwegsprobleme, Otitis media, sensorischer Hörverlust	Gastrointestinale Dysfunktion, progressive Neurodegeneration, zervikale Myelopathie, Kontrakturen der Gelenke, Dysostosis multiplex, Minderwuchs,
MPS III (Sanfilippo)	Wenig ausgeprägte somatische Komplikationen, schwere Verhaltensstörungen, Hyperaktivität	Otitis media, Adenoidhyperplasie	
MPS IV (Morquio)	Normalere intellektuelle Entwicklung, schwere Knochendysplasie	Otitis media, Adenoidhyperplasie	Dysproportionaler Minderwuchs, Odontoid Hypoplasie, instabiler kraniozervikaler Übergang, zervikale Myelopathie, Aortenklappeninsuffizienz, Korneatrübung
MPS VI (Maroteaux-Lamy)	Progressive Atemwegsverengung, normale intellektuelle Entwicklung	Progressive Atemwegsverengung, Adenoidhyperplasie, Tonsillenhypertrophie, Otitis media, Makroglossie	Karpaltunnelsyndrom, Kardiomyopathie, endokardiale Fibroelastose, zervikale Myelopathie, Dysostosis multiplex, Korneatrübung
MPS VII (Sly)	Sehr selten, mildere Verlaufsform des Hunter Phänotyp		Hydrops fetalis

Tabelle 2: Komplikationen der Mukopolysaccharidosen nach Simmon et al 2005 und Coutinho et al 2012 (Simmons et al., 2005, Coutinho et al., 2012)

2.2 Mukopolysaccharidose Typ I

Die Mukopolysaccharidose-Typ I wird in eine schwere Verlaufsform, den Morbus Hurler, der durch die deutsche Kinderärztin Gertrud Hurler 1919 erstmalig beschrieben wurden, und in eine milde Verlaufsform, den Morbus Scheie, unterteilt (Hurler, 1919). Eine Mischform des klinischen Erscheinungsbildes der Symptomausprägung ist das Hurler-Scheie Syndrom. Trotz der großen Varianz der Morbidität und Mortalität beruht das heutzutage als MPS-Typ I bezeichnete Krankheitsbild auf demselben Defekt des Enzymes der α -L-Iduronidase. Aktuell sind laut Poletto und Kollegen über 200 pathogene Variationen des α -L-Iduronidase-Gens identifiziert worden (Poletto et al., 2018). Der Phänotyp des Morbus Hurler präsentiert sich häufig schon im ersten Lebensjahr mit schwerer mentaler Retardierung und Multiorganbeteiligung, die unbehandelt vor dem Erreichen des ersten Lebensjahrzehnts zum Tode führen kann. Der Morbus Scheie hingegen zeigt erst später Symptome und geht laut Kieley et al mit einer höheren, häufig fast normalen Lebenserwartung einher (Kiely et al., 2017).

Die Prävalenz des MPS-Typ I wurde durch Moore und Kollegen auf 1: 100.000 Lebendgeburten geschätzt. (Moore et al., 2008).

Das Hurler-, Scheie- und Hurler-Scheie-Syndrom zeigt sich klinisch mit dem Auftreten von vergrößerten Gesichtszügen, disproportionalen Minderwuchs, Auftreten einer Hepatomegalie, Dysostosis multiplex, Hornhauttrübungen, versteiften Gelenken, Schwerhörigkeit, restriktiven Ventilationsstörungen, Herzklappeninsuffizienzen und -stenosen, Myelokompressionen und mentaler Retardierung (Alonzo-Rojo et al., 2017). Die Vielfalt der Ausprägung und Schweregrade der Symptome bei einem identischen Enzymdefekt der MPS-Typ I Patienten beruht auf der großen Varianz der Restenzymaktivität der α -L-Iduronidase (Muenzer, 2004).

Die Schwierigkeit der Diagnosefindung von Neugeborenen beruht ebenfalls auf der Heterogenität des MPS-Typ I und der Tatsache, dass bis heute keine biochemischen Marker existieren, durch die die drei Phänotypen des MPS-Typ I sicher bestimmt werden können (Clarke et al., 2017). Dies ist jedoch für eine frühe medikamentöse Versorgung von besonderer Bedeutung in der Therapie des MPS-Typ I. Die frühzeitige Intervention in Form von Enzymersatztherapie,

Stammzellentransplantation und die Einbindung in ein interdisziplinäres Behandlungskonzept stehen hier im Vordergrund, da es sich bei der MPS um eine progressive Erkrankung handelt, bei deren Fortschreiten oft mit irreversiblen Folgen zu rechnen ist (Muenzer et al., 2009).

Durch in den ersten Lebensjahren auftretende Atemwegsprobleme werden MPS-Typ I Patienten oft frühzeitig klinisch auffällig. Durch GAG-Ablagerungen im Mund und Rachenraum kommt es zur Tonsillenhyperplasie, Adenoidhyperplasie, übermäßigen Produktion von zähem Schleim, sowie zur Ausbildung einer Makroglossie, was sich in Form eines Schlaf-Apnoe-Syndroms, rezidivierender Infektionen der oberen Atemwege und Schnarchen bemerkbar machen kann (Arn et al., 2015).

In Bezug auf eine bevorstehende Narkose und Intubation sind die Atemwegsobstruktion und deren pathologische Veränderungen des Atemweges von besonderer Bedeutung bei allen MPS-Typen. Sinha et al beschrieben, dass eine präoperative intensive Diagnostik der Atemwege bei MPS-Typ I von besonderer Bedeutung ist, um schwere intraoperative Komplikationen zu vermeiden (Sinha et al., 2017).

2.3 Mukopolysaccharidose Typ II

Die Mukopolysaccharidose-Typ II wurde erstmals 1917 durch Charles Hunter anhand von zwei Brüdern im Alter von 8 und 10 Jahren beschrieben, bei denen ein Enzymdefekt der Iduronate-2-Sulfatase festgestellt wurde (Hunter, 1917). Hierbei kommt es zu einer Anreicherung von Dermatansulfat und Heparansulfat in den Lysosomen der meisten Zellen. Als klinische Hauptmerkmale des MPS-Typ II erwähnte Hunter Hydrozephalus, Kontrakturen der Gelenke, Minderwuchs sowie Leisten- und Bauchhernien. Nach seinem Entdecker wird der MPS-Typ II auch als Hunter-Syndrom bezeichnet. Ebenso wie der MPS-Typ I wird das Hunter Syndrom in eine milde und in eine schwere Verlaufsform unterteilt, wobei bei der schwereren Form zusätzlich eine ZNS-Beteiligung vorliegt. Ungefähr zwei Drittel der Patienten mit MPS-Typ II leiden unter der schweren Form des Morbus Hunter mit Erkrankung des ZNS und damit einhergehender mentaler Retardierung (Wraith et al., 2008).

Anders als die restlichen Untertypen der MPS wird die MPS-Typ II X-chromosomal rezessiv vererbt und betrifft deshalb deutlich mehr Männer als Frauen (Martin et al., 2008). Die Ursache dafür, dass das Hunter-Syndrom bei Frauen vorkommen kann, beruht auf einer fehlerhaften Inaktivierung des X-Chromosoms (Cudry et al., 2000).

Die Prävalenz des Hunter-Syndroms beträgt 1-1,7 pro 100.000 männlichen Lebendgeburten (Stapleton et al., 2017). Die MPS-Typ II ist der häufigste Typ im ostasiatischen Raum (Stapleton et al., 2017). In Europa wird diese Zahl auf 7,6% geschätzt (Poorthuis et al., 1999).

Das klinische Bild des Hunter-Syndroms präsentiert sich durch eine Makroglossie, rezidivierenden Otitiden, Sinusitiden, Atemwegsinfektionen, Hypodens oder Hyperdens der Zähne, frontal offenen Biss und einer mandibulären Retrognathie. Myopathien, valvuläre Herzerkrankungen, ventrikuläre Hypertrophien (besonders des linken Ventrikels) zeigen sich vermehrt. Die Dysostosis multiplex, inguinale Hernien und der Minderwuchs gehören ebenfalls zu den klinischen Manifestationen des MPS-Typ II (Stapleton et al., 2017). Diese Symptome sind ursächlich für die hohe Mortalität der Patienten zu sehen (Braunlin et al., 2011)

2010 untersuchte Mendelsohn in dem Hunter Outcome Survey, wie häufig sich Patienten mit MPS-Typ II operativen Eingriffen unter Vollnarkose unterziehen, und kam dabei auf einen Anteil von 83,7%. Insgesamt nahmen 527 Patienten an der Studie teil (Mendelsohn et al., 2010b).

Die Notwendigkeit eines umfangreichen perioperativen Atemwegsmanagements bei Patienten mit MPS-Typ II zeigt der in 2018 erschienene Case Report über einen Hunter-Syndrom-Patienten mit erschwerten Intubations- und Extubationsbedingungen bei einer Klappenersatzoperation, bedingt durch GAG-Ablagerungen an den Herzklappen. Diese intraoperativen Komplikationen wären möglicherweise ohne interdisziplinäre Voruntersuchung während des Eingriffs nicht kontrollierbar gewesen (Suzuki et al., 2018). Mit zunehmenden Alter treten vermehrt Atemwegsobstruktionen auf und steigern so das Anästhesierisiko, was die Notwendigkeit eines ausreichenden perioperativen Atemwegsmanagements deutlich macht (Walker et al., 2013).

2.4 Mukopolysaccharidose Typ III

Die Mukopolysaccharidose-Typ III wurde durch den Kinderarzt Sylvester Sanfilippo entdeckt (Sanfilippo et al.). Das Sanfilippo-Syndrom wird in vier Subtypen unterteilt, die durch ihren jeweiligen Enzymdefekt charakterisiert sind. Bei der MPS-Typ IIIa liegt ein Enzymdefekt der Sulfamidase zugrunde (Kresse, 1973). Der Typ IIIb mit dem Enzymdefekt der Alpha-N-Acetylglucosaminidase wurde 1977 entdeckt (von Figura, 1977). Darauf folgte die Erforschung des Defektes der α -Glucosaminide N-Acetyltransferase und somit die Entdeckung des MPS-Typ IIIc (Klein et al., 1978). Als letztes wurde der Enzymdefekt des MPS-Typ IIId mit dem fehlerhaften Enzym N-Acetylglucosamine-6-sulfat-Sulfatase entdeckt (Kresse et al., 1980). In der Literatur wird ein MPS-Typ IIIe mit dem Enzymdefekt der N-Acetylglucosamine-6-Sulfatase beschrieben. Dieser wurde aber bisher nicht beim Menschen entdeckt (Fedele, 2015).

Der MPS-Typ III wird autosomal-rezessiv vererbt und kann die Anreicherung von Heparansulfat in den Lysosomen jeder Körperzelle bewirken. Die MPS-Typen IIIa, IIIb, IIIc und IIId unterscheiden sich in der Schwere ihrer Verlaufsform. Bei einem früheren Auftreten von klinischen Symptomen, einem aggressiveren Verlauf und einer kürzeren Lebensdauer zeigten Mayer et al. und Ruijter, dass in der Mehrzahl dieser Fälle ein MPS-Typ IIIa vorliegt (Ruijter et al., 2008, Meyer et al., 2007). Die Prävalenz des MPS-Typ III wird auf 0,28-4,1 pro 100.000 Lebendgeburten geschätzt (Valstar et al., 2008).

Die ersten Symptome zeigen die meisten Patienten mit dem Sanfilippo-Syndrom im Alter von 2 bis 6 Jahren (Berger-Plantinga et al., 2004). Durch rezidivierende HNO-Infekte, verzögerte Entwicklung und Verhaltensauffälligkeiten werden MPS-Typ III Patienten oft klinisch auffällig. Zu den Verhaltensauffälligkeiten zählen aggressives Auftreten, Hyperaktivität, Angststörungen sowie destruktives Verhalten wodurch es häufig zu Problemen im Zusammenleben in der Familie kommt (Valstar et al., 2008). Häufig treten im Verlauf Beeinträchtigungen von motorischen und mentalen Leistungen auf, die zum Verlust der Gehfähigkeit und der verbalen Kommunikation führen können (Meyer et al., 2007, Ruijter et al., 2008). Die MPS-Typ III zeigt hingegen im Vergleich zu anderen Formen weniger somatische Symptome, so dass Patienten teilweise eine normale Körperlänge besitzen, weniger faziale

Vergrößerungen aufweisen, meist nur leichte Kontrakturen der Gelenke zeigen sowie nur eine leichte Hepatomegalie entwickeln. Die Hauptsymptome des MPS-Typ III betreffen das ZNS, was die Therapiemöglichkeiten durch Enzymersatztherapie erschwert, da die darin enthaltenen Enzyme nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. (Valstar et al., 2008).

In Bezug auf das Atemwegsmanagement bei MPS-Typ III finden sich wenige Studien, da das Sanfilippo-Syndrom meist mildere körperliche Ausprägungen zeigt als anderen Formen der MPS. Im Jahre 2016 beschrieb Cingi einen komplikationslosen Verlauf der Anästhesie bei 24 Patienten und 94 durchgeführten Narkosen im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren. Keiner der Patienten musste postoperativ beatmet werden oder zeigte postinterventionelle Komplikationen in Bezug auf die Narkose (Cingi et al., 2016). Aufgrund des jungen Alters des Patientenkollektives von Cingi und der Durchführung der Anästhesie durch Anästhesisten mit langjähriger Erfahrung mit dem Krankheitsbild der MPS beschlossen Cohen et al. 2017, ein retrospektives Review von 86 Anästhesien bei Patienten mit MPS-Typ III zu publizieren. Dieses zeigte keine erschwerten Bedingungen bei der Anästhesiedurchführung. Trotzdem weisen Cohen et al. auf ein sorgfältiges perioperatives Atemwegsmanagement hin, da viele Sanfilippo-Syndrom Patienten zudem unter kardiologischen Begleiterkrankungen, Gerinnungsstörungen und Blutungsneigungen leiden können (Cohen and Stuart, 2017).

Hingegen zeigte Kamata et al. ebenfalls 2017, dass bei 33% der Patienten eine Einengung der Atemwege gefunden wurde, die aber mit leichten Atemwegsmanövern beseitigt werden konnte. Trotzdem bleiben präoperative bildgebende Verfahren und die klinische Untersuchung der Patienten für eine sichere Einschätzung der Atemwegsverhältnisse empfehlenswert.

2.5 Mukopolysaccharidose Typ IV

Die Mukopolysaccharidose-Typ IV wurde erstmals 1929 durch den Kinderarzt Luis Morquio in Uruguay und den Radiologen James Frederick Brailsford in England beschrieben (Brailsford, 1929). Daraufhin wurde der Typ IV auch als Morquio-Brailsford-Syndrom bezeichnet, das wiederum in zwei Subtypen mit IVa und IVb

unterteilt wird. Beim MPS-Typ IVa handelt es sich um einen Enzymdefekt der N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatase und beim selteneren Typ IVb um den Defekt der β -Galaktosidase. Diese führen zu einer Anreicherung von Keratansulfat bzw Chondroitinsulfat in den Lysosomen und einer vermehrten Ausscheidung der GAG über den Urin. Diese lagern sich besonders in den Fibroblasten des Bindegewebes ab und führen zu der für den MPS-Typ IV charakteristischen Skelettdysplasie. Die kognitiven Einschränkungen und die Organomegalien sind bei dieser MPS-Form weniger ausgeprägt als beim MPS-Typ I, II und III. (Dung et al., 2013).

Die Prävalenz des MPS-Typ IVa variiert weltweit mit 1: 75.000 bis 1: 500.000 Lebendgeburten (Montano et al., 2007). Der MPS-Typ IVb ist noch seltener.

Das klinische Bild des Morquio-Syndroms wird durch die skelettalen Manifestationen der GAG-Ablagerungen geprägt. Mit Wachstum und Alter kommt es zu einer Zunahme der Skelettdeformation. Die meisten Patienten in einer Studie von Colmenares-Bonilla et al. wurden im Alter von fünf bis sechs Jahren diagnostiziert (Colmenares-Bonilla and Esquitin-Garduno, 2017). Durch die häufig fehlenden neurologischen Symptome kommt es häufig zu einer verzögerten Diagnosestellung des Morquio-Syndroms (Bhattacharya et al., 2014). Der MPS-Typ IV zeigt sich klinisch mit dysproportionalem Minderwuchs, Deformationen der Röhrenknochen, Kyphoskoliose, Genua valga, Pectus carniatum, dentalen Anomalien und der Platypondylie (Giugliani, 2012).

Anhand der Natural History Studie 2007 die durch das Internationale Registry Program durchgeführt wurde, konnte festgestellt werden, dass bei 50% der Patienten mit MPS-Typ IV eine orthopädische Operation durchgeführt wurde. Für die behandelnden Anästhesisten und das unterstützende interdisziplinäre Team ist es auch bei Patienten mit MPS-Typ IV von besonderer Bedeutung, dass Narkose bzw. Operationsrisiko vorher ausgiebig abgewogen werden. Im Jahre 1999 wiesen Tobias et al. auf die schwierigen Intubationsbedingungen bei Patienten mit dem Morquio-Syndrom hin. Die Akkumulation von Keratansulfat und Chondroitinsulfat in Zellen des Bandapparates im zervikalen Bereich führt zu einer kraniozervikalen Subluxation mit der Gefahr einer Tetraparese (Tobias, 1999). Aufgrund der häufig auftretenden Komorbiditäten bei Patienten mit MPS-Typ IV weisen Chaudhuri et al. auf die erschwerten Anästhesiebedingungen intraoperativ hin und empfehlen, die

Durchführung einer Narkose nur durch einen erfahrenen und mit dem Krankheitsbild vertrauten Anästhesisten zu vollziehen. Alternative Verfahren der Atemwegssicherung, wie beispielsweise die Verwendung einer Larynxmaske, sind beim Morquio-Syndrom einer konventionellen endotrachealen Intubation vorzuziehen (Chaudhuri et al., 2013).

2.6 Mukopolysaccharidose Typ VI

Der Mukopolysaccharidose-Typ VI wurde durch die zwei französischen Ärzte Maurice Lamy und Pierre Maroteaux 1963 erstmals beschrieben (Maroteaux et al., 1963). Der MPS-Typ VI, auch Maroteaux-Lamy-Syndrom genannt, weist einen Enzymdefekt der N-Acetylgalaktosamin-4-Sulfatase auf mit dem nicht abbaubaren bzw. fehlerhaft abgebauten GAG-Substrat des Dermatansulfat. Ebenso wie bei anderen MPS-Typen existieren eine schwerere und eine mildere Verlaufsform des MPS-Typ VI. Die schwerere Verlaufsform zeigt erste Symptome meist kurz nach der Geburt und manifestiert sich über die Jahre in Form von skelettalen Deformationen. Die Patienten sterben meist vor dem Erreichen des zweiten Lebensjahrzehnts. Die mildere Form zeigt häufig erst im Laufe der ersten Lebensjahre Symptome mit milderer Ausprägung. Oft können die Patienten bis in ihr fünftes Lebensjahrzehnt überleben (Al-Sanna et al., 2018).

Die Prävalenz des MPS-Typ VI liegt zwischen 0,03-0,42 pro 100.000 Lebendgeburten weltweit (Khan et al., 2017). Zu den charakteristischen Krankheitsmerkmalen zählen Minderwuchs, Dysostosis multiplex, Herzklappenstenosen, Herzklappeninsuffizienzen, Hepatomegalie, restriktive Lungenfunktionsstörungen, rezidivierende Otitiden und Sinusitiden, Karpaltunnel-Syndrom sowie Hernienbildung inguinal und umbilical (Valayannopoulos et al., 2010). Symptome, die das ZNS betreffen, sind beim Maroteaux-Lamy-Syndrom eher selten zu finden. Kraniozervikale Stenosen und die Entstehung eines Hydrozephalus durch GAG-Ablagerungen im Bereich des Halses und des Kopfes können aber eine Myelokompression mit Kompression der Hinterstrangbahn hervorrufen und Taubheit der Extremitäten bewirken (Solanki et al., 2016).

Die Anzahl der Publikationen über das perioperative Atemwegsmanagement bei Patienten mit MPS-Typ VI ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung (bei nur ca. 1% aller MPS Patienten liegt ein Typ VI vor) sehr gering (Suh et al., 2010). Suh et al. wiesen in ihrem Case Report auf diese Thematik hin und nannten nur einen weiteren Case Report, der bis 2010 zum Thema Anästhesie bei Maroteaux-Lamy-Syndrom publiziert wurde. Diese limitierte Anzahl an Studien wurde 2016 durch Solanki et al. bestätigt (Solanki et al., 2016).

Suh et al. betonen, dass durch den progressiven Verlauf der MPS die Notwendigkeit besteht, vor jeder Narkose das perioperative Atemwegsmanagement erneut zu überprüfen, da es mit Fortschreiten der Erkrankung auch zu einer Veränderung und Verschlechterung der Atemwegsverhältnisse kommen kann (Suh et al., 2010). Aufgrund der Myelonkompression am kraniozervikalen Übergang (CCÜ) unterziehen sich viele MPS-Typ VI Patienten im Laufe ihres Lebens einer Dekompressionsoperation und benötigen hierfür eine Narkose (Giugliani et al., 2007). Als Teil des Clinical Surveillance Program zeigten Solanki et al., dass bei 3,4% der 22 untersuchten Patienten mit MPS-Typ VI ein durch die Narkose bedingter Tod im Rahmen ihrer Studie aufgetreten war. Die Autoren wiesen durch diesen Befund auf das hohe anästhetische Risiko bei MPS-Typ VI hin und führten dies auf die obstruktiven Atemwege, die restriktiven Lungenfunktionsstörungen, Herzerkrankungen und die CCÜ-Stenosen zurück (Solanki et al., 2016). Die Anästhesiedurchführung sollte hiernach in Anlehnung an den durch Walker et al. publizierten Leitfaden zur Narkosedurchführung bei Patienten mit MPS praktiziert werden (Walker et al., 2013).

2.7 Mukopolysaccharidose Typ VII

Die Mukopolysaccharidose-Typ VII wurde 1973 durch den amerikanischen Arzt und Biochemiker William S. Sly erstmals beschrieben und wird daher auch als Sly-Syndrom bezeichnet. Die Erkrankung beruht auf dem Enzymdefekt der β -Glukuronidase mit Anreicherung der GAGs Dermatansulfat, Heparansulfat und Chondroitinsulfat in den Lysosomen des Körpers. Die Prävalenz dieses sehr seltenen Enzymdefekts wird auf 1 pro 300.000-2.000.000 Geburten geschätzt (Muenzer, 2011).

Das Krankheitsbild des MPS-Typ VII wird klinisch in eine pränatale Form, eine neonatale Form und in eine mildere Form eingeteilt. Die pränatale Form mit Auftreten eines Hydrops fetalis verläuft meist bereits in den ersten Lebensmonaten letal (Tomatsu et al., 2009). Wird die Diagnose nicht pränatal gestellt, sind die meisten Patienten bei Geburt unauffällig (Zielonka et al., 2017). Die neonatale Form besitzt eine große Heterogenität mit frühen, schweren und multisystemischen Manifestationen durch die GAG-Ablagerungen im gesamten Körper. Viele Patienten zeigen eine kognitive Beeinträchtigung, Hepatomegalie, skeletale Dysplasien und disproportionierten Minderwuchs (Montano et al., 2016). Patienten mit milderer Verlaufsform können bis ins fünfte Lebensjahrzehnt überleben (Pfeiffer et al., 1977).

Zur prä-, intra- und postoperativen Diagnostik bei Sly-Syndrom Patienten und dem Verlauf bei operativen Eingriffen ist die Anzahl der Veröffentlichungen sehr gering. Lediglich zwei Case Reports von 2001 und 2017 wurden publiziert. 2001 beschreiben Toda et al. einen intraoperativ auftretenden AV-Block dritten Grades bei einer vierjährigen Patientin in Japan. In dem Artikel weisen die Autoren darauf hin, das Abschätzen des Anästhesierisiko nicht nur auf das Atemwegsmanagement zu beschränken, sondern auch mögliche kardiologische Komplikationen wie eine Stenose der Herzkranzgefäße oder Herzklappenveränderungen präoperativ in Betracht zu ziehen und abzuklären (Toda et al., 2001). Der zweite Case Report von 2017 weist ebenfalls auf die kardiovaskulären Erkrankungen hin, die im Rahmen des Sly-Syndroms auftreten können und in beiden Case Reports dramatische Folgen für die Patienten hatten. Die mangelnde Literatur macht es notwendig, dass die Forschung im Bereich der anästhesiebedingten Komplikationen für alle Formen der MPS erweitert werden muss.

2.8 Anästhesie und Atemwegsmanagement bei MPS

Patienten mit dem Krankheitsbild der MPS sind für viele Anästhesisten eine Herausforderung. Anatomische Veränderungen im Bereich der oberen und unteren Atemwege, Begleiterkrankungen an Viszeralorganen, der Lunge und dem Herzen, sowie der kognitiven Beeinträchtigungen, erschweren die intraoperativen Bedingungen für den Narkosearzt wie in Abbildung 2 dargestellt. Im Jahre 2012 zeigten Arn et al. in ihrer Studie mit 932 Patienten und 4762 erfolgten Operationen

eine 30-Tages Mortalität von 0,7 pro 100 Operationen und von 4,2 pro 100 Patienten. Somit bestätigt sich die Annahme einer hohen Mortalität bei operativen Eingriffen bei MPS Patienten (Arn et al., 2012).

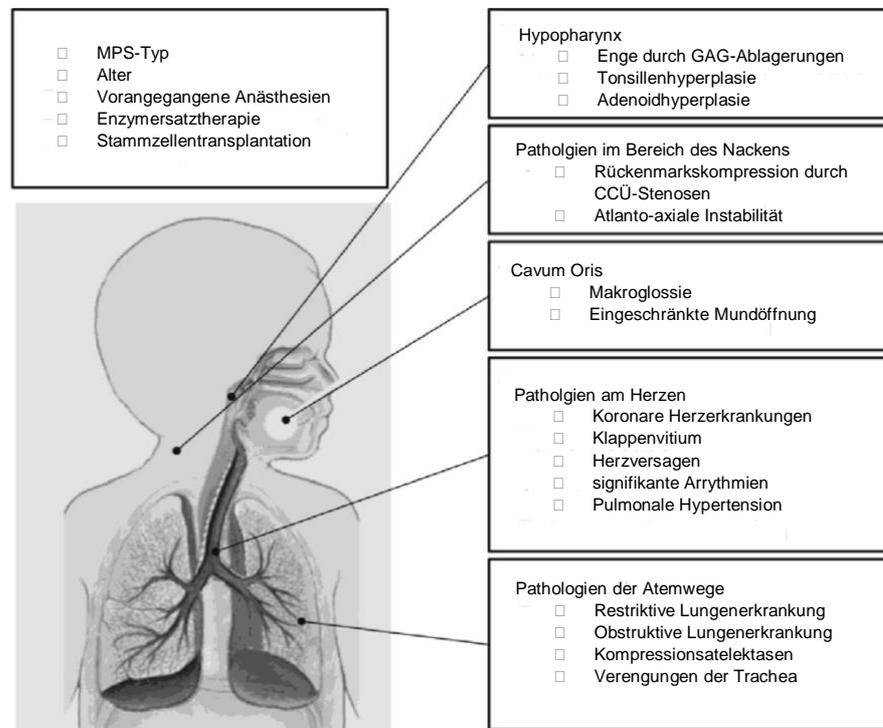


Abbildung 2: Übersicht der krankheitsbedingten Komplikationen, die zu einem erhöhten Anästhesierisiko bei MPS führen, modifiziert nach Walker et al. (Walker et al., 2013)

Eine erschwerte endotracheale Intubation wird in dem Review durch Clark et al., das alle MPS Phänotypen berücksichtigt, mit 28-44% beschrieben (Clark et al., 2018). Patienten mit dem MPS-Typ III scheinen in der Literatur eine geringere Schwierigkeit bei der endotrachealen Intubation aufzuweisen wie Cingi et al. in einem Report über 73 Anästhesien bei 25 MPS-Typ III-Patienten erwähnen (Cingi et al., 2016). Dieses kann dadurch erklärt werden, dass Patienten mit dem Sanfilippo-Syndrom weniger GAG-Ablagerungen in den Weichgeweben aufweisen und hauptsächlich an ZNS-bezogenen Komplikationen der GAG-Ablagerungen leiden (Clark et al., 2018).

In Bezug auf die Intubationstechnik finden alternative Verfahren und unterstützende Verfahren wie die Beatmung über eine Larynxmaske oder eine fiberoptische Intubation bei MPS Patienten häufige Anwendung. Seit 2009 besteht für den

Anästhesisten auch die Möglichkeit, eine Intubation über eine Videolaryngoskopie durchzuführen (Clark et al., 2018). Im Jahre 2012 beschrieben Theroux und Kollegen, dass die Anwendung eines Videolaryngoskops die Intubation bei MPS deutlich vereinfachen und verbessern kann. Nur ein Patient von 22, der nicht über ein Videolaryngoskop intubiert werden konnte, wurde mit Hilfe einer Fiberoptik nasal intubiert (Theroux et al., 2012). Bei zu erwartenden schwierigen Intubationsbedingungen empfehlen Megens et al. ebenfalls die Verwendung eines Videolaryngoskops bei der endotrachealen Intubation. In ihrer Veröffentlichung von 2014 verglichen sie verschiedene Intubationsverfahren bei 26 Patienten. Bei acht von neun Patienten, die mit Hilfe einer Videolaryngoskopie intubiert wurden, konnte diese problemlos durchgeführt werden. Im Vergleich zeigte sich, dass bei einer fiberoptischen Intubation nur bei zwei von zehn Fällen, die fiberoptisch intubiert wurden, eine einfache und erfolgreiche Intubation möglich war. Bei der Anwendung der direkten Laryngoskopie bei der endotrachealen Intubation zeigte sich bei 16 von 55 Patienten eine erschwerte Intubation (Megens et al., 2014). Eine erfolglose Intubation mit einem Videolaryngoskop wird sowohl durch Megens et al. als auch bei Theroux mit einer Progression der Erkrankung mit exzessiven GAG-Ablagerung in den Atemwegen in Verbindung gebracht (Megens et al., 2014, Theroux et al., 2012). Nach einer erfolglosen direkten Laryngoskopie kann die Anwendung einer Larynxmaske bei kurzen Operationen als alternatives Verfahren zur Atemwegssicherung eingesetzt werden. Bei reduzierter Mundöffnung, bei fehlgeschlagener direkter Laryngoskopie oder Larynxmaskenintubation und bei pädiatrischen Patienten mit MPS empfehlen Ziyaeifard et al. die Verwendung der nasalen fiberoptischen Intubation mit Lokalsedierung und in milder Sedierung (Ziyaeifard et al., 2014).

Schwierigkeiten bei der Maskenbeatmung zur Präoxygenierung kommen bei 7-14% der Erkrankten vor, bedingt durch die vergrößerte Gesichtsananatomie bei MPS des Typs I, II, IV, VI und VII anzutreffen (Frawley et al., 2012, Megens et al., 2014). Patienten mit dem Sanfillipo-Syndrom oder MPS-Typ III scheinen keine Schwierigkeiten bei der Maskenbeatmung aufzuweisen, bedingt durch die geringe GAG-Ablagerung in den Weichteilen (Clark et al., 2018, Cohen and Stuart, 2017). Zu beachten ist auch das der verwendete endotracheale Tubus oft zwei bis drei Größen kleiner auszuwählen ist als die für das Patientenalter übliche Größe (Walker et al., 2003).

In der Literatur und im klinischen Alltag wird bei MPS auch die Notwendigkeit einer Tracheotomie beschrieben, die als Notfallmaßnahme intraoperativ, aber auch postoperativ Anwendung findet (Theroux et al., 2012, Walker et al., 2003, Ziyaeifard et al., 2014). Zu beachten ist, dass es bei vielen Patienten durch die anatomischen Anomalien wie Kurzhals und mangelnde zervikale Beweglichkeit zu erschwerten Bedingungen bei der Tracheotomie kommen kann mit dem Risiko einer laryngotrachealen Stenose als Spätkomplikation (Gonuldas et al., 2014).

Komplikationen, die zur Entstehung einer Obstruktion der Atemwege führen, können bei Patienten mit MPS bei der Intubation und der Extubation auftreten. Walker et al. und Ziyaeifard et al. empfehlen, den Patienten auf die Extubation vorzubereiten, indem intraoperativ Steroide verabreicht werden, und die Wirkung der Muskelrelaxantien vor der Extubation vollständig zu antagonisieren (Ziyaeifard et al., 2014, Walker et al., 2013). Der Patient sollte Schutzreflexe und eine ausreichende Spontanatmung zeigen, bevor die Beatmung beendet wird. Ebenfalls empfehlen Walker et al. die Extubation an einem Ort durchzuführen, der eine sichere Reintubation und notfalls auch eine Tracheotomie bei Versagen der Atemfunktion nach Extubation ermöglichen (Walker et al., 2013).

2.8.1 Anatomische Anomalien

Durch GAG Ablagerungen in den oberen Atemwegen kann es bei Patienten mit MPS zur Verengung der Atemwege und erschwerten Intubations- sowie Extubationsbedingungen kommen. Häufig treten eine Makroglossie, Gingivahyperplasien, Adenoidhyperplasien und Tonsillenhyperplasien auf, die den Zugang zur Trachea verengen. Tomatsu et al. zeigten in ihrer Studie, dass bei der Auswertung von 28 MRT-Untersuchungen bei MPS-Patienten 19 Patienten (68%) eine Enge in der Trachea durch GAG-Ablagerungen aufwiesen. In acht Fällen wurden diese sogar als extrem eingestuft (Tomatsu et al., 2016). In den oberen Atemwegen führen Deformationen des Schädels, der Wirbelsäule und der einzelnen zervikalen Wirbelkörper sowie das Auftreten eines Kurzhalses, einer mandibulären Retrognathie mit kurzem Ramus mandibulae zu einer Enge im Bereich des Naso-, Oro- und Hypopharynx (Leighton et al., 2001, Myer, 1991, Simmons et al., 2005). Die Grenze der oberen Atemwege zu den unteren Atemwegen ist durch den Larynx definiert. In den Wänden des Larynx und des Pharynx kommt es häufig zu einer

Verengung durch platzeinnehmende GAG-Ablagerungen in den Weichteilen. In extremen Fällen können diese Ablagerungen im Verlauf so stark zunehmen, dass Ausstülpungen des Gewebes im Bereich des Aryknorpel und der Epiglottis entstehen (Simmons et al., 2005).

Die Zunahme von GAG-Ablagerungen kann im Verlauf der Erkrankung im umgebenden Lungengewebe zur Verschlechterung der respiratorischen Gegebenheiten beitragen (Semenza and Pyeritz, 1988). Ebenfalls führen die GAG-Ablagerungen im hyalinen Knorpel der Knorpelspannen der Trachea dazu, dass diese ihre Spannkraft und Festigkeit verlieren und es zur Ausbildung einer Tracheomalazie kommen kann (Tomatsu et al., 2016). Simmons et al. beschreiben ebenfalls Ansammlungen von GAG in den Wänden des Pharynx und des Larynx, die in extremen Fällen einen expiratorischen Stridor bewirken können und akut zu einer Atemwegsverlegung und bei einer gegebenen Notindikation zur Tracheotomie führen können (Simmons et al., 2005).

Patienten mit MPS tendieren dazu, sehr zähe dickflüssige Sekrete in den oberen und unteren Atemwegen zu produzieren, die die Atemwegsobstruktion verschlechtern können (Shapiro et al., 1985, Young and Harper, 1982). Ebenso kann dieser zähflüssige Schleim zur Beeinträchtigung der mukoziliären Clearance und damit zu rezidivierenden Atemwegsinfektionen führen und so den Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern (Shinhar et al., 2004). Eine temporomandibuläre Gelenksteifigkeit und eine eingeschränkte zervikale Beweglichkeit können die Mundöffnung und den intraoperativen Zugang zur Trachea teilweise deutlich einschränken und so zusätzlich erschweren (Simmons et al., 2005). Die respiratorischen Probleme, die bei der MPS auftreten, sind häufig eine Kombination aus restriktiver und obstruktiver Lungenerkrankung und führen kombiniert zum Auftreten von Atemwegskomplikationen bei operativen Eingriffen.

Bei Patienten mit MPS-Typ I, II, IV und VI tritt häufig eine atlanto-axiale Instabilität auf, die zu einer zervikalen Wurzelkompression führen und mit einer Myelopathie einhergehen kann (Thorne et al., 2001). Anatomisch sind meistens ein hypoplastischer Dens und eine Instabilität der Ligamente mitverantwortlich für die Myelonkompression. Solanki et al. fanden in ihrem MPS-Typ VI Clinical Surveillance Program heraus, dass eine zervikale Wurzelkompression eine schwere Komplikation des MPS ist und diese durch GAG-Ablagerungen in den Weichteilen, die den

Spinalkanal umgeben, entstehen. Der Goldstandard in der Diagnostik ist das MRT. Die kraniospinale Dekompressionsoperation mit oder ohne Stabilisation wird als Therapie der Wahl empfohlen (Solanki et al., 2016). Die Anästhesiedurchführung bei diesen Patienten ist eine besondere Herausforderung. In der Studie von Solanki et al. verstarben zwei von 134 Patienten aufgrund von Anästhesie-bedingten Komplikationen (Solanki et al., 2016). Valayannopoulos et al. wiesen auf die Tatsache hin, dass es bei den Patienten mit einer Instabilität im Bereich des Nackens bei Nackenüberstreckung durch den Anästhesisten bei der Intubation zu atlanto-axialer Subluxation kommen kann. Diese kann zu einer Myelonschädigung und einer Parese führen (Valayannopoulos et al., 2010). Die momentanen Therapieempfehlungen sehen eine regelmäßige MRT Untersuchung ggf. mit Flexions- und Extensionsübersicht des kraniozervikalen Übergangs bei allen Patienten mit MPS-Typ I,II,IV und VI vor (Solanki et al., 2012).

2.8.2 Das Schlaf-Apnoe-Syndrom bei MPS Patienten

Im Jahre 1988 zeigten Semenza et al. in ihrer Studie mit 21 Patienten, dass 90% der Patienten mit MPS ein obstruktives Schlaf-Apnoe Syndrom entwickelten, das durch eine Polysomnographie, die als Goldstandard in der Diagnostik des Schlaf-Apnoe-Syndroms gilt, bestätigt wurde (Semenza and Pyeritz, 1988). Das Schlaf-Apnoe-Syndrom wird als eine totale oder partielle Verlegung der Atemwege beschrieben, die nächtlich auftritt und zu kurzen Atempausen und Sauerstoffsättigungsabfällen führen kann. Bei Patienten mit MPS, die häufig Atemwegsanomalien entwickeln, kann der schlafinduzierte Verlust des Muskeltonus zu einem Kollabieren der Atemwege führen, daraus kann ein Schlaf-Apnoe-Syndrom entstehen (Rapoport and Mitchell, 2017). Im Jahre 2007 zeigten sich in einer Studie durch Yeung et al., dass 70% der 27 Probanden eine klinisch signifikante Atemwegsobstruktion mit begleitendem Schlaf-Apnoe-Syndrom zeigten. Drei der Patienten wurden aufgrund ihrer Atemwegskomplikationen tracheotomiert (Yeung et al., 2009). Ebenso wiesen die Autoren darauf hin, dass die nächtliche Atemwegsobstruktion bei Patienten mit MPS eine der Hauptursachen für die hohe Morbidität und Mortalität ist (Yeung et al., 2009). In einer Studie durch Moreira et al. trat bei 70% der 45 MPS Patienten ein Schlaf-Apnoe-Syndrom auf. Der Schweregrad des Schlaf-Apnoe-Syndroms war bei Patienten mit MPS-Typ I stärker ausgeprägt als bei MPS-Typ II und MPS-Typ IV. Das Schlaf-Apnoe-Syndrom zeigt sich durch Sauerstoffsättigungsabfälle im REM-

und NREM-Schlaf mit den Folgen von gravierenden Gesundheitsfolgen wie Entwicklungsstörungen, Wachstumsverzögerung und der Ausbildung einer pulmonalen Hypertension (Moreira et al., 2014).

Wie bereits in vielen bisher erwähnten Studien gezeigt wurde, tragen MPS-Patienten mit obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom ein höheres perioperatives Atemwegobstruktionsrisiko, was zu einer erschwerten endotrachealen Intubation führen kann (Muhlebach et al., 2011). Des Weiteren werden viele Risikopatienten für ein Schlaf-Apnoe-Syndrom, wie bei Patienten mit MPS, nicht frühzeitig vor dem ersten operativen Eingriff diagnostiziert (Schnoor et al., 2018). Trotz des bekannten perioperativen Anästhesierisikos wird als eine Therapieoption für Patienten mit Schlaf-Apnoe-Syndroms die Adenoidektomie und die Tonsillektomie empfohlen (Leighton et al., 2001, Mesolella et al., 2013, Muhlebach et al., 2011). Die Narkose sollte in diesen Fällen durch erfahrene Anästhesisten durchgeführt werden. Alternative Intubationsverfahren wie die fiberoptische oder Kamera-assistierte Intubation sollten im Falle einer Komplikation angewendet werden können. Die Durchführung einer Tracheotomie zur Sicherung der Atemwege wird dann durchgeführt, wenn es zu gravierenden Sauerstoffsättigungsabfällen kommt, die durch konventionelle Intubation und Überdruckbeatmung nicht rechtzeitig behoben werden können (Walker et al., 2013). Zu beachten ist, dass es bei vielen Patienten durch die anatomischen Anomalien wie Kurzhals und mangelnde Nackenextension zu erschwerten Bedingungen bei der Tracheotomie kommen kann, was das Risiko einer laryngotrachealen Stenose mit sich trägt (Gonuldas et al., 2014).

Ein präoperativer Befund eines Schlaf-Apnoe-Syndrom kann auch ein Indikator für postextubative respiratorische Probleme nach der Extubation sein (Diaz and Belani, 1993). Die Abklärung eines Schlaf-Apnoe-Syndroms sollte bei Patienten mit MPS routinemäßig präoperativ mit einem flexiblen nasalen fiberoptischen Endoskop unter Lokalanästhesie stattfinden. Durch den Mangel an Compliance bei MPS Patienten kann diese Untersuchung oft nicht durchgeführt werden (Kamin, 2008). Die Autoren Walker et al. empfehlen die Anfertigung eines CTs, welches zusätzliche Informationen über glottische und subglottische anatomische Strukturen geben kann und Anomalien im trachealen Lumen und eine Tracheomalazie zeigen könnten (Walker et al., 2013). Ansonsten kann bei ausbleibender Besserung durch die Adenoidektomie und Tonsillektomie eine Therapie mit einer nächtlichen CPAP-Versorgung versucht werden. In schwerwiegenden und therapieresistenten Fällen

bleibt die Tracheotomie oftmals die letzte Option zur Verbesserung der Atemfunktion. Interessant bleibt zuletzt die Beobachtung durch Belani et al., Yeung et al. und Hack et al., dass eine Stammzellentransplantation bei betroffenen Patienten in allen Fällen, schon kurz nach der Transplantation, eine Besserung des Schlaf-Apnoe-Syndroms bewirken kann (Belani et al., 1993, Yeung et al., 2009, Hack et al., 2016).

2.8.3 Obstruktive und restriktive Ventilationsstörungen

Durch die anatomischen Anomalien im Bereich der oberen und unteren Atemwege sowie der eingeschränkten Beweglichkeit des Diaphragmas bei Hepato- oder Splenomegalie kommt es häufig zum Auftreten von restriktiven Lungenerkrankungen bei Patienten mit MPS (Giugliani et al., 2007, Leighton et al., 2001). Die restriktiv veränderte Lungenfunktion kann häufig zusammen mit einer Obstruktion der Atemwege durch GAG-Ablagerungen oder Veränderungen der trachealen Knorpelspangen durch Tracheobronchomalazie zur Entstehung eines Schlaf-Apnoe-Syndroms, Hypoventilation, pulmonaler Hypertension, einem Cor pulmonale und letztendlich zur Herzinsuffizienz führen (Walker et al., 2003). Die respiratorische Dysfunktion kann deutlich vom klinischen Erscheinungsbild des Patienten abweichen und bedarf deshalb bei jedem Patienten einer genauen respiratorischen Funktionsüberprüfung durch eine Spirometrie (Walker et al., 2013). Allerdings betont Walker, dass die Aussagekraft eines Spirometriebefundes bei MPS Patienten limitiert ist, da Standardwerte für diese Patientengruppe aufgrund ihres Minderwuchses und ihrer skelettalen Dysplasie nicht zutreffen. Dazu kommt die häufig mangelnde Compliance von Seiten des Patienten. Kubaski et al. stellten 2015 in ihrer Studie eine Reihe nicht-invasiver Methoden zur Lungenfunktionsüberprüfung beim Morquio-Syndrom (MPS-Typ IV) mit 22 Patienten vor, die sich aus einem Impuls Oszillometrie-System, einer Pneumotachographie und einer Plethysmographie zusammensetzt. Diese könnte eine alternative Methode zur konventionellen Spirometrie zur Identifizierung von restriktiven und obstruktiven Lungenerkrankungen darstellen (Kubaski et al., 2015).

2.8.4 Kardiologische Risikofaktoren

Kardiologische Manifestationen zeigen sich bei allen MPS Typen und treten besonders beim Typ I, II und VI früh im Verlauf der Erkrankung auf (Braunlin et al., 2011). Häufig entwickeln sich dabei Herzklappenverdickungen durch GAG-Ablagerungen auf, die zu einer Klappenstenose führen können. Des Weiteren zeigen sich Hypertrophien, koronare Herzerkrankungen, Kardiomyopathien und Arrhythmien bei betroffenen Patienten (Braunlin et al., 2011, Muenzer, 2011, Walker et al., 2013). Der Therapiebeginn mit einer Stammzelltransplantation hat die kardiologischen Auswirkungen der GAG Akkumulation am Herzen nur mäßig verbessert, so dass einige kardiologische Veränderungen bei MPS-Patienten wegen ihrer mangelhaften Therapierbarkeit klinisch hochrelevant bleiben (Taylor et al., 2008).

Die Diagnose einer Koronarstenose kann schwierig sein und Symptome wie Thoraxschmerz oder verminderte Belastbarkeit durch die mentale Rückentwicklung können nicht kommunizierbar und außerdem durch die Inaktivität des Patienten nicht erkennbar sein (Braunlin et al., 2011). Zur sicheren Diagnosestellung bei Verdacht auf eine Koronarstenose sollte eine Angiographie der Herzkranzgefäße durchgeführt werden. Trotz Angiographie kann es wie in dem Case Report durch Van den Broek et al. gezeigt, durch Unterschätzung der Schwere der Koronarstenose zu letalen Verläufen kommen (van den Broek et al., 2011). Die Gefahr einer koronaren Minderperfusion durch den Verlust des peripheren Widerstandes während einer Anästhesie ist somit bei betroffenen Patienten gegeben (Belani et al., 1993).

Für Patienten mit einer Kardiomyopathie ist die Bestimmung der Ejektionsfraktion und des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP) von diagnostischer Relevanz (van den Broek et al., 2011).

Das Auftreten eines AV-Block dritten Grades wurde für Patienten mit MPS-Typ I, III und VI beschrieben. (Dilber et al., 2002, Hishitani et al., 2000, Misumi et al., 2010). Somit sollte bei Verdacht auf stattgehabte Synkopen oder auf Rhythmusveränderungen ein EKG geschrieben werden (Walker et al., 2013).

Die am häufigsten auftretenden Veränderungen am Herzen von MPS Patienten sind Herzklappenverdickungen und Stenosen durch GAG-Ablagerungen, die zu Regurgitation an Mitralklappen- und Aortenklappen führen können (Wippermann et al., 1995, Fesslova et al., 2009). Zur Diagnostik empfehlen Maganti et al. die Durchführung

einer farbcodierten Doppler Sonographie oder ein zweidimensionales Echokardiogramm (Maganti et al., 2010). Ein unbehandeltes Klappenvitium kann über eine Hypertrophie zur Herzinsuffizienz führen (Braunlin et al., 2011).

Eine kardiologische Untersuchung ist bei MPS von besonderer Bedeutung. Muenzer et al. und Giugliani et al. empfehlen nach Diagnosestellung die klinische Untersuchung mit Durchführung eines 12-Kanal-EKG und regelmäßige Verlaufskontrolluntersuchungen im Abstand von ein bis drei Jahren je nach Typ und Schweregrad der Krankheitsausprägung. Bei geplanter OP sollten zusätzlich der Blutdruck am rechten Arm und linken Bein gemessen werden, eine Auskultation des Herzen stattfinden und eine zweidimensionale Doppler-Echokardiographie durchgeführt werden (Giugliani et al., 2007, Muenzer et al., 2009). Auch hier ist die Untersuchung durch einen Kardiologen, der mit dem Krankheitsbild MPS vertraut ist, im Hinblick auf die Interpretation der Befunde von großem Vorteil (Braunlin et al., 2011).

2.8.5 Weitere Risikofaktoren

Wie bereits bei der Beschreibung der einzelnen Phänotypen des MPS erwähnt, spielen der Typ und die Schwere der Ausprägung des jeweiligen Enzymdefekts eine wesentliche Rolle für das Anästhesierisiko. Patienten mit dem Hurler-Syndrom, Hurler-Scheie-Syndrom, dem Hunter-Syndrom, dem Morquio-Brailsford-Syndrom und dem Maroteaux-Lamy-Syndrom weisen laut Walker et al. ein erhöhtes Risiko bei der Anästhesiedurchführung auf (Walker et al., 2013). Da es sich bei der MPS um eine progressive Erkrankung handelt, nimmt im zeitlichen Verlauf und mit dem Alter der Patienten auch die Schwere der Erkrankung und somit das Komplikationsrisiko für operative Eingriffe mit Narkose deutlich zu (Orchard et al., 2010).

3. Material und Methodik

Die folgende Promotionsarbeit, die am Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz entstanden ist, ist eine klinisch retrospektive Arbeit mit dem Ziel, das prä-, intra- und postoperative Atemwegsmanagement bei Patienten mit dem Krankheitsbild der MPS zu evaluieren. Die Datenerfassung erfolgte durch die Intensivstation der Kinderklinik und dem Stoffwechsellabor der Villa Metabolica der Universitätsmedizin Mainz. Die Thematik der Promotionsarbeit ist in Anlehnung an die 2012 entstandene Promotionsarbeit *„Perioperatives Atemwegsmanagement bei Patienten mit Mukopolysaccharidose I, II, IV und VI“* verfasst durch Katharina Linz entstanden. In diesem Teil der Arbeit soll auf das Patientenkollektiv, die Datenerfassung und statistische Datenauswertung näher eingegangen werden.

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bilden 45 Patienten mit der Diagnose einer Mukopolysaccharidose, die sich 75 operativen Eingriffen im Zeitraum von Juli 2009 bis Dezember 2017 an der Universitätsmedizin Mainz unterzogen haben und die postoperativ auf der Kinderintensivstation betreut wurden. Ein weiteres Kriterium zur Aufnahme stellte die Durchführung einer Allgemeinanästhesie im Rahmen des operativen Vorgangs dar.

Die zufällige Verteilung der 45 Patienten lag bei 5 Patienten des MPS-Typ I, 10 Patienten des MPS-Typ II, 7 Patienten des MPS-Typ III, 11 Patienten des MPS-Typ IV, 11 Patienten von MPS-Typ VI und 1 Patient vom MPS-Typ VII. Die Geschlechterverteilung zeigte, dass 26 Patienten männlich und 19 Patienten weiblich waren.

Der Schweregrad der Erkrankung zeigte eine große Varianz unter den 45 Patienten. Die Altersverteilung des Patientenkollektivs während des beobachteten Zeitraums erstreckte sich vom 1. bis zum 49. Lebensjahr.

3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte anhand von Arztbriefen, Operationsberichten, Entlassungsbriefen, Laborbefunden, ärztlichen Untersuchungsprotokollen und Anästhesieprotokollen. Hierbei wurde der Schwerpunkt der Datenerhebung auf die präoperative, intraoperative und postoperative Dokumentation des Patientenkollektivs gesetzt.

Die Datensätze zur Evaluation der Epidemiologie setzten sich zusammen aus Alter der Patienten bei Aufnahme, Geschlecht, Körpergröße bei Aufnahme, Gewicht bei Aufnahme, vorhergegangenen operativen Eingriffen, der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der geplanten Operation während der stationären Aufnahme.

Die erfassten Daten wurden in präoperative Befunde, intraoperative Befunde und postoperative Befunde gegliedert.

Präoperative Diagnostik:

HNO Diagnostik:

- HNO Befund
- Mallampati Klassifikation,
- vorangegangene HNO-OPs

Kardiologische Diagnostik:

- Echokardiographie
- Elektrokardiogramm
- ggf. Koronarangiographie

Orthopädische Diagnostik:

- Skeletalle Befunde
- Mukoskelettale Befunde
- 6-Minuten Gehstest
- Verordnung einer Physiotherapie

Radiologische Diagnostik:

- MRT des kraniozervikalen Übergangs (CCÜ)
- ggf. Thorax Röntgen Befunde
- ggf. CT Aufnahmen des CCÜ

Neurologische Diagnostik:

- Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP)

Internistische Diagnostik:

- Lungenfunktionsüberprüfung
- Bronchoskopie
- Sonographie des Abdomens
- Dauermedikationen
- großes Blutbild
- Enzyersatztherapie und/oder Stammzelltransplantation
- Alter

Intraoperative Diagnostik:

- Verlauf der Intubation (komplizierte Intubation, Intubationstechnik, Tubusgröße)
- Atemwegsklassifikation nach Mallampati und/oder Cormack und Lehane durch den Anästhesisten
- Intraoperative Komplikationen (Hypotension, Sauerstoffsättigungsabfall unter 80%, Atemwegsverlegung im Bereich der Trachea, Larynx oder Pharynx)
- Narkosemedikation
- Intraoperativ verabreichte Analgetika
- Intraoperativ verabreichte Antibiotika
- Intraoperativ verabreichte Steroide

Die Klassifikation nach Mallampati dient der Einschätzung des Schwierigkeitsgrades bei einer geplanten Intubation zur Sicherung der Atemwege über einen endotrachealen Tubus. Beurteilt wird hier die Sichtbarkeit der Hinterwand des Pharynx und der Uvula. Diese kann bei MPS Patienten mit einer Makroglossie deutlich beeinträchtigt sein.

Ein Mallampati I geht somit mit keinen erschwerten Intubationsbedingungen einher im Gegensatz zu Mallampati IV, bei dem eine Intubation oft unter nur schweren Umständen möglich ist und auf alternative Verfahren zurückgegriffen werden muss. Die Einteilung sollte am aufrecht sitzenden Patienten, mit einer neutralen Kopfstellung und herausgestreckter Zunge erfolgen.

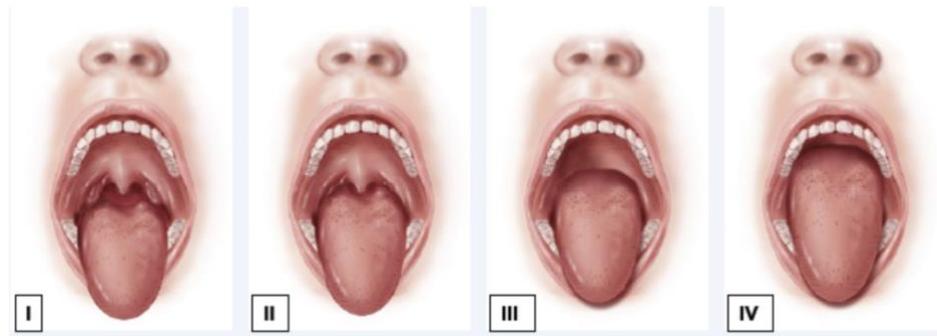


Abbildung 3: Mallampati Klassifikation I-IV aus Vorlesung Anästhesie Universitätsmedizin Mainz

Einteilung nach Cormack und Lehane dient der Einschätzung der Intubationsverhältnissen von Seiten der Anästhesie. Hierbei wird bei der direkten Laryngoskopie die Sichtbarkeit der Epiglottis und der Glottis beurteilt. Die Klassifikation ist ebenfalls in vier Grade unterteilt. Ein Grad III und IV nach Cormack und Lehane ist häufig mit Problemen bei der Intubation zu rechnen und oft eine konventionelle Intubation nicht durchführbar.

Postoperative Diagnostik:

- postoperative Beatmungszeit
- Zeitpunkt der Extubation (frühe Extubation max. 2h nach der OP, späte Extubation >2h nach der OP)
- Komplikationen bei der Extubation
- Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation
- Postoperative röntgenologische Diagnostik
- Durchführung einer Tracheotomie
- Postoperativ verabreichte Steroide
- Postoperativ verabreichte Analgetika
- Postoperativ verabreichte Antibiotika
- Postoperatives Outcome

3.3 Statistische Auswertung

Zur Erfassung der Daten und ihrer statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS Version 23 und Microsoft Excel 2016 verwendet.

Der Ergebnisteil gliedert sich in eine deskriptive und eine explorative statistische Analyse.

Der deskriptive Teil der Datenanalyse beschreibt das Patientenkollektiv detailliert. Die Epidemiologie, die präoperativen, intraoperativen und postoperativen Ereignisse werden präsentiert.

Kategoriale Variablen wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten aufgeführt. Bei stetigen Variablen wurde der Median, Minimum und Maximum bei einer nicht normalverteilten Datenerfassung angegeben.

Die graphische Darstellung der Daten erfolgt bei kategorialen Variablen mit Balken und Kreisdiagrammen. Stetige Variablen wurden durch Histogramme dargestellt.

Im explorativen Teil der Ergebnisse wurden vier Modelle zur Überprüfung von vier Hypothesen erstellt, die durch statistische Verfahren überprüft werden sollten.

Das erste Modell dient der Überprüfung der Hypothese *„Der MPS-Typ, der HNO-Befund, die Enzyersatztherapie, der MRT-Befund und das Alter des Patienten sind ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten einer komplizierten Intubation.“*

Hierfür sollte zunächst eine logistische Regression durchgeführt werden. Eine logistische Regression lässt Zusammenhänge zwischen zwei oder mehreren Variablen in einem Modell vereinfacht beschreiben. Hierbei wird eine abhängige Variable ausgewählt und der Einfluss einer oder mehrerer unabhängiger Variablen analysiert. Aufgrund der zu kleinen Stichprobe lieferte die logistische Regression jedoch keine eindeutige Lösung für das Modell.

Daher wurde eine Pearson Korrelation zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der unabhängigen Variablen *Alter* und *Enzyersatztherapie* mit dem Auftreten einer komplizierten Intubation herangezogen.

Für den Zusammenhang der Variablen mit Ordinalniveau, *HNO-Befund* und *MRT-Befund* mit dem Auftreten einer komplizierten Intubation wurde eine Korrelation nach Kendall's Tau vorgenommen (Annahme: Um eine Variable auf Ordinalniveau zu erhalten wurden Patienten ohne Befund als fehlender Befund definiert.)

Der Zusammenhang der Variable MPS-Typ mit Nominalniveau und dem Auftreten einer komplizierten Intubation wurde mittels exaktem Fisher's Test ermittelt.

Das zweite Modell dient der Überprüfung der Hypothese *„Die komplizierte Intubation, die Enzyersatztherapie, die Lungenfunktionsprüfung, die Operationsdauer sowie prä- und postoperative Inhalativa, der HNO-Befund, der Echo-Befund und der MPS-Typ sind signifikante Prädiktoren für das Auftreten einer postoperativen Beatmung“*. Da die Daten keine Normalverteilung zeigten und nur 13 Patienten postoperativ beatmet wurden, konnte auch keine Transformation der Daten eine Regressionsanalyse zulassen. Somit wurde versucht, die Variable in eine binäre Form umzuwandeln, um eine logistische Regression durchzuführen. Aufgrund der kleinen Stichprobe zeigte diese keine eindeutige Lösung. Es wurde auf alternative Verfahren wie die Pearson Korrelation und Kreuztabellen zurückgegriffen zur Testung der Hypothese für die Variablen Enzyersatztherapie, Lungenfunktionsüberprüfung, Operationsdauer, sowie prä- und postoperative Inhalativa. Für die Variable *HNO-Befund* und *Echo-Befund* auf Ordinalniveau wurde eine Kendall's Tau Korrelation und für die nominale Variable MPS-Typ wurde der exakte Fisher's Test angewendet.

Das dritte Modell dient zur Überprüfung der Hypothese *„Das Alter, die Operationsdauer, der MPS-Typ und die Enzyersatztherapie sind signifikante Prädiktoren für die postoperative Anzahl der Tage auf der Kinderintensivstation“*. Da die Verteilung der abhängigen Variablen eine Rechtsverschiebung zeigte, wurde eine In-Transformation durchgeführt. Mit den In-transformierten Daten wurden eine Regression mit einem generalisierten linearen Modell (GLM) erstellt. Das GLM ist eine flexiblere Verallgemeinerung der klassischen linearen Regression. Als abhängige Variable wurde die Anzahl der Tage auf der Kinderintensivstation und als unabhängige Variable die Variablen *Alter*, *Operationsdauer*, *MPS-Typ* und *Enzyersatztherapie* verwendet.

Das vierte Modell wurde erstellt zur Überprüfung der Hypothese *„Die Enzyersatztherapie, das Alter, die Lungenfunktionsüberprüfung, der HNO-Befund, der Echo-Befund, der MPS-Typ sowie prä- und postoperative Inhalativa sind signifikante Prädiktoren für intraoperative Komplikationen“*. Da eine logistische Regression keine eindeutige Lösung für die Analyse zeigte, wurde auch hier auf

alternative Verfahren wie die Pearson Korrelation und Kreuztabellen zurückgegriffen zur Testung der Hypothese für die Variablen *Enzyersatztherapie*, *Alter*, *Lungenfunktionsüberprüfung*, sowie *präoperative Inhalativa*. Für die Variable *HNO-Befund* und *Echo-Befund* auf Ordinalniveau wurde eine Kendall's Tau Korrelation und für die nominale Variable *MPS-Typ* wurde der exakte Fisher's Test angewendet.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptiver Teil

4.1.1 Epidemiologie

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden 45 Patienten mit der gesicherten Diagnose einer MPS in das Patientenkollektiv aufgenommen. Die 45 Patienten unterzogen sich 75 operativen Eingriffen. Diese wurden im Beobachtungszeitraum von Juli 2009 bis Dezember 2017 auf der Kinderintensivstation der Universitätsmedizin Mainz betreut.

Zu beachten ist, dass bei einem Patienten der geplante operative Eingriff aufgrund des erhöhten Anästhesierisikos nicht durchgeführt werden konnte. Der Patient wurde deshalb bei der statistischen Auswertung nicht miteinbezogen.

Die Geschlechterverteilung des Kollektivs zeigte, dass bei den 74 Fällen 32 (43%) männliche und 42 (57%) weibliche Patienten behandelt wurden. Die Häufigkeitsverteilung der 74 Fälle nach dem MPS-Phänotyp ist in Abbildung 4 dargestellt.

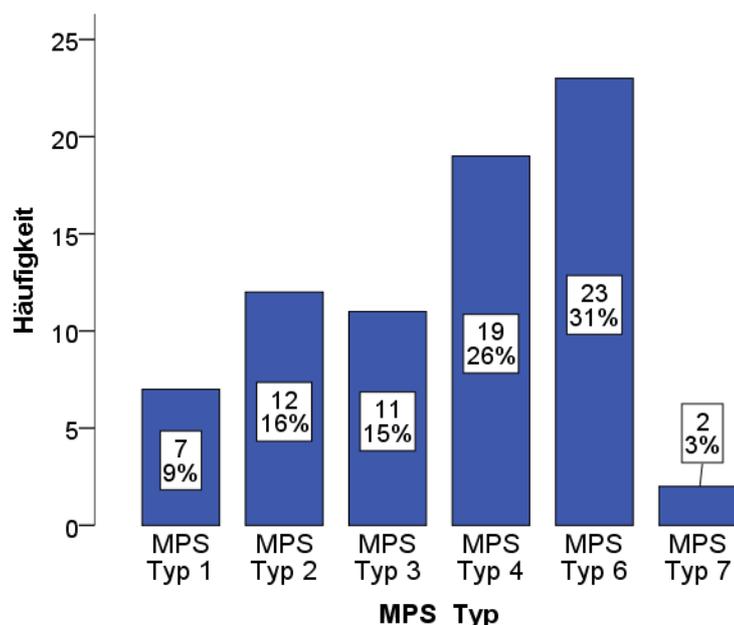


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der einzelnen MPS-Phänotypen

Die Altersverteilung, die Größe und die Gewichtsverteilung der Patienten sind in Abbildung 5 dargestellt. Auffallend ist hier der bekannte Minderwuchs im Rahmen des Krankheitsbildes der MPS mit einem Maximum der Patientengröße von 167 cm und einem Median von 107 cm. Die Altersverteilung zeigt ein eher pädiatrisches Patientenkollektiv, mit einem Median von 10 Jahren, einem Minimum von 1 Jahr und einem Maximum von 49 Jahren.

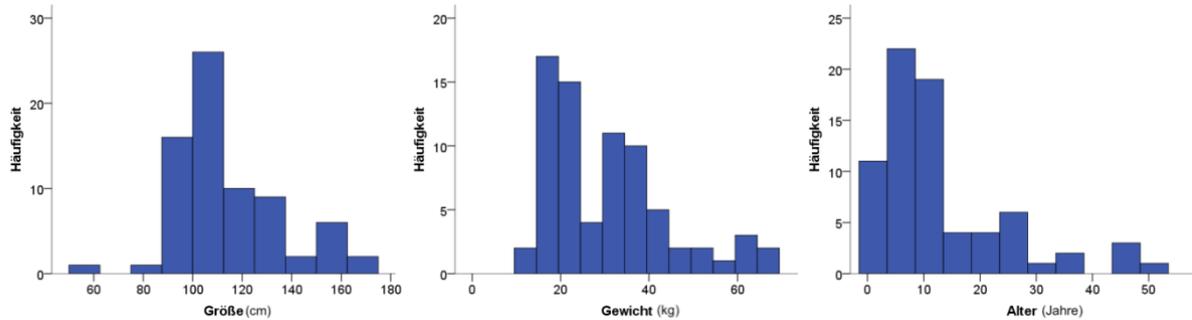
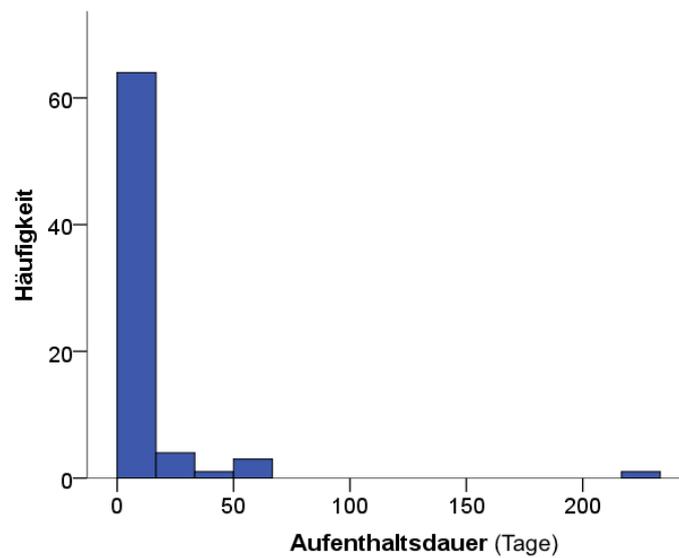


Abbildung 5: Gewicht, Größe und Altersverteilung des Patientenkollektives bei Aufnahme

Die Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Kinderintensivstation vom Aufnahmetag bis zum Entlassungstag betrug im Durchschnitt 4 Tage und ist in Abbildung 6 dargestellt. Das Aufenthaltsmaximum mit 224 Tagen ist einem komplizierten Verlauf der MPS bei einer Patientin des Typ VI geschuldet. Hierbei führte eine Infektion mit multiresistenten Keimen zu einer längeren intensivmedizinischen Behandlung über 224 Tage.



4.1.2 Präoperative Diagnostik

Die präoperative Diagnostik unterteilt sich in die Erfassung der Dauermedikation, der Untersuchungsbefunde der HNO, der Kardiologie, der Orthopädie und der Radiologie. Des Weiteren werden Angaben zur Enzyersatztherapie und zu vorherigen operativen Eingriffen aufgeführt.

4.1.2.1 Dauermedikation

In 25 Fällen wurde in der Patientenakte eine Dauermedikation notiert. Diese wurde in kardiale, inhalative, antikonvulsive, antidepressive und analgetische Dauermedikation unterteilt und ist in Abbildung 7 mit ihren Häufigkeiten dargestellt.

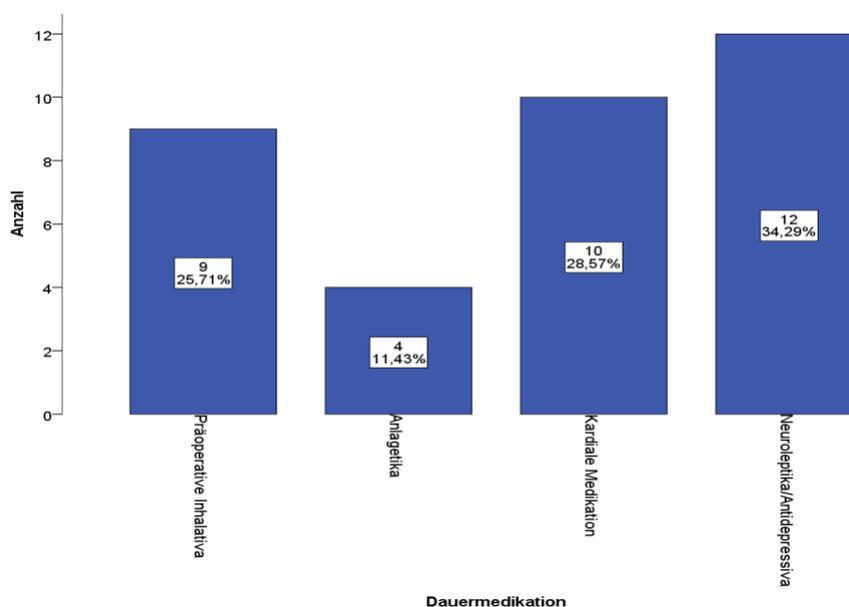


Abbildung 7: Übersicht der Dauermedikation

Eine Enzyersatztherapie erhielten die Patienten in 39 von 74 Fällen. Momentan sind nur für den MPS-Typ I, II, IVa und VI Enzyersatztherapien zugelassen und wirksam. Beim MPS-Typ III und IVb kann das substituierte Enzym die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Aktuell wird an einer pharmakologischen Möglichkeit geforscht, diese Problematik zu beheben, um eine Enzyersatztherapie für diese Patienten zu ermöglichen.

Bei 3 Patienten war im Verlauf der Erkrankung eine Stammzellentransplantation durchgeführt worden.

4.1.2.2 Präoperativer HNO-Befund

Präoperativ erhielten 66 Patienten eine Untersuchung durch einen Facharzt der HNO. In 8 Fällen wurde keine Untersuchung veranlasst.

In 6 Fällen wurde ein orthograde Befund oder ein Befund erhoben, der keine Einengung der Atemwege beschreibt, wie z.B. eine Innenohrschwerhörigkeit. Patienten, bei denen eine Verengung der oberen Atemwege oder des Mundraumes diagnostiziert wurde, wurden in Schweregrade 1-3 eingeteilt.

Der Schweregrad 1 wurde definiert durch zwei oder weniger Befunde, die zur Einengung der Atemwege führen, wie z.B. eine Makroglossie. Der Schweregrad 2 wurde durch 3 Befunde oder einen Befund und/oder dem Auftreten eines Schlaf-Apnoe-Syndroms definiert. Der Schweregrad 3 wurde definiert als 4 oder mehr Befunden oder dem Auftreten eines Schlaf-Apnoe-Syndroms und mehr als einem Befund. Auffallend ist, dass 28,8% der Fälle mit einem HNO-Befund einen Schweregrad 3 zugeordnet werden konnten. Die Abbildung der Ergebnisse ist in Abbildung 8 dargestellt.

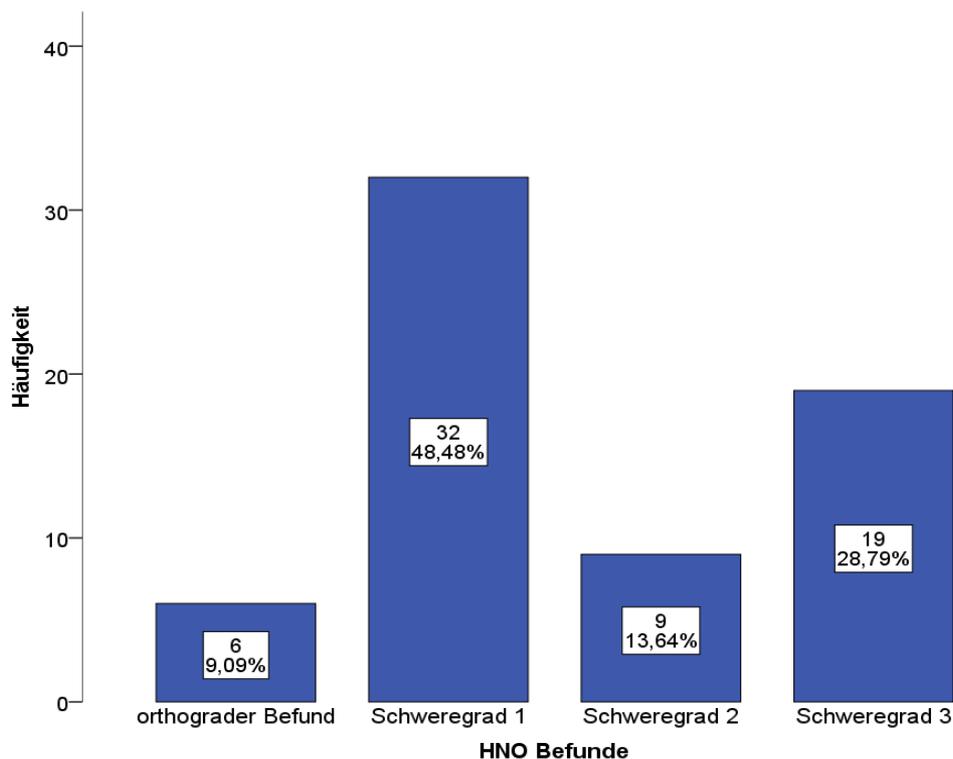


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Schweregrade des HNO-Befundes

4.1.2.3 Präoperativer kardiologischer Befund

Bei 49 von 75 Fällen wurde präoperativ eine Echokardiographie (Echo) durch einen Kardiologen durchgeführt.

In 6 Fällen fehlten im Arztbrief Informationen zu dem kardiologischen Befund und wurden deshalb als fehlend bewertet. In 19 Fällen wurde im Rahmen der präoperativen Diagnostik kein Echo erhoben. In 4 Fällen zeigte der Echo-Befund einen Normalbefund.

Bei Patienten mit einem pathologischen Befund wurde dieser in Schweregrad 1-2 eingestuft. Ein Schweregrad 1 entspricht der Diagnose einer Herzklappenstenose und/oder einer Klappeninsuffizienz Grad I. Ein Schweregrad 2 entspricht einer Klappeninsuffizienz Grad II. Die Darstellung der Ergebnisse ist Abbildung 9 zu entnehmen.

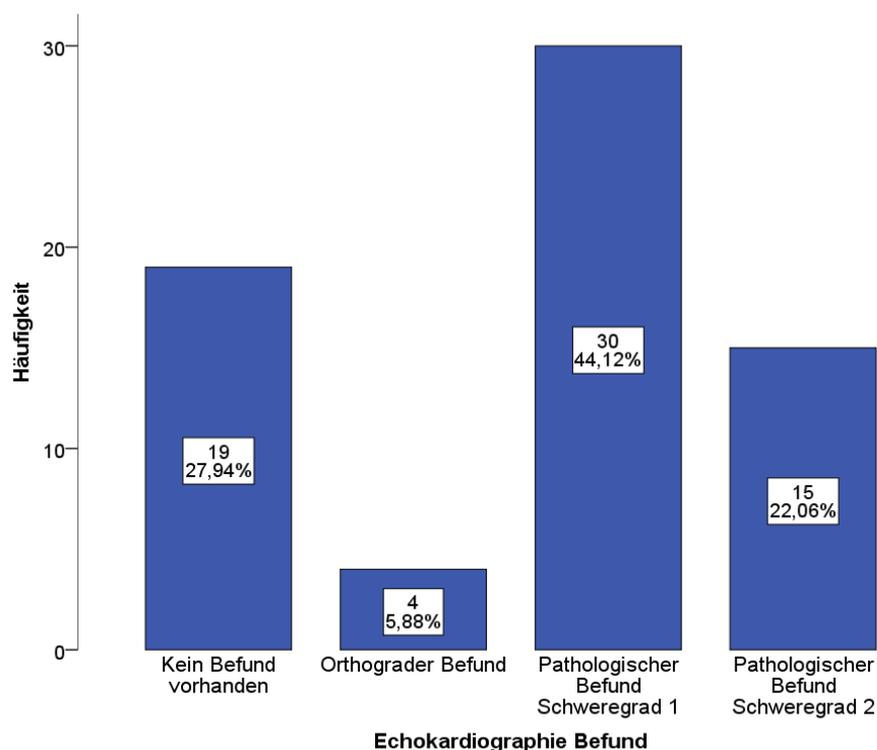


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Schweregrade des Echo Befundes

Bei nur 2 Patienten wurde die Diagnose einer Kardiomyopathie in der Krankenakte gestellt. Da die Kardiomyopathie bei Patienten mit MPS als Diagnose häufig gestellt wird, ist dies auffallend wenig. Diese wurden nicht in die Schweregradeinteilung mit einbezogen.

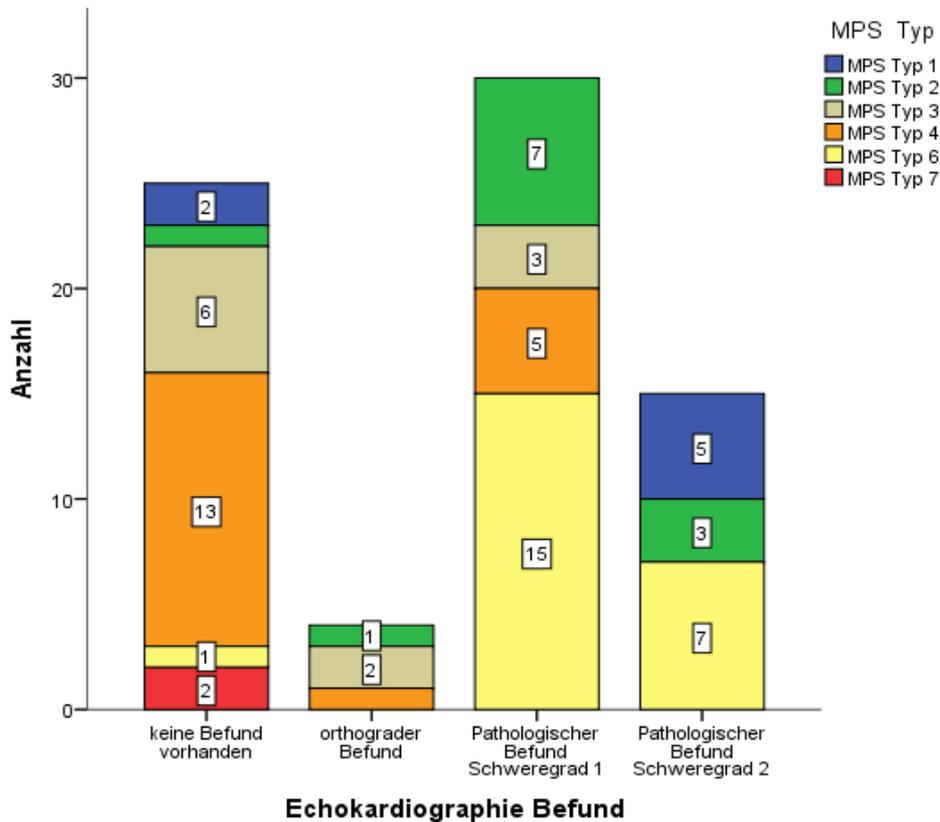


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung des Echo Befundes in Bezug auf den MPS-Typ

In der Abbildung 10 wird deutlich, dass ein pathologischer Befund des Echo-Befundes besonders bei Patienten mit MPS-Typ I, II, IV und VI auftrat.

4.1.2.4. Präoperativer orthopädischer Befund

Alle Patienten erhielten präoperativ eine orthopädische Untersuchung.

In 22 Fällen zeigten sich hierbei keine orthopädischen Befunde, die zum Einengen oder zur Verkleinerung der oberen und unteren Atemwege führen, im Sinne einer eingeschränkten Beweglichkeit der Halswirbelsäule bzw. Thoraxdeformitäten.

Hingegen zeigte sich in 52 Fällen ein Befund, wie z.B. ein Pectus carinatum oder eine thorakolumbale Kyphose, die zu einer Einengung und Verkleinerung des respiratorischen Raums im Thorax der Patienten führen können. Solche Ausprägungen wurden nach ihrer Anzahl in Kategorien geteilt und nach ihrer Häufigkeit in Abbildung 11 dargestellt.

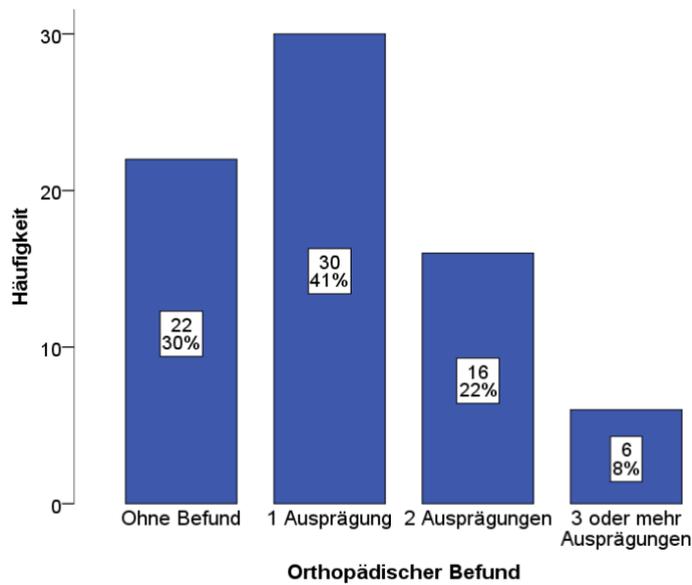


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Symptomausprägungen beim orthopädischen Befund

4.1.2.5. Weitere Befunde

Insgesamt 33 Fälle erhielten präoperativ ein MRT des kraniozervikalen Übergangs (CCÜ). In 41 Fällen wurde kein MRT durchgeführt. Auffallend ist, dass 7% der 74 Fälle eine CCÜ-Stenose mit Myelokompression zeigten.

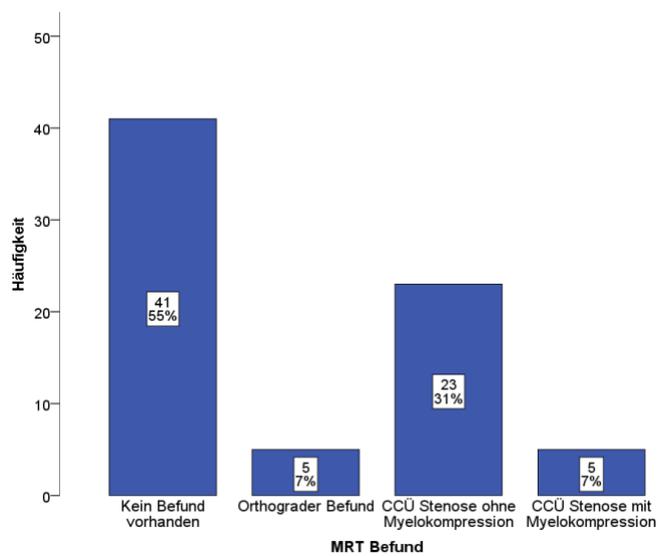


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung des MRT Befundes

Unter den 33 Fällen, die einen MRT Befund erhielten, wurde bei 25 zusätzlich eine Messung der somatosensiblen evozierten Potentiale (SEP) durchgeführt. In 12 Fällen zeigten sich keine pathologischen Befunde. In 13 Fällen hingegen wiesen diese einen pathologischen Befund, meist mit einer Läsion der Hinterstrangbahn (N.medianus und/oder N.tibialis) auf. Abbildung 12 zeigt eine Übersicht der Häufigkeitsverteilung der MRT Befunde.

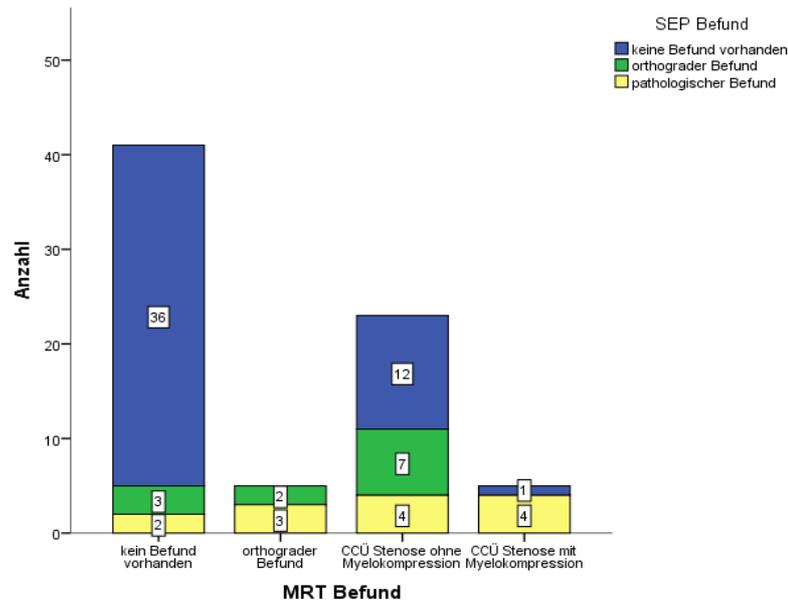


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung des MRT Befundes mit Aufteilung nach dem zugehörigen SEP Befund

In 4 Fällen (80%), in denen ein pathologischer Befund im MRT zu sehen war, zeigte sich ein pathologischer Befund bei der SEP Messung. Zu beachten ist aber, dass in 3 Fällen (60%) ein orthograde Befund im MRT trotzdem ein pathologischer Befund bei der SEP Messung bestimmt wurde.

Ein sonographischer Befund zur Beurteilung einer Viszeralomegalie mit Beeinträchtigung der Exkursion des Zwerchfells wurde bei 33 Fällen erhoben. Insgesamt 5 Fälle zeigten hier einen regelrechten Befund. Hingegen wurde in 17 Fällen eine Hepatomegalie und in 11 Fällen eine Hepatomegalie und eine weitere Viszeralomegalie diagnostiziert, die die Atemfunktion und Thoraxexkursion beeinträchtigen könnte. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse ist in Abbildung 13 zu sehen.

4.1.2.6 Vorhergegangene Operationen

Die Anzahl der vorhergegangenen Operationen wird in Abbildung 14 dargestellt. Diese zeigt, dass die meisten Patienten bereits einen operativen Eingriff aufgrund der MPS erhielten. Der Median liegt bei 2 vorhergegangenen Operationen. In nur 14 von 74 Fällen wurde kein früherer operativer Eingriff dokumentiert. Abbildung 14 zeigt die Häufigkeitsverteilung der vorhergegangenen OPs.

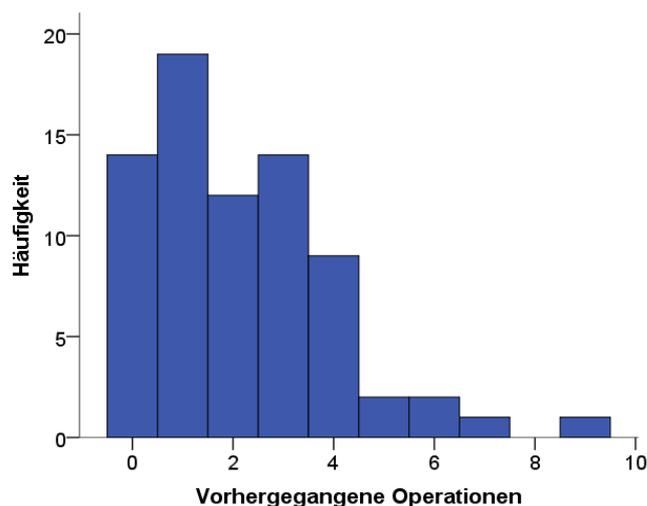


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der vorhergegangenen Operationen

4.1.2.7. Lungenfunktionsüberprüfung

Die präoperative Diagnostik der Lungenfunktion durch Bestimmung des forcierten expiratorischen Volumens pro Sekunde (FEV1) zur Beurteilung einer möglichen obstruktiven Lungenfunktionsstörung wurde in 27 Fällen vorgenommen. Die Bestimmung der forcierten Vitalkapazität (FVC) zur Beurteilung einer möglichen restriktiven Lungenfunktionsstörung wurde in 26 Fällen vorgenommen. Abbildung 15 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Lungenfunktionsüberprüfung.

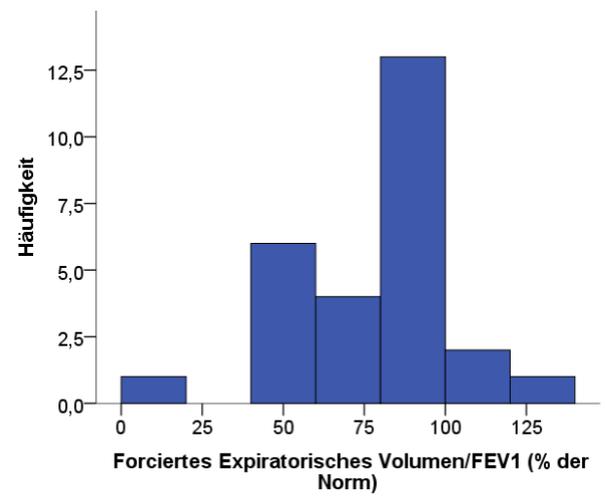
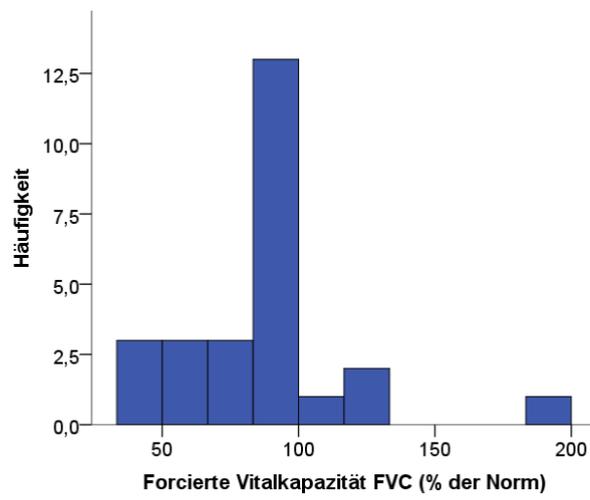


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der Lungenfunktionsüberprüfung

4.1.3 Intraoperative Diagnostik

4.1.3.1 Operative Eingriffe

Die Fachrichtungen des operativen Eingriffes konnten in allen 75 Fällen erhoben werden. Die Abbildung 16 zeigt die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Disziplinen.

Um das Narkoserisiko zu minimieren und unnötig häufige Narkosen zu vermeiden, werden MPS-Patienten häufig bei einem operativen Eingriff von mehreren Fachrichtungen operiert.

Es wurden 87 operative Prozeduren in 74 Fällen ausgeführt. Eingriffe im Bereich der HNO waren mit 41,5% am häufigsten im Beobachtungszeitraum.

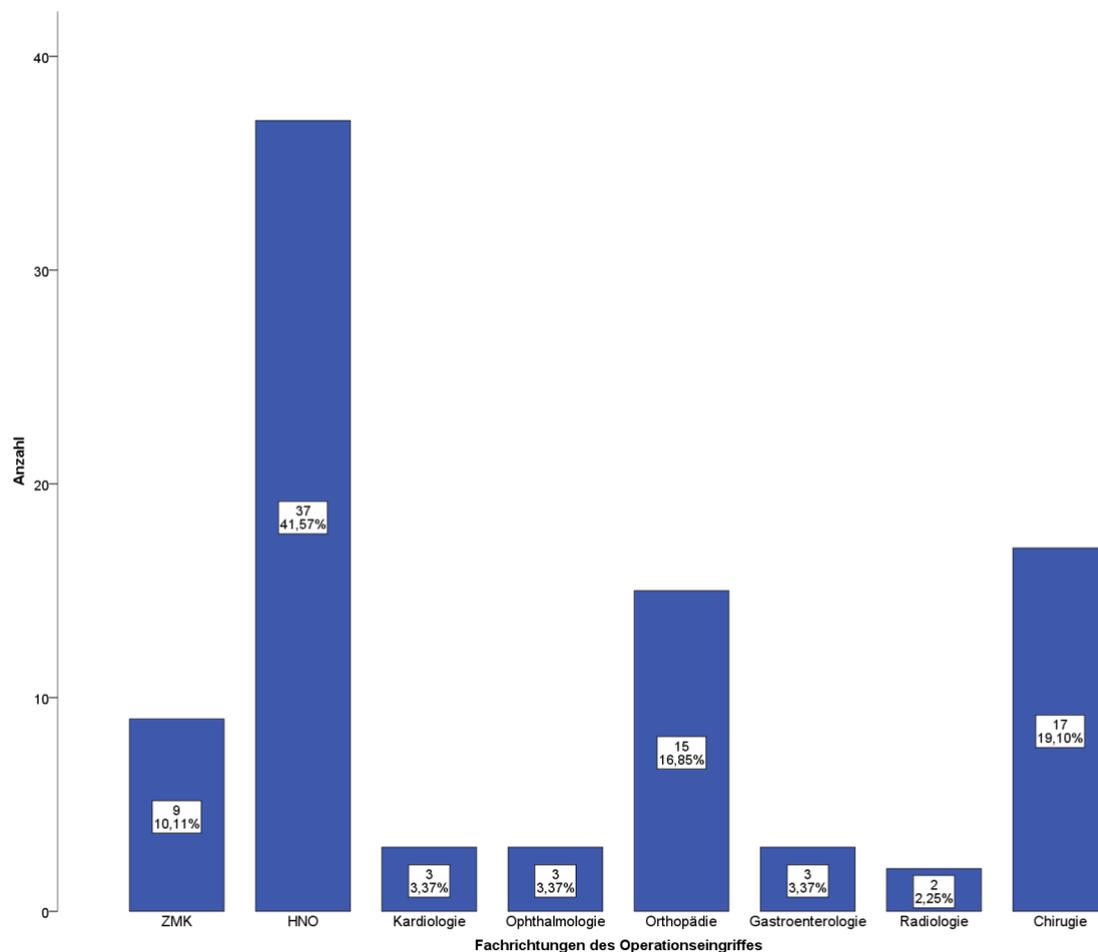


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der Fachrichtung des Operationseingriffes

4.1.3.2 Atemwegsklassifikation

Die Atemwegsklassifikation kann durch Mallampati I-V und/oder durch Cormack I-IV prä- oder intraoperativ bestimmt werden. Diese dient der Einschätzung der Schwere einer Intubation. Eine Erklärung zur Einteilung der Mallampati Klassifikation und der Klassifikation nach Cormack und Lehane wird auf S.29 erläutert. Die Abb. 3 auf S.30 zeigt eine schematische Darstellung der Mallampati Klassifikation.

Ein Grad III und IV nach Cormack und Lehane ist häufig mit Problemen bei der Intubation zu rechnen und oft eine konventionelle Intubation nicht durchführbar.

In 60 Fällen wurde eine Klassifikation nach Mallampati vorgenommen und in Abbildung 17 dargestellt. Zu beachten ist, dass ein erhöhtes Intubationsrisiko, das bei Mallampati III und IV auftreten kann, bei 32% bzw. 22% der Fälle dokumentiert wurde.

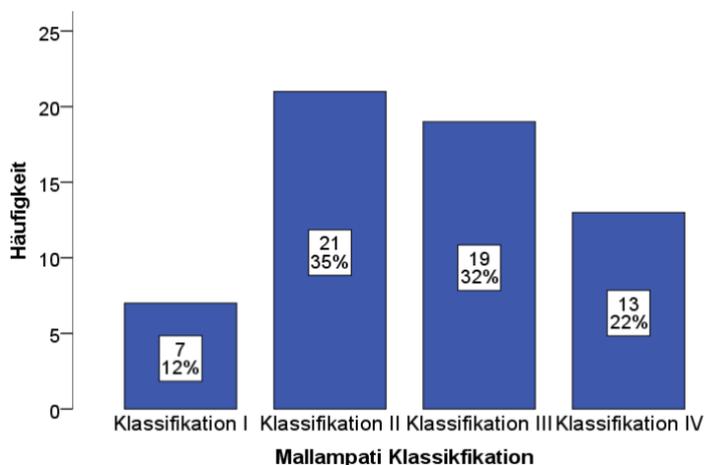


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der Mallampati Klassifikation

Eine Klassifikation nach Cormack und Lehane wurde in 29 Fällen vorgenommen und in Abbildung 18 dargestellt. Kein Patient wurde mit einem Cormack IV befundet. Hingegen wurde in 4 Fällen ein Cormack III diagnostiziert, der ebenfalls mit einem erhöhten Intubationsrisiko einhergeht.

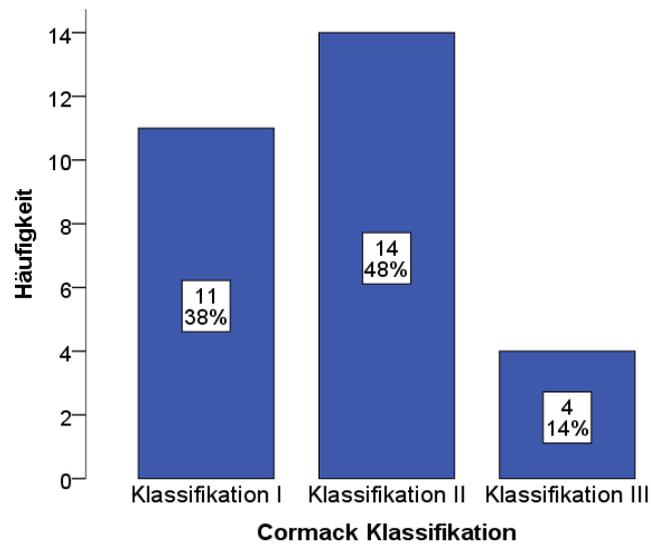


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der Cormack Klassifikation

In 23 Fällen wurde sowohl eine Klassifikation nach Mallampati als auch eine nach Cormack und Lehane erhoben.

Wie in der Abbildung 19 zu sehen, wurde in 2 Fällen mit Mallampati II aber ein Cormack III mit einem erhöhten Intubationsrisiko diagnostiziert. Ebenso wurde in 4 Fällen mit einem Cormack I ein Mallampati III bzw. IV erhoben. Zu beachten ist auch, dass in 6 Fällen ein Cormack 2 mit einem Mallampati III bzw. IV befundet wurde.

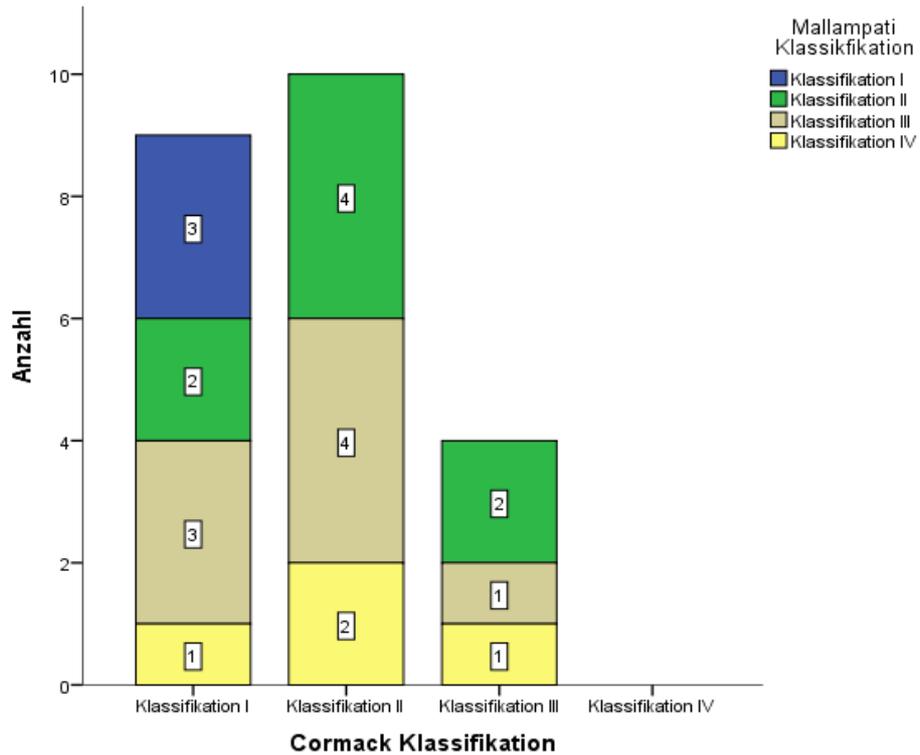


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der Atemwegsklassifikation nach Cormack mit Aufteilung nach Mallampati

Die Gegenüberstellung der Mallampati Klassifikation zum MPS-Typ ist in Abbildung 20 dargestellt. Auffällig ist hier, dass Patienten mit dem MPS-Typ VI häufiger mit Mallampati Klassifikation III und IV befundet wurden, die mit einem höheren Anästhesierisiko einhergeht.

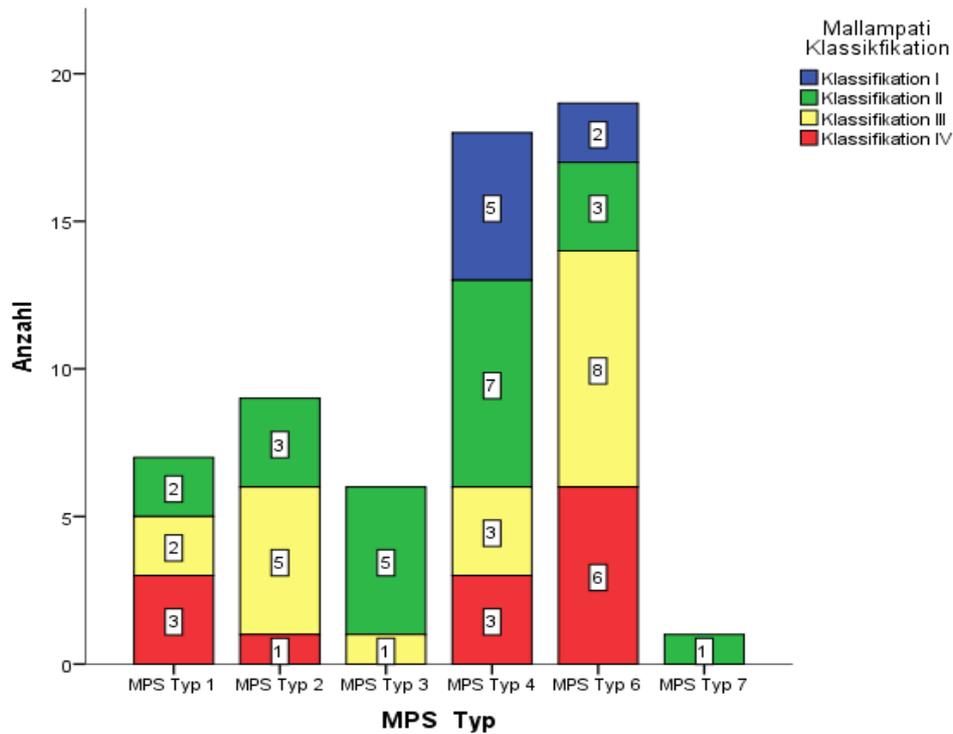


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung des MPS-Typ mit Aufteilung nach Mallampati Klassifikation

4.1.3.3. Tubusgröße bei Intubation

Die Größe des verwendeten Tubus bei Intubation ist in der Abbildung 21 mit ihren Häufigkeiten dargestellt. Auffallend ist, dass bei Patienten mit MPS kleinere Tuben bezogen auf das Alter verwendet wurden als bei gesunden Patienten.

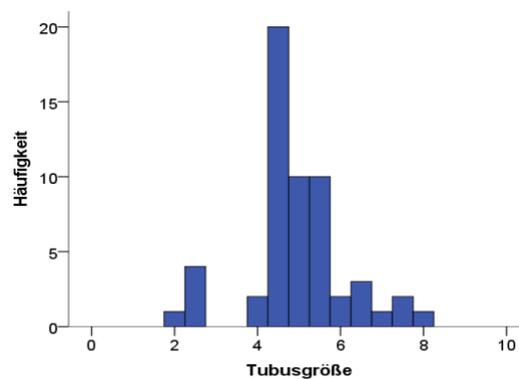


Abbildung 21: Häufigkeitsverteilung der verwendeten Tubusgrößen

4.1.3.4. Intubationstechnik

Durch das erhöhte Intubationsrisiko bei Patienten mit MPS wurde in nur 35% (26 Fällen) der Fälle eine direkte endotracheale Intubation durchgeführt.

Insgesamt 57% der Fälle wurden über eine alternative Intubationstechnik intubiert, wie der Abbildung 22 zu entnehmen ist. In 8% wurden keine Angaben zur Intubationstechnik gemacht.

Als alternative Intubationstechniken kommen die fiberoptische Intubation (FOI) und die Beatmung über eine Larynxmaske (LAMA) bei MPS Patienten in Betracht. Die FOI mittels eines Endoskops bei schwierigen Atemwegsverhältnissen kann nasal oder oral erfolgen. Bei Patienten mit einem vorhandenen Tracheostoma wurde die Beatmung während der Narkose über das Tracheostoma sichergestellt.

Bei erwartet schwierigen Atemwegen (Mallampati oder Cormack > III, HNO-Befund Schweregrad >2, orthopädischer Befund >2, eingeschränkter Reklination des Halses und vorhergegangener komplizierter Intubation) wurde häufig beim ersten Intubationsversuch auf alternative Intubationsverfahren wie die FOI oral oder nasal und LAMA zurückgegriffen. In 6 Fällen wurden sowohl FOI und LAMA angewendet nach erfolglosem Erstversuch der Intubation.

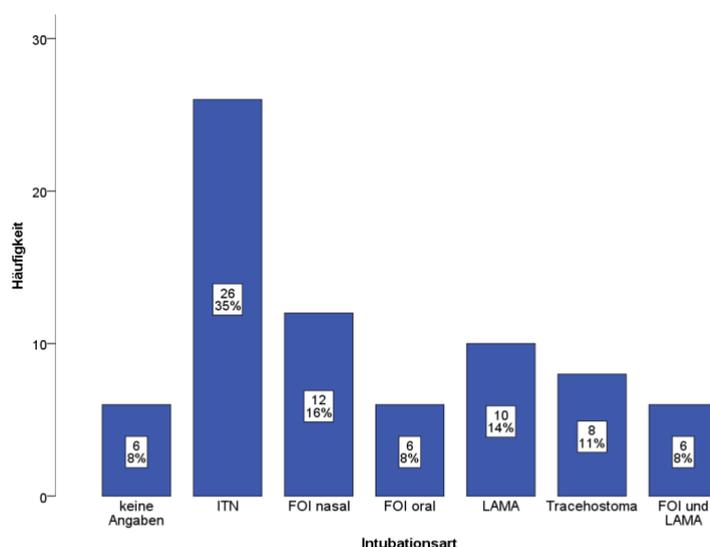


Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung der Intubationstechnik

Bei der Intubation wurden 68 Fälle in komplizierte und nicht-komplizierte Intubation durch den Anästhesisten im Anästhesieprotokoll eingeteilt. In 52 Fällen wurde eine nicht-komplizierte Intubation angegeben. In 16 Fällen wurde eine komplizierte Intubation notiert. In 6 Fällen wurden keine Angaben zur Intubation gemacht. Die Häufigkeitsverteilung ist in Abbildung 23 dargestellt.

Betrachtet man nun die Fälle, bei denen eine erschwerte Intubation beschrieben wurde und vergleicht diese mit der Intubationstechnik, wird deutlich, dass in Fällen einer erschwerten Intubation häufiger alternative Intubationstechniken zur Anwendung kommen, wie z.B. eine fiberoptische Intubation. Keine Komplikationen traten bei der Intubation über eine Larynxmaske auf.

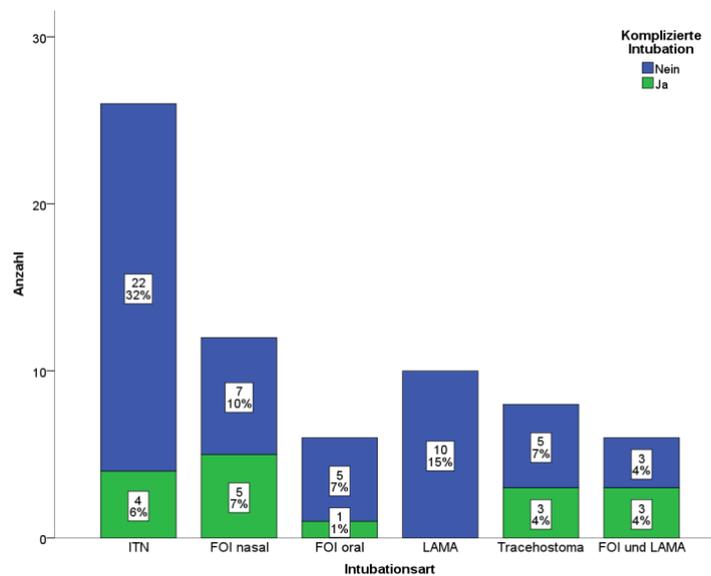


Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung der Intubationstechnik mit Aufteilung nach dem Auftreten einer komplizierten Intubation

4.1.3.5. Narkosemedikamente

Die Verabreichung der Medikamente erfolgte intravenös und per Inhalation als Kombinationsanästhesie. Als Hypnotikum wurden Propofol und Ketamin verabreicht. Die Narkoseaufrechterhaltung wurde inhalativ durch Sevofluran und Desfluran durchgeführt. Zur Analgesie wurden intraoperativ intravenös Sufentanil oder Remifentanil gegeben oder inhalativ durch das Inhalationsanästhetikum gesichert. Die Häufigkeitsverteilung der Narkosemedikamente ist in Abbildung 24 dargestellt.

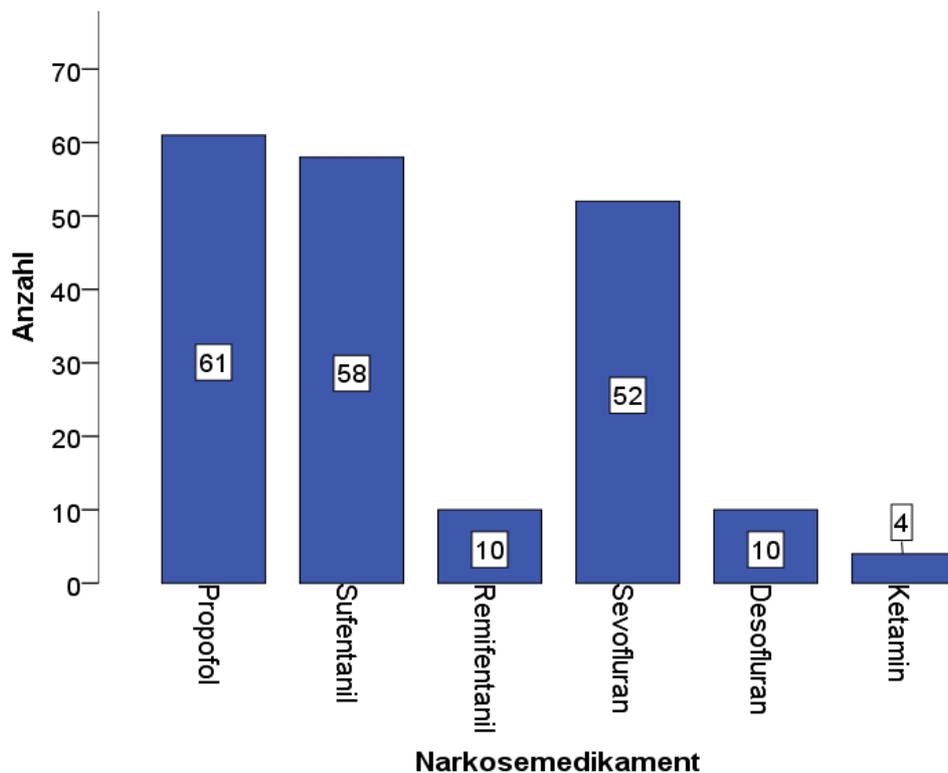


Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung der Narkosemedikamente

In 46 Fällen erhielten die Patienten eine Prämedikation. Insgesamt 41 Fälle erhielten Midazolam, in zwei Fällen Lorazepam, in einem Fall Oxazepam und in zwei Fällen wurde Trileptal als Anti-Epileptikum verabreicht.

4.1.3.6. Operationszeit

In 67 Fällen wurde eine Angabe zur Dauer des operativen Eingriffes dokumentiert. Im Schnitt betrug die Operationsdauer 140 min, mit einem Maximum von 560 min bei einer CCÜ-Dekompression. Die Verteilung der Operationsdauer ist in Abbildung 25 dargestellt.

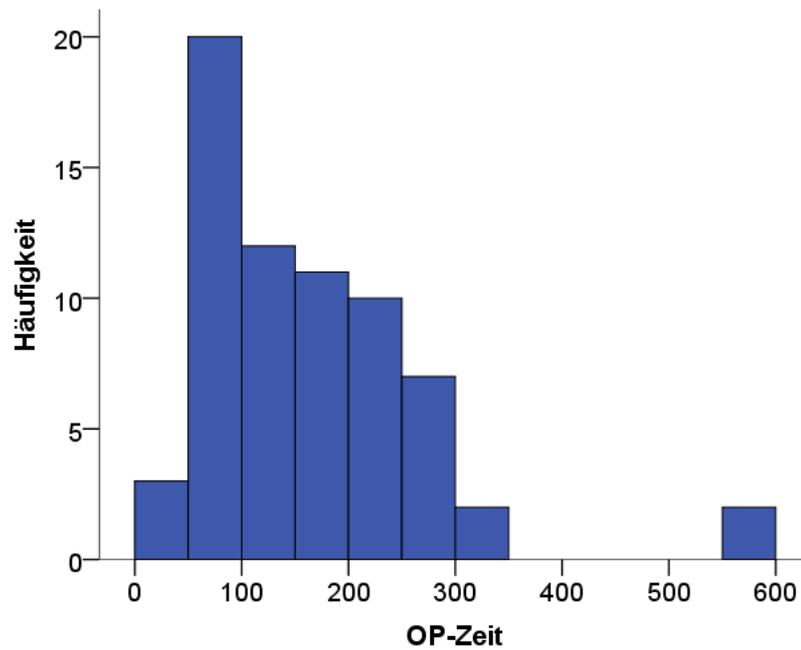


Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung der Operationszeit

4.1.4.1 Postoperative Evaluation

Die postoperative Evaluation unterteilt sich in postoperative Beatmung, Angaben zum Zeitpunkt der Extubation, zur Durchführung einer Tracheotomie, zur Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, zur postoperativen Medikation sowie zum postoperativen Outcome.

4.1.4.2. Postoperative Beatmung

In 68 Fällen konnten Angaben zur postoperativen Ventilation gesammelt werden.

In 6 Fällen konnten keine Angaben zur postoperativen Ventilation gemacht werden.

Bei der postoperativen Beatmung wurden Patienten über eine Trachealkanüle oder ein künstliches Tracheostoma invasiv beatmet.

Bei 13 Fällen kam es zu einer postoperativen Beatmung. Die längste Beatmungszeit betrug 1080 Stunden (45 Tage).

Die Abbildung 26 zeigt die postoperative Beatmungszeit aufgegliedert nach dem jeweiligen MPS Phänotyp. In 9 Fällen konnte eine frühzeitige Extubation durchgeführt werden. In 4 von 14 Fällen dauerte die postoperative Beatmung länger als 200h an. Zu beachten ist hier, dass die meisten Patienten, die postoperativ beatmet wurden, Patienten mit dem MPS-Typ VI sind. Ebenso wurden MPS VI Patienten länger postoperativ beatmet als Patienten mit MPS I, II oder IV.

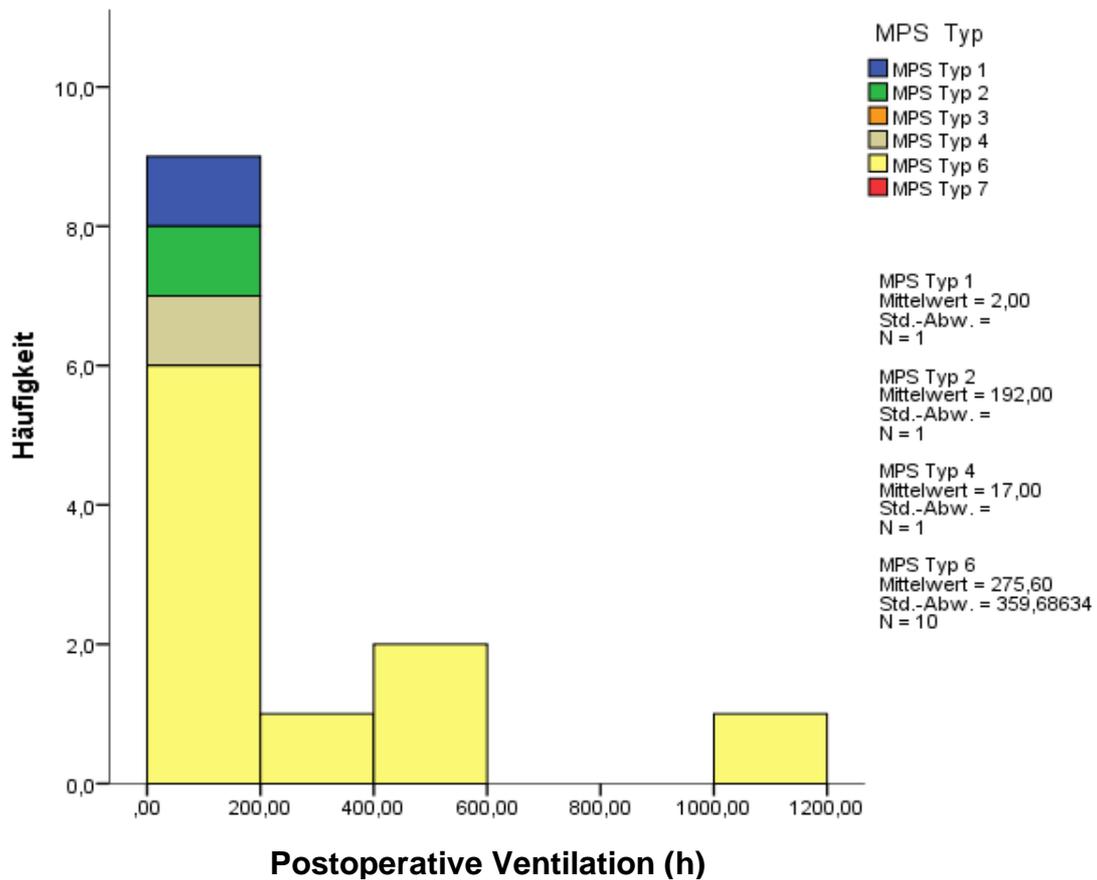


Abbildung 26: Häufigkeitsverteilung der postoperativen invasiven Beatmung in Stunden

Die kürzeste invasive Beatmungszeit betrug 2 Stunden. Die längste Beatmungszeit von 1080 Stunden korreliert mit dem Fall, der auch die längste Aufenthaltsdauer aufwies. Die Patientin wurde mit einer schweren Stenose im Bereich des Pharynx diagnostiziert und erhielt stationär eine Stentimplantation im Pharynx. In 4 Fällen konnten die Patienten postoperativ nicht von einer nächtlichen Sauerstoffverabreichung entwöhnt werden und wurden mit einem Beatmungsgerät zur nächtlichen Heimbeatmung entlassen.

4.1.4.3 Extubation

In 55 Fällen konnte eine frühe postoperative Extubation im Operationssaal erfolgen. Bei Patienten mit MPS wird eine frühe postoperative Extubation angestrebt. Im Patientenkollektiv wurde eine frühe Extubation als eine Extubation im OP oder maximal 2 Stunden postoperativ definiert. In 13 Fällen war eine frühe postoperative Extubation nicht möglich. In 3 Fällen konnte die Extubation am Tag des operativen Eingriffs auf der Intensivstation erfolgen. Abbildung 27 zeigt die Häufigkeitsverteilung der postoperativen Extubation. Insgesamt 6 der 13 Fälle mit einer postoperativen invasiven Beatmung wurden über ein vorhandenes Tracheostoma beatmet. Bei den restlichen 5 Fällen erfolgte die postoperative invasive Beatmung über einen endotrachealen Tubus.

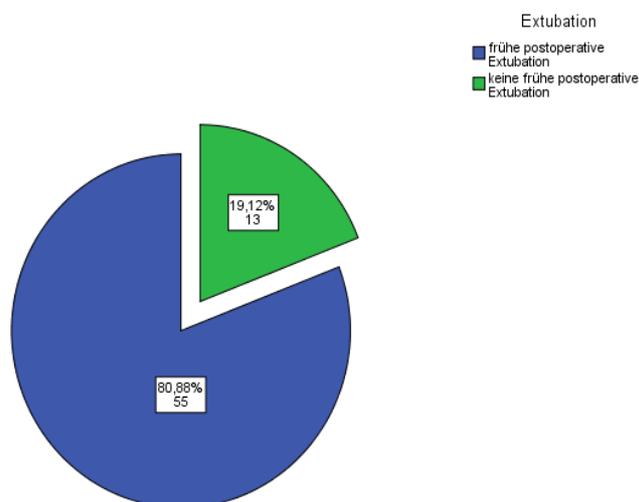


Abbildung 27: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Extubation

4.1.4.4. Tracheotomie

In keinem Fall der Beobachtungszeit kam es zu einer notfallmäßigen Tracheotomie. In einem Fall wurde eine Patientin in einem anderen Krankenhaus im Rahmen einer CCÜ-Dekompressionsoperation postoperativ notfallmäßig tracheotomiert und zeitnah zur Anlage eines Tracheostoma auf die Intensivstation der Kinderklinik der Universitätsmedizin Mainz verlegt.

4.1.4.5. Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Aufgrund ihrer Grunderkrankungen wurden alle Patienten postoperativ auf der interdisziplinären Intensivstation der Kinderklinik (PICU) behandelt. In 4 Fällen wurden keine Angaben zur Aufenthaltsdauer gemacht. In 55

Fällen konnte die postoperative Aufenthaltsdauer auf der PICU auf weniger als 5 Tage beschränkt werden. Der längste Aufenthalt betrug 220 Tage. Die Häufigkeitsverteilung der Aufenthaltsdauer auf der PICU ist in Abbildung 28 und in Tabelle 3 dargestellt.

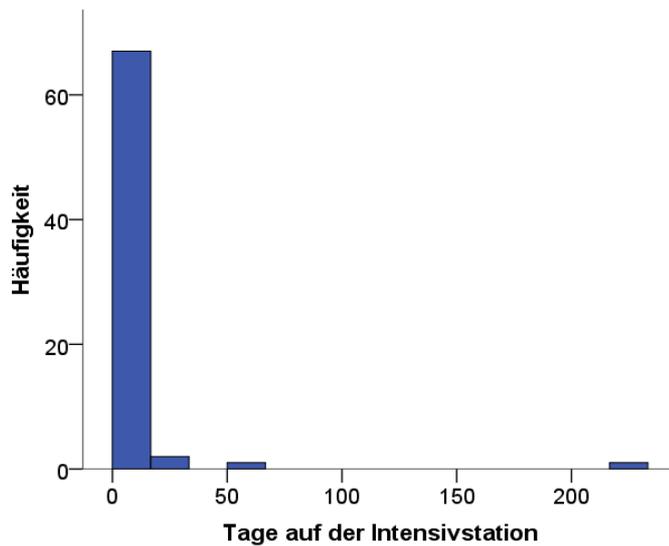


Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Tage auf der PICU

Anzahl der Tage auf PICU	Anzahl der Patienten
<5 Tage	55
<10 Tage	9
<50 Tage	4
>50Tage	2

Tabelle 3: Übersicht über Anzahl der Patienten und entsprechender Anzahl der Tage auf der PICU

4.1.4.6. Postoperative Medikation

Bei 54 Fällen wurde postoperativ eine analgetische Therapie verordnet. In 7 Fällen konnten keine Angaben zur analgetischen Therapie gemacht werden.

Zu den verordneten Medikamenten gehörten Paracetamol, Ibuprofen, Piritramid, Diclofenac und Metamizol. In Abbildung 29 ist die Dauer der Analgetika Therapie der 54 Fälle aufgeführt.

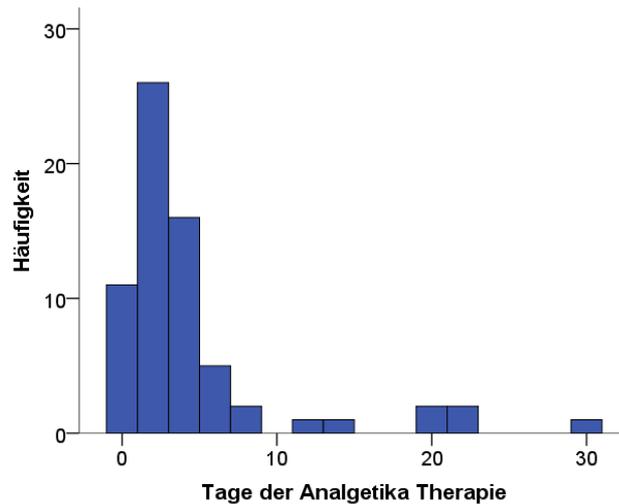


Abbildung 29: Häufigkeitsverteilung der Analgetischen Therapie

4.1.4.7. Postoperatives Outcome

In 64 Fällen kam es zu keinen Komplikationen postoperativ. In 10 Fällen kam es postoperativ zu Komplikationen. In drei Fällen kam es postoperativ zu einem Atemwegsinfekt, der durch eine gezielte Antibiose behandelt werden konnte. In 4 Fällen wurden die Patienten mit einem Beatmungsgerät zur nächtlichen Beatmung entlassen. Bei einer Patientin konnte eine MRSA-positive Keimbesiedlung festgestellt werden, die auch nicht durch eine antibiotische Therapie mit Reserveantibiotika austherapiert werden konnte. Die graphische Darstellung der Ergebnisse ist Abbildung 30 zu entnehmen.

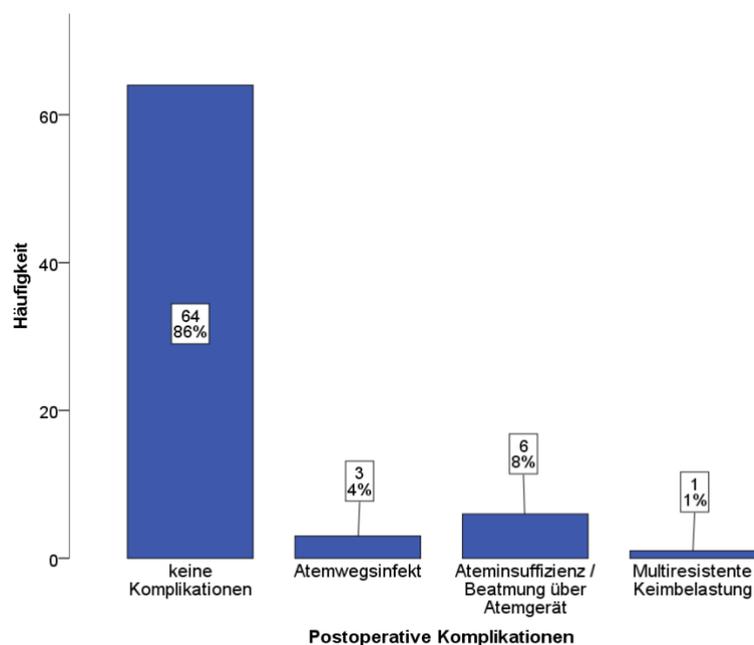


Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Komplikationen

Intraoperative Komplikationen wurden in Abbildung 31 in Korrelation mit den postoperativen Komplikationen gestellt. Zu den intraoperativen Komplikationen zählten das Auftreten einer Hypotension, intraoperativen Sauerstoffsättigungsabfall unter 80% und Atemwegsverlegungen im Bereich der Trachea, Larynx oder Pharynx. Bei intraoperativen Komplikationen konnten keine postoperativen Komplikationen vermehrt festgestellt werden.

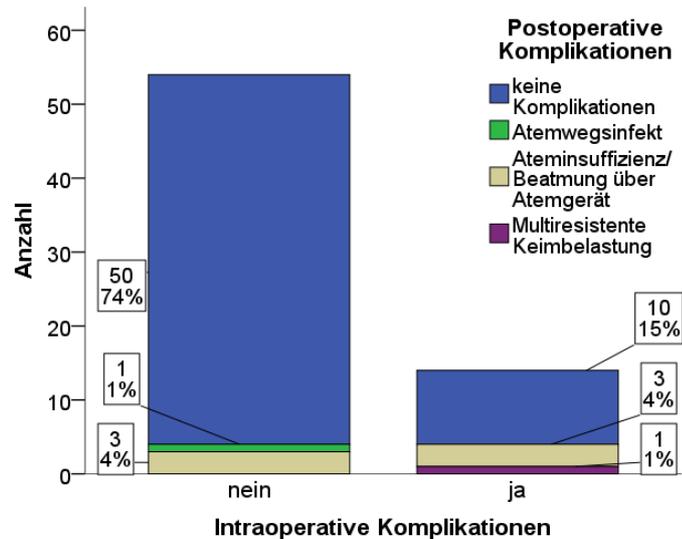


Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung der intraoperativen Komplikation mit Bezug auf die postoperativen Komplikationen

4.2 Explorativer Teil

Im explorativen Teil werden die Ergebnisse der vier Modelle aufgeführt, die zur Überprüfung der vier aufgestellten Hypothesen dienen. P-Werte mit einem Wert von < 0.05 wurden als signifikant gewertet.

4.2.1 Design Effekt-Prüfung auf ‚genestete‘ Daten

Zu Beginn der explorativen Datenanalyse wurde die Abhängigkeit der Daten untereinander getestet, da alle Verfahren von unabhängigen Beobachtungen ausgehen. Theoretisch sind die Daten aber untereinander abhängig, da sie teilweise vom gleichen Patienten stammen. Der Design Effekt wurde für die Variablen *komplizierte Intubation*, *postoperative Beatmung*, *Tage auf der Intensivstation* und *intraoperative Komplikationen* überprüft und zeigte eine verhältnismäßig kleine Varianz an.

Ein Design Effekt von 3 würde bedeuten, dass die vorliegende Varianz tatsächlich dreimal höher ausfällt als die zu erwartende Varianz. Ein Design Effekt von unter 2 wie bei den überprüften Variablen wird als verhältnismäßig klein angesehen. Dies ist hier der Fall und Tabelle 4 zu entnehmen.

Abhängige Variable in den Modellen 1-4	Design Effekt
Komplizierte Intubation	1,14
Postoperative Beatmung	1,14
Tage auf der Intensivstation	1,68
Intraoperative Komplikationen	1,48

Tabelle 4: Übersicht der Design Prüfung für die unabhängigen Variablen

4.2.2. Modell 1 – Komplizierte Intubation

Pearson Korrelation

Die Pearson Korrelation dient der Überprüfung eines Zusammenhangs der kontinuierlichen Variable *Alter* und der kategorialen Variable *Enzymersatztherapie* mit dem Auftreten einer komplizierten Intubation. Die Ergebnisse werden in Tabelle 5 dargestellt.

	1.Komplizierte Intubation	2. Alter	3.Enzymersatztherapie
1. Komplizierte Intubation	-		
2. Alter	0,08 (61)	-	
3. Enzymersatztherapie	0,40** (62)	0,09 (67)	-
r > 0 positive Korrelation r < 0 negative Korrelation †p < .10; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001			

Tabelle 5: Pearson Korrelation für die Variable Komplizierte Intubation

Patienten, die eine Enzymersatztherapie erhalten haben, hatten eine höhere Chance auf eine komplizierte Intubation, $r = 0,40$, $p = 0,01$.

Kendall's Tau Korrelation

Die Kendall's Tau Korrelation dient der Überprüfung eines Zusammenhangs der ordinal verteilten Variablen *HNO-Befund* und *MRT-Befund* mit dem Auftreten einer komplizierten Intubation. Die Ergebnisse werden in Tabelle 6 dargestellt.

	1.komplizierte Intubation	2. HNO Befund	3. MRT Befund
1.Komplizierte Intubation	-		
2. HNO Befund	0,13 (51)	-	
3. MRT Befund	-0,10 (28)	-0,08 (23)	-
r > 0 positive Korrelation r < 0 negative Korrelation tp < .10; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001			

Tabelle 6: Kendall's Tau Korrelation für die Variable Komplizierte Intubation

Es gibt keinen zuverlässigen Zusammenhang zwischen den Variablen komplizierte Intubation, HNO-Befund und MRT-Befund. Kendall's Test < 0,14, ps > 0,31.

Exakter Fisher's Test

Der exakte Fisher's Test dient der Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen der nominal verteilten Variable *MPS-Typ* und dem Auftreten einer komplizierten Intubation.

Mit einem $p = 0,004$ zeigt der exakte Fisher's Test eine signifikante Verteilung der Häufigkeit für das Auftreten einer komplizierten Intubation.

Um den Zusammenhang zwischen dem MPS-Typ und dem Auftreten einer komplizierten Intubation näher zu untersuchen, wurden post-hoc Tests durchgeführt. Diese basierten auf den angepassten standardisierten Residuen. P-Werte wurden nach der Bonferroni-Hochberg Prozedur für multiples Testen korrigiert. Die Ergebnisse werden in Abbildung 32 dargestellt.

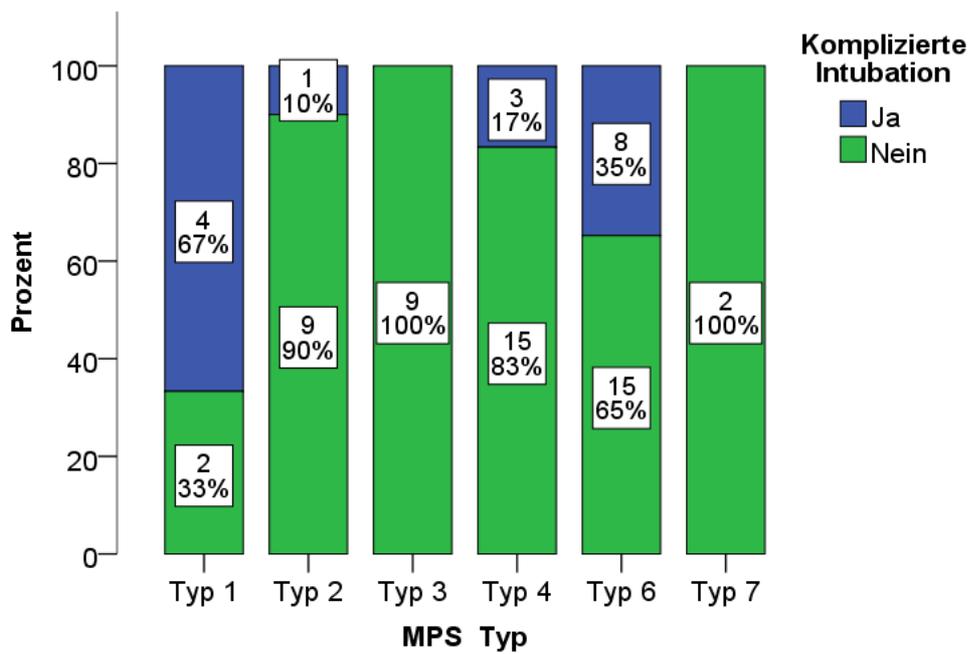


Abbildung 32: Fisher's Test für die Variable Komplizierte Intubation

Fälle mit MPS-Typ I scheinen marginal mehr komplizierte Intubationen gehabt zu haben als Fälle mit MPS-Typ II, III, IV und VI. (korrigiertes Residuum= 2,61, $p=0.054$).

4.2.3. Modell 2 – Postoperative Beatmung

Pearson Korrelation

Die Pearson Korrelation dient der Überprüfung eines Zusammenhanges der kontinuierlichen Variablen *Lungenfunktionsüberprüfung (FEV1 und FVC)*, der *Operationsdauer* und den kategorialen Variablen *komplizierte Intubation*, *Enzymersatztherapie* und *prä- und postoperativen Inhalativa* mit dem Auftreten einer postoperativen Beatmung. Die Ergebnisse werden in Tabelle 7 dargestellt.

	1. Postoperative Ventilation	2. Komplizierte Intubation	3. Enzymersatztherapie	4. FEV1	5. FVC	6. OP-Zeit (min)	7. Präoperative Inhalativa
1. Postoperative Ventilation	-						
2. Komplizierte Intubation	0,26* (67)	-					
3. Enzymersatztherapie	0,24* (68)	0,32** (66)	-				
4. FEV1	-0,42* (24)	-0,22 (24)	-0,26 (25)	-			
5. FVC	-0,43* (23)	-0,16 (23)	-0,44* (24)	0,67*** (23)	-		
6. OP-Zeit (min)	0,46*** (65)	0,25* (65)	-0,04 (65)	0,31 (24)	-0,01 (23)	-	
7. Präoperative Inhalativa	0,29* (68)	0,15 (66)	0,10 (72)	-0,60*** (25)	-0,44* (24)	-0,34 (65)	-
8. Postoperative Inhalativa	0,37** (68)	0,29* (66)	0,27* (72)	0,49* (23)	- (24)	0,14 (65)	0,40*** (72)

r > 0 positive Korrelation r < 0 negative Korrelation
 †p < .10; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

Tabelle 7: Pearson Korrelation für die Variable postoperative Ventilation

Fälle mit einer komplizierten Intubation hatten eine höhere Chance, eine postoperative Ventilation zu erhalten, $r = 0,26$, $p = 0.03$.

Fälle mit Erhalt einer Enzyersatztherapie hatten eine höhere Chance, eine postoperative Ventilation zu erhalten, $r = 0,24$, $p = 0,04$.

Fälle mit hohem FEV1 Werten hatten eine geringere Chance, eine postoperative Ventilation zu erhalten, $r = -0,42$, $p = 0,03$.

Fälle mit hohen FVC Werten hatten eine geringere Chance, eine postoperative Ventilation zu erhalten, $r = -0,43$, $p = 0,04$.

Fälle mit einer hohen OP-Zeit hatten eine größere Chance, eine postoperative Ventilation zu erhalten, $r = 0,46$, $p < 0,001$.

Fälle mit präoperativer Inhalativa hatten eine höhere Chance, eine postoperative Ventilation zu erhalten, $r = 0,29$, $p = 0,02$.

Kendall's Tau Korrealtion

Die Kendall's Tau Korrelation dient der Überprüfung eines Zusammenhangs der ordinal verteilten Variablen HNO-Befund und Echo-Befund mit dem Auftreten einer postoperativen Beatmung. Die Ergebnisse werden in Tabelle 8 dargestellt.

	1. Postoperative Ventilation	2. HNO Befund	3. EKG Befund
1. Postoperative Ventilation	-		
2. HNO-Befund	0,34** (55)	-	
3. Echo-Befund	0,27† (43)	0,16 (42)	-
$r > 0$ positive Korrelation; $r < 0$ negative Korrelation † $p < .10$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$			

Tabelle 8: Kendalls Tau Korrelation für die Variable postoperative Ventilation

Fälle mit einer schwereren HNO-Befund hatten eine größere Chance auf das Auftreten einer postoperativen Ventilation, Kendalls Tau = 0,34, $p = 0,01$.

Ein Trend zeigte an, dass Fälle mit einem schwerwiegenden ECHO-Befund eine marginal größere Chance auf das Auftreten einer postoperativen Ventilation hatten, Kendall's Tau = 0,27, $p = 0,07$.

Exakter Fisher's Test

Der exakte Fisher's Test dient der Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen dem nominal verteilten MPS Typ und dem Auftreten einer postoperativen Beatmung.

Die MPS-Typen unterscheiden sich in der Verteilung der Häufigkeit für eine postoperative Beatmung, $p = 0,01$ exakter Test nach Fischer.

Um den Zusammenhang zwischen dem MPS-Typ und dem Auftreten einer postoperativen Beatmung näher zu untersuchen, wurden post-hoc Tests durchgeführt. Diese basierten auf den angepassten standardisierten Residuen. P-Werte wurden nach der Bonferroni-Hochberg Prozedur für multiples Testen korrigiert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 33 dargestellt.

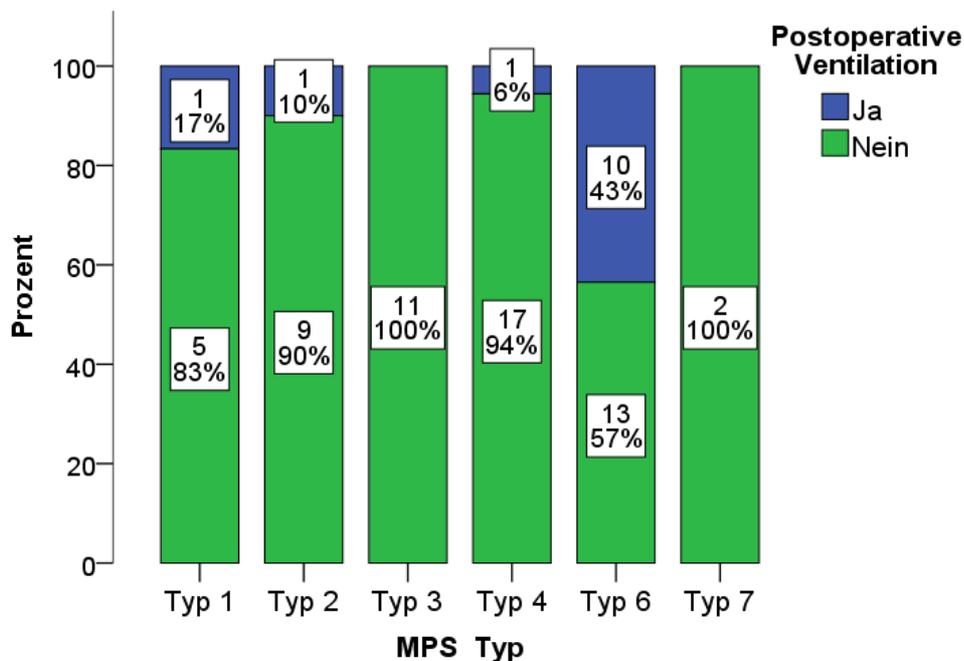


Abbildung 33: Fisher's Test für die Variable postoperative Ventilation

Fälle mit MPS-Typ VI hatten signifikant häufiger eine postoperative Ventilation als Patienten des MPS-Typ I, II, III und IV, korrigiertes Residuum = 2,61, $p = 0,001$

4.2.4. Modell 3 – Tage auf Intensivstation

Die Annahmeprüfung des generalisierten linearen Modells (GLM) zeigte beim Residualplot keine konstante Varianz an. Diese nahm mit größeren Werten zu.

Auf Grund dessen wurde auf die alternative Methode der gewichteten kleinsten Quadrate zurückgegriffen. Um die Gewichte zu ermitteln, wurde ein GLM angepasst mit den absoluten Residuen als abhängige Variable und den Prädiktoren als unabhängigen Variablen. Die vorhergesagten Werte wurden als geschätzter Wert für die jeweilige Varianz herangezogen. Fälle, die durch das ursprüngliche Modell gut vorhergesagt wurden und eine niedrige Fehlervarianz hatten, flossen stärker in das Modell ein. Die Ergebnisse werden in Tabelle 9 dargestellt.

Regression mit gewichteten kleinsten Quadraten

	F	df	p	Partielles η^2
Konstanter Term	6,88	1	0,01	0,13
Alter	2,69	1	0,11	0,05
OP-Dauer	0,89	1	0,35	0,02
MPS-Typ	2,14	4	0,09	0,15
Enzymersatztherapie	7,74	1	0,01	0,14
Typ * Enzymtherapie	6,46	2	0,00	0,22
Fehler		47		

Tabelle 9: Regressionsmodell für die Variable Tage auf Intensivstation

Fälle mit Enzymtherapie hatten einen längeren Aufenthalt auf Intensivstation, $F(4, 47) = 7,74$, $p = 0,01$, Kontrast = 0,46, partielles $\eta^2 = 0,14$.

Ein Trend zeigte an, dass der MPS-Typ einen marginalen Einfluss auf die Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation hatte, $F(1, 47) = 2,14$, $p = 0,09$, partielles $\eta^2 = 0,15$.

Diese Haupteffekte wurden moderiert durch einen Interaktionseffekt: MPS-Typ und Enzymtherapie bildeten einen signifikanten Interaktionseffekt, $F(2, 47) = 6,46$, $p = 0,003$, partielles $\eta^2 = 0,22$. Die separaten Haupteffekte können nicht eindeutig interpretiert werden, da sie durch die andere Variable moderiert werden.

Um den Interaktionseffekt näher zu untersuchen, wurden für jeden MPS-Typ separate Kontraste zwischen den beiden Level von Enzymtherapie (ja/nein) berechnet.

Typ VI war für Fälle mit Enzymtherapie mit einem längeren Aufenthalt auf Intensivstation verbunden als für Fälle ohne Enzymtherapie, $F(1, 47) = 18,38$, $p < 0,001$.

Der Einfluss anderer MPS-Typen wurde nicht signifikant von Enzymtherapie beeinflusst, $F_s < 0,48$, $p_s > 0,49$. Die Abbildung 34 veranschaulicht die Ergebnisse graphisch.

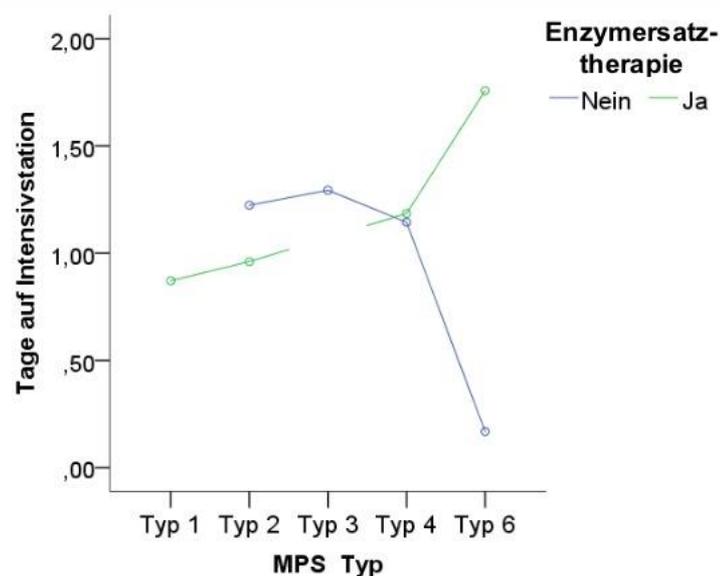


Abbildung 34: Partielles Regressionsdiagramm für Tage auf Intensivstation im Durchschnitt und MPS-Typ mit separaten Regressionslinien für Enzyersatztherapie. Das Regressionsdiagramm ist kontrolliert für den Einfluss von Alter und OP-Dauer

4.2.5. Modell 4 – intraoperative Komplikationen

Pearson Korrelation

Die Pearson Korrelation dient der Überprüfung eines Zusammenhanges der kontinuierlichen Variablen *Lungenfunktionsüberprüfung (FEV1, FVC)* und *Alter* sowie der kategorialen Variablen *präoperative Inhalativa* und *Enzymersatztherapie* mit dem Auftreten einer intraoperativen Komplikation. Die Ergebnisse werden in Tabelle 10 dargestellt.

	1. Intraoperative Komplikationen	2. Enzymersatztherapie	3. Alter	4. FEV1	5. FVC
1. Intraoperative Komplikationen	-				
2. Enzymersatztherapie	0,33** (66)	-			
3. Alter	0,07 (65)	0,07 (71)	-		
4. FEV1	-0,25 (24)	-0,26 (25)	0,15 (24)	-	
5. FVC	-0,04 (23)	-0,44* (24)	- 0,18 (23)	0,67*** (23)	-
6. Präoperative Inhalativa	-0,05 (66)	0,10 (72)	0,18 (71)	- 0,60*** (25)	- 0,44* (24)
r > 0 positive Korrelation; r < 0 negative Korrelation †p < .10; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001					

Tabelle 10: Pearson Korrelation für die Variable intraoperative Komplikationen

Fälle mit Erhalt einer Enzymtherapie hatten eine höhere Chance auf intraoperative Komplikationen, $r = 0,33$, $p = 0,01$.

Kendall's Tau Korrelation

Die Kendall's Tau Korrelation dient der Überprüfung eines Zusammenhangs der ordinal verteilten Variablen *HNO-Befund* und *ECHO-Befund* mit dem Auftreten einer intraoperativen Komplikation. Die Ergebnisse werden in Tabelle 11 dargestellt.

	1	2
1. Intraoperative Komplikationen _a	-	
2. HNO Symptome	0,09 (53)	-
3. ECHO Befund	0,38** (43)	0,16 (41)

Tabelle 11: Kendall's Tau Korrelation für die Variable intraoperative Komplikationen

Fälle mit einem schwerwiegenderen ECHO-Befund hatten eine größere Chance auf das Auftreten von Komplikationen, Kendalls Tau = 0,38, $p = 0,01$.

Exakter Fisher's Test

Der exakte Fisher's Test dient der Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen dem nominal verteilten MPS-Typ und dem Auftreten einer intraoperativen Komplikation.

Die MPS-Typen unterscheiden sich in der Verteilung der Häufigkeit für eine postoperative Beatmung, $p = 0,01$ exakter Test nach Fisher.

Um den Zusammenhang zwischen dem MPS-Typ und dem Auftreten einer intraoperativen Komplikation näher zu untersuchen, wurden post-hoc Tests durchgeführt. Diese basierten auf den angepassten standardisierten Residuen. P-Werte wurden nach der Bonferroni-Hochberg Prozedur für multiples Testen korrigiert. Die Abbildung 35 dient der graphischen Darstellung der Ergebnisse.

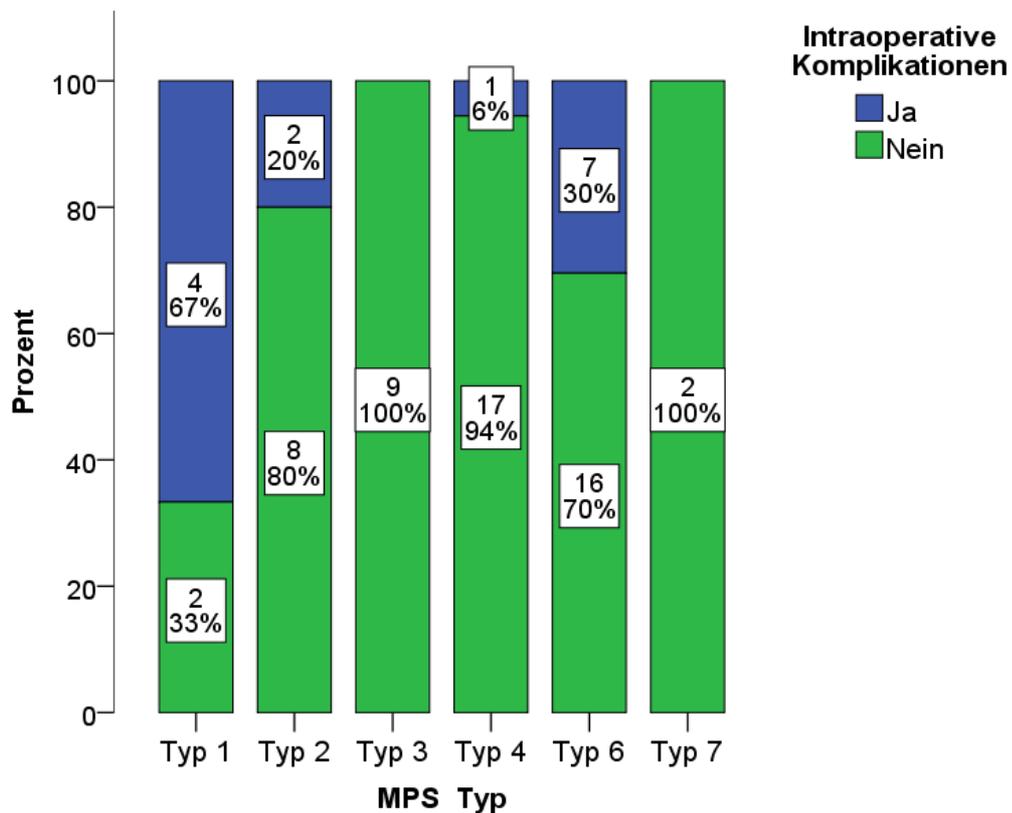


Abbildung 35: Fisher's Test für die Variable intraoperative Komplikationen

Ein Trend zeigte an, dass Fälle mit Typ I noch signifikant mehr intraoperative Komplikationen hatten (korrigiertes Residuum = 2,92, $p = .052$).

5. Diskussion

5.1 Einleitung

Der progressive Verlauf der Mukopolysaccharidosen mit der Anreicherung von GAG in multiplen Geweben der Patienten macht einen interdisziplinären Ansatz in der Behandlung der betroffenen Patienten notwendig. Häufig wird in der Literatur der Zusammenhang der Erkrankung mit einer hohen Morbidität und einer frühen Sterblichkeit beschrieben (Muenzer, 2011, Yeung et al., 2009). Durch die Notwendigkeit häufiger operativer Eingriffe zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten nimmt das Anästhesiemanagement bei diesen Patienten einen hohen Stellenwert im therapeutischen Vorgehen ein. Häufig treten vermehrt bei MPS-Patienten Komplikationen bei operativen Eingriffen auf. Diese können z.B. im Zusammenhang mit der Intubation oder Extubation, notfallmäßigen Tracheotomien und einem komplizierten postoperativen Verlauf auftreten.

Die Anästhesie sollte durch einen erfahrenen Anästhesisten durchgeführt werden. Empfohlen wird ebenfalls die intraoperative Anwesenheit eines HNO Arztes zur Unterstützung des Anästhesisten bei der Anwendung alternativer Intubationstechniken (Giugliani et al., 2007, Walker et al., 2013, Scaravilli et al., 2018). Ein HNO Arzt kann im Notfall bei einer *can't intubate, can't ventilate* Situation eine Tracheotomie als lebensrettende Maßnahme durchführen.

Walker et al. beschreiben nicht nur das erhöhte Anästhesierisiko bei MPS Patienten, sondern heben den Stellenwert einer präoperativen Evaluation hervor. Durch präoperative Diagnostik von respiratorischen und kardiologischen Komplikationen sowie anatomischen Anomalitäten können intra- und postoperative Komplikationen beeinflusst werden (Walker et al., 2013).

Die Fragestellung, inwieweit eine präoperative Risikoeinschätzung und Evaluation der Patienten valider Prädiktoren für den Anästhesieverlauf und das postoperative Outcome sein könnten, war ein bedeutender Aspekt bei der Entstehung dieser Promotionsarbeit. Insbesondere sollte das perioperative Atemwegsmanagement im Fokus dieser Promotionsarbeit stehen. Die 74 Fälle, die im Rahmen des Beobachtungszeitraumes dieser Arbeit eingeschlossen wurden, dienten zur

Erkenntnisgewinnung von potentiellen Risikofaktoren und zur Verbesserung der präoperativen Evaluation der Patienten mit der Diagnose MPS.

Im folgenden Teil wird eine ausführliche Diskussion der Ergebnisse der retrospektiven Evaluation der erhobenen Daten aufgeführt. Dieser gliedert sich in zwei Teile, anlehnend an die Struktur der Ergebnispräsentation im vorhergegangenen Teil der Arbeit.

Somit erfolgt die Diskussion in einem präoperativen Abschnitt und einem perioperativen Abschnitt, die die Auswirkungen auf das postoperative Outcome beschreiben.

Im Anhang 1 befindet sich eine Übersicht zur empfohlenen Diagnostik bei MPS-Patienten vor operativen Eingriffen.

5.2 Präoperative Diagnostik

Die präoperative Diagnostik dient der Einschätzung der Schwere der MPS sowie der Kontrolle des Verlaufs der Erkrankung. Durch eine umfassende Diagnostik kann das Operationsrisiko minimiert werden und intra- sowie postoperative Komplikationen nach operativen Eingriffen können vermieden werden (Walker et al., 2013).

5.2.1 Anamnese und Körperliche Untersuchung

Im Rahmen der stationären Aufnahme sollten Patienten mit MPS eine ausführliche Diagnostik erhalten. Diese sollte sich aus Anamnese und körperlicher Untersuchung zusammensetzen. Hierbei sollte eine Inspektion der Mundhöhle und des Rachens erfolgen. Diese kann ggf. durch eine Vorstellung bei einem Facharzt der HNO durchgeführt werden besonders bei V.a. auf eine ausgeprägte Hypertrophie der lymphatischen Gewebe oder zur Mitbeurteilung bei besonders engem Pharynx. Des Weiteren sollten eine Auskultation der Lunge und des Herzens vorgenommen werden. Ein Routinelabor und eine Blutgasanalyse sollten ebenfalls erhoben werden. Da die MPS eine progressive Erkrankung ist, sollte eine ausführliche körperliche Untersuchung bei jedem operativen Eingriff wiederholt werden. Um den nicht immer eindeutigen Verlauf der Schwere der Erkrankung einschätzen zu können, sollten zur Routinediagnostik weitere Untersuchungen vorgenommen werden. Zu diesen zählen CT oder MRT des kraniozervikalen Übergangs, eine Echokardiographie und die Atemwegsdiagnostik mittels bildgebender oder nicht-invasiver Methoden.

5.2.2. HNO Befund

Patienten mit MPS zeigen häufig früh Symptome im Bereich der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Respiratorische Insuffizienzen und Veränderungen an Ohr, Nase und in der Mundhöhle sind häufige erste Ausprägungen und Anzeichen der GAG Ablagerungen in den Weichgeweben (Berger et al., 2013). Eine Untersuchung durch einen Facharzt der HNO hat somit nicht nur vor operativen Eingriffen einen hohen Stellenwert, sondern dient oft auch zur Erkennung und Diagnostik einer bis dahin nicht bekannten Grunderkrankung einer MPS (Yeung et al., 2009).

Bei der Häufigkeitsverteilung der Fachrichtungen des Operationseingriffes war die HNO mit 37 Fällen am häufigsten Indikationssteller des geplanten Eingriffes. Dieses

ist dadurch zu erklären, dass Symptome im Bereich der HNO bei Patienten mit MPS sehr häufig zu finden sind und einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten nehmen (Muenzer, 2004, Simmons et al., 2005).

Im Patientenkollektiv erhielten 66 Fälle eine Voruntersuchung durch einen Facharzt der HNO. Dabei wurden in 28 (42%) Fällen schwere otolaryngologische Symptomausprägungen diagnostiziert. Im explorativen Teil gab es signifikante Hinweise darauf, dass Fälle mit einem HNO-Befund Schweregrad 3 (siehe Ergebnisteil *HNO-Befund*) eine höhere Chance für das Auftreten einer postoperativen Ventilation zeigten.

Dieser Zusammenhang wurde ebenfalls durch Walker et al. beschrieben. Eine postoperative Anschwellung der oberen Atemwege, besonders bei Patienten mit MPS IV und VI, kann zu einer postoperativen Ventilation oder zu einer Tracheotomie führen (Walker et al., 2013). Yeung et al. fanden, dass es bei 70% der Patienten zu einer erheblichen Obstruktion der oberen Atemwege kam. Bei drei Patienten mit Obstruktion der oberen Atemwege musste postoperativ eine Tracheotomie durchgeführt werden.

Der Zusammenhang einer otolaryngologisch bedingten Einengung der Atemwege scheint signifikant das Auftreten einer postoperativen Beatmung zu beeinflussen. Eine präoperative Untersuchung durch einen Facharzt der HNO mit Erfahrung mit dem Krankheitsbild der MPS ist somit von besonderer Empfehlung. Diese sollte eine Inspektion der Mundhöhle zur Diagnostik einer Makroglossie, Adenoidhyperplasie und Tonsillenhyperplasie beinhalten. Anatomische Anomalitäten, wie z.B. ein Kurzhals, die unter anderem zum Auftreten des Schlaf-Apnoe Syndroms führen können, sollten betrachtet werden. Ebenfalls sollte eine Klassifikation nach Mallampati vorgenommen werden, die intraoperativ durch einen Anästhesiologen bestätigt werden sollte.

5.2.3. Atemwegsklassifikationen

Zur Prädiktion schwieriger Atemwege werden die Klassifikationen nach Mallampati und/oder nach Cormack und Lehane vorgenommen. Eine genauere Beschreibung der Klassifikationen ist im Material und Methoden Teil unter 4.2 Datenerhebung S.29 mit der Abb. 3 und den Abb. 18 und 19 zu finden.

Die Einteilung dient dem Informationsaustausch zwischen dem behandelnden Arzt der Prävisite und dem Arzt der Narkosedurchführung. Der Mallampati bzw. der Cormack und Lehane Grad sind bei einer Klassifikation von > II mit einer erschweren Intubation assoziiert.

In einigen wenigen Case Reports wird eine Einteilung der Atemwege beschrieben. Suzuki et al. stellten einen 33-jährigen männlichen Patienten mit einem Mallampati IV und Cormack III vor. Es zeigten sich intraoperativ schwierige Atemwegsverhältnisse mit einer Atemwegsobstruktion (Suzuki et al., 2018). Dagegen zeigten Gupta et al. bei einem 3-jährigen Jungen und einem 4-jährigen Mädchen, beide mit Cormack IV, einen komplikationslosen Operationsverlauf. Die Intubation gelang hingegen in beiden Fällen erst beim zweiten Versuch (Gupta et al., 2012). Ergänzend zeigten Gurumurthy et al., dass bei einem 18-jährigen Patienten mit Mallampati IV die endotracheale Intubation nicht möglich war. Der Patient konnte nur über eine erschwerte Maskenbeatmung und letztlich über eine LAMA beatmet werden während einer Hernienoperation (Gurumurthy et al., 2014).

Zusammengetragen spiegeln die Ergebnisse der Case Reports den Zusammenhang einer erschweren Intubation und Extubation mit einer Atemwegsklassifikation von >II wider. Eine Untersuchung größerer Studienteilnehmerzahlen mit der Grunderkrankung einer MPS in Bezug auf diese Korrelation fehlt in der Literatur.

Im Patientenkollektiv wurde in 60 Fällen eine Klassifikation nach Mallampati und in 29 Fällen eine Klassifikation nach Cormack und Lehane vorgenommen. Interessant war hierbei die Beobachtung, dass eine Mallampati Klassifikation von > II, die in der Literatur mit einem erwartet schwierigen Atemwegweg beschrieben wird, häufiger bei MPS VI auftrat.

In 23 Fällen wurde sowohl eine Klassifikation nach Mallampati als auch eine nach Cormack und Lehane erhoben.

In 2 Fällen mit Mallampati II wurde aber ein Cormack III diagnostiziert mit einem erhöhten Intubationsrisiko. Ebenso wurde in 4 Fällen mit einem Cormack I ein Mallampati III bzw. IV erhoben mit einem erhöhten Intubationsrisiko. Zu beachten ist auch, dass in 6 Fällen ein Cormack 2 erhoben wurde mit einem Mallampati III bzw. IV. Hierbei wird deutlich, dass ein Mallampati < II oder ein Cormack < II einen

erschwertem Atemweg nicht sicher ausschließen können, da der Weg von der Mundhöhle bis zu den Bronchien mehrere Engstellen durch GAG Ablagerungen aufweisen kann.

Ein weiterer Aspekt, der bei der Beurteilung der Atemwegsklassifikation eine Rolle spielt, ist die Einteilung, da es sich hier um eine untersucherabhängige Untersuchung handelt. So zeigte sich im Patientenkollektiv, dass es bei Patienten mit mehreren operativen Eingriffen zu unterschiedlichen Mallampati Einteilungen beim gleichen Patienten kam. Als Erklärung könnte möglicherweise der progressive Verlauf der MPS herangezogen werden. In 10 Fällen kann diese Erklärung nicht angewendet werden, da nur wenige Wochen zwischen den operativen Eingriffen lagen. Möglich scheint hier eher, dass unterschiedliche Ärzte eine unterschiedliche Einteilung des Patienten vornahmen und die mögliche Aussagekraft des Mallampati über die Atemwege somit in Frage stellten.

Eine präoperative Gradeinteilung nach Mallampati oder nach Cormack ist unabhängig vom MPS Typ erforderlich. Bei einem Mallampati oder Cormack > II können alternative Intubationstechniken zur Anwendung kommen, wie eine fiberoptische Intubation oder die Verwendung eines Videolaryngoskopes zur Intubation (Intensivmedizin, 2014). In Bezug auf die Extubation kann die Atemwegsklassifikation Hinweise auf erschwerte Extubationsbedingungen geben und nötige Maßnahmen sollten präoperativ vorgenommen werden (Intensivmedizin, 2014). Dieses kann durch die perioperative Unterstützung eines Facharztes der HNO sowie den Einsatz eines mit dem Krankheitsbild vertrauten Anästhesisten sein.

Die Einteilung der Atemwege nach Mallampati oder Cormack und Lehane wird durch die Anästhesisten der Universitätsmedizin Mainz bereits seit 2010 mit Erfolg durchgeführt. Eine Empfehlung, diese in die präoperative Diagnostik mit aufzunehmen, bleibt bestehen.

5.2.4. Kardiologischer Befund

Kardiologische Manifestationen der GAG-Ablagerungen zeigen sich bei allen Subtypen der MPS. Für den MPS Typ I, II und VI präsentieren diese sich häufig früh

im Verlauf der Erkrankung durch Herzklappenverdickungen und Stenosen, kardialen Dysfunktionen, Hypertrophien sowie Weiterleitungsstörungen am Herzen.

In 52 (70%) Fällen konnte im Patientenkollektiv eine Veränderung am Herzen bedingt durch die Grunderkrankung der MPS festgestellt werden. Diese Zahl wurde durch Chen et al., Leal et al. und Wippermann et al. auf 60-100% geschätzt (Chen et al., 2005, Leal et al., 2010, Wippermann et al., 1995). Hierbei ist zu beachten, dass viele Patienten durch ihr Schonverhalten keine Symptome oder Anzeichen einer Herzbeteiligung aufweisen. Daher betonen Braunlin et al. die Notwendigkeit einer kardiologischen Untersuchung nach der Diagnosestellung einer MPS, um eine frühe Diagnostik kardiologischer Veränderungen zu erfassen (Braunlin et al., 2011).

Im Rahmen der Promotionsarbeit konnte im explorativen Teil ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem pathologischen kardiologischen Befund und dem Auftreten von intraoperativen Komplikationen gefunden werden. Walker et al. beschreiben das Auftreten von intraoperativen Komplikationen bedingt durch Stenosen an den Koronargefäßen und Stenosen an Aorten- und Mitralklappen (Walker et al., 2013). Schwere Stenosen der Herzkranzgefäße und der Herzklappen gehen bei Patienten mit MPS mit einem erhöhten Risiko bei operativen Eingriffen einher (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice et al., 2009).

Insgesamt 61% der untersuchten Patienten wiesen eine kardiologische Beteiligung der MPS in Echo auf. Aufgrund dieser gesammelten Erkenntnisse ist es empfehlenswert, eine präoperative kardiologische Diagnostik durch ein Elektro- und Echokardiogramm besonders bei Patienten mit MPS Typ I, II, IV und VI durchzuführen. Bei Patienten mit Anzeichen einer Angina pectoris oder einem Echokardiogramm mit auf eine Myokardischämie hinweisendem Befund ist eine Koronarangiographie empfehlenswert. Eine farbkodierte-Doppler Sonographie zur Diagnostik pathologischer Veränderungen an den Herzklappen sollte ebenfalls Teil der Basisdiagnostik bei MPS Patienten sein.

Walker et al. empfehlen eine kardiologische Diagnostik ebenfalls zur Überprüfung der Kreislaufstabilität und der Pumpleistung des Herzens des Patienten, um perioperative medikamentöse Therapiemaßnahmen frühzeitig treffen zu können. Ebenfalls betonen die Autoren, hierdurch eine Einschätzung des Umfangs des postoperativen Managements des Patienten zu bekommen. In MPS-Typen mit schwerer kardialer Beteiligung ist eine Abwägung zwischen Notwendigkeit des

operativen Eingriffs und des hohen Narkoserisikos aufgrund einer eingeschränkten Herzleistung bei MPS immer zu treffen (Walker et al., 2013).

Eine ergänzende Diskussion dieses signifikanten Ergebnisses wird im zweiten Teil der Diskussion unter dem Aspekt der *intraoperativen Komplikationen* beschrieben.

5.2.5. Bildgebung kraniozervikaler Übergang

Eine Kompression des Rückenmarks im Bereich des kraniozervikalen Übergangs und der thorakolumbalen Region durch GAG Ablagerungen kommt besonders bei Patienten mit MPS I, II IV und VI vor (Walker et al., 2013). Bei Patienten mit bekannter Instabilität des kraniozervikalen Übergangs kann es bei einer Extension der Halswirbelsäule während der Intubation zu einer Subluxation der atlanto-axialen Region kommen. Diese kann zu einer Rückenmarkskompression mit Parese führen (Valayannopoulos et al., 2010). Zusätzlich kommt es bei Patienten mit MPS IV und VI zu einer atlanto-axialen Instabilität durch eine Hypoplasie des Dens axis durch die MPS (Walker et al., 2003). Der Befund einer thorakolumbalen Kyphose und einer kraniozervikalen Stenose sollten als ein Risiko für das Auftreten von perioperativen Rückenmarkskomplikationen angesehen werden (Pauchard et al., 2014).

Empfohlen wird die präoperative Untersuchung durch ein MRT in Neutralposition sowie eine Aufnahme in Flexions- und Extensionsstellung. Zusätzlich sollte eine Messung von Somato-sensiblen-evozierten Potentialen (SEP) zur Erkennung einer Kompression der Hinterstrangbahnen erfolgen.

Im Patientenkollektiv erhielten 33 Fälle präoperativ ein MRT und 25 Fälle ein SEP. In nur 6,8% (5) Fällen zeigte sich ein orthograde Befund des MRT Befunds und in 37,9% zeigte sich eine Enge des kraniozervikalen Übergangs. Es konnten im explorativen Teil keine Zusammenhänge gefunden werden zwischen einer Enge im kraniozervikalen Übergang und dem Auftreten einer komplizierten Intubation. Dieses kann jedoch auf der Tatsache beruhen, dass die Nackenüberstreckung bei einem Patienten mit bekannter Stenose am kraniozervikalen Übergang intraoperativ vermieden wurde, um die Integrität des Rückenmarks nicht zu verletzen. Somit gewinnt die präoperative bildgebende Untersuchung der anatomischen Regionen des kraniozervikalen Übergangs an Bedeutung. Das Risiko durch die häufig angewendete Sedierung von MPS Patienten bei einer MRT Aufnahme scheint dem Nutzen einer präoperativen Übersichtsaufnahme durch eine MRT zu unterliegen.

Hiermit könnte das erhöhte Intubationsrisiko bei einer Instabilität des kraniozervikalen Übergangs häufig erheblich minimiert werden.

5.2.6. Respiratorische Diagnostik

Die respiratorische Diagnostik setzt sich zusammen aus der Bronchoskopie, der Lungenfunktionsuntersuchung und einer Bildgebung der Atemwege.

5.2.6.1 Bronchoskopie

Viele Patienten mit MPS weisen anatomische Veränderungen der Atemwege auf, die zusammen mit ausgeprägten respiratorischen Manifestationen zu einem Großteil der perioperativen Komplikationen führen können.

Präoperative obstruktive Symptome sind ein guter Indikator für das Auftreten einer erschwerten Intubation und postextubativen respiratorischen Komplikationen (Belani et al., 1993). Walker et al. empfehlen die präoperative Evaluation, bei Kooperationsbereitschaft von Seiten des Patienten, durch eine invasive Untersuchung mit einem flexiblen Endoskop in Lokalanästhesie und Sedierung. Eine nicht-invasive Methode stellt hier die Anfertigung eines CTs zur Darstellung anatomischer Veränderungen im respiratorischen Bereich dar (Walker et al., 2013).

Im Beobachtungszeitraum dieser Arbeit wurde in 7 Fällen eine Bronchoskopie durchgeführt. Auffallend ist hier, dass 5 Fälle eine Stenose im Bereich der oberen Atemwege aufwiesen und es bei allen 5 Fällen zu einer postoperativen Beatmung kam. In nur einem der fünf Fälle wurde zusätzlich eine schwierige Intubation beschrieben. Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass bei Patienten mit schwerem Verlauf der Erkrankung und bei Symptomen, die hinweisend auf eine Atemwegobstruktion sind, wie ein Obstruktives Schlafapnoesyndrom oder Atemgeräusche, eine Bronchoskopie veranlasst wurde. Die Korrelation mit der Häufigkeit des Auftretens einer postoperativen Beatmung kann vermutlich hierdurch erklärt werden. Die Durchführung einer Bronchoskopie sollte im Rahmen der Prädiagnostik nur für schwere Verlaufsformen mit einer rechtfertigenden Indikation empfohlen werden.

5.2.6.2. Bildgebung

Eine präoperative Bildgebung durch eine CT-Untersuchung oder eine Röntgen-Thorax Aufnahme kann als Alternative zur Bronchoskopie angewendet werden. Semenza et al. empfehlen eine nicht-invasive präoperative Diagnostik der Atemwegsverhältnisse bei MPS Patienten (Semenza and Pyeritz, 1988). Der Vorteil der bildgebenden Verfahren gegenüber einer invasiven Untersuchung besteht darin, dass hier ein Verzicht auf die Applikation eines Sedativums vorgenommen werden kann. Hierbei kommt es zu keinen Irritationen und Komplikationen durch die Bronchoskopie in Trachea, Larynx und Pharynx. Zusätzlich ist die Anfertigung eines CTs oder einer Röntgen-Thorax-Aufnahme bezüglich des zeitlichen Aufwands einer Bronchoskopie überlegen.

Im Patientenkollektiv wurde bei einem Patienten ein präoperatives CT angefertigt. Ein CT ermöglicht eine dreidimensionale Rekonstruktion der anatomischen Gegebenheiten der Atemwege.

Die Indikation für die CT-Aufnahme bei diesem Patienten wurde aufgrund eines unklaren Befundes bei einer Bronchoskopie in der Trachea links gestellt. Das CT ermöglichte somit die genaue Planung des folgenden operativen Eingriffs. Zusätzlich wurde über das CT die Lage des platzierten Tracheostomas überprüft und dessen Beziehung zum Befund in der linken Trachea erudiert.

In 6 Fällen erhielten Patienten eine präoperative Röntgen-Thorax Aufnahme. Die Kinderklinik der Universitätsmedizin Mainz ist der Auffassung, dass eine Röntgenübersichtsaufnahme als ausreichende Diagnostik bei der Erkennung von subglottischen Stenosen dient. Eine Röntgen-Thorax Aufnahme ist außerdem ausreichend, um zusätzlich durch Ausmessung der Trachea eine präoperative Einschätzung zu geben über die benötigte Tubusgröße für den operativen Eingriff.

Somit stellt die Bildgebung der Atemwege durch eine Röntgen-Thorax Aufnahme in der Prädiagnostik der Atemwege eine ausreichende Möglichkeit dar, anatomische Veränderungen zu erkennen. Bedacht werden muss hierbei, dass durch eine Röntgenaufnahme und noch mehr durch ein CT der Patient eine nennenswerte Strahlendosis erhält und somit das Risiko strahlenbedingter Folgeerkrankungen mit sich trägt. Eine individuelle Abwägung bei jedem Patienten zwischen Vorteilen und Nachteilen der unterschiedlichen Atemwegsdiagnostik ist von zentraler Bedeutung für das behandelnde Ärzteteam, bevor eine rechtfertigende Indikation für eines der bildgebenden Verfahren gestellt werden kann.

5.2.6.3 Lungenfunktionsüberprüfung

Respiratorische Dysfunktionen können durch eine krankheitsbedingte Inaktivität der Patienten oftmals unentdeckt bleiben (Walker et al., 2013). Durch eine Spirometrie können Hinweise auf eine Lungenfunktionsstörung gewonnen werden (Lin et al., 2014). Walker et al. betonen, die Ergebnisse solcher Befunde mit Vorsicht zu interpretieren, da es keine Referenzwerte für Patienten mit MPS gibt und es durch mangelnde Kooperation besonders bei Kindern zu falschen Werten kommen kann (Walker et al., 2013). Trotz dieser Erkenntnis kann eine Spirometrie als präoperative Untersuchung empfohlen werden, da es den Verlauf der progressiven Atemwegsbeeinträchtigung und den Erfolg einer Enzyersatztherapie widerspiegeln kann (Berger et al., 2013). In Bezug auf die Anästhesie ist die Spirometrie zur Erkennung von respiratorischen Komplikationen hinweisend.

In 27 Fällen wurde ein Lungenfunktionstest im Patientenkollektiv präoperativ durchgeführt. In der Korrelationsanalyse des explorativen Teils konnten signifikante Zusammenhänge gefunden werden für Fälle mit hohen ($> 75\%$) FEV1 und FVC Werten. Diese zeigten ein signifikant weniger häufiges Auftreten einer postoperativen Beatmung, wenn die Patienten eine normale Lungenfunktion zeigten.

Ein erniedrigter FEV1 Wert ($< 75\%$) spiegelt eine obstruktive Lungenfunktion wider, während ein erniedrigter VC ($< 75\%$) eine restriktive Lungenfunktion vermuten lässt (Berger et al., 2013). In der Literatur stellen eine restriktive und obstruktive Lungenfunktion ein erhöhtes Risiko für eine Anästhesie dar und werden mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht (Lin et al., 2014, Muhlebach et al., 2013). Unsere Ergebnisse stehen somit im Einklang mit den Erkenntnissen der Literatur. Bei Patienten mit einem reduzierten FEV1 und FVC sollte eine Narkose mit Vorsicht nur unter Abwägung der Risiken in Betracht gezogen werden.

Alternativ sollte die Entwicklung von weiteren nicht-invasiven Lungenfunktionstests beobachtet werden. Kubaski et al. zeigten, dass eine Lungenfunktionsüberprüfung mit Impuls-Oscillometrie System, Pneumotachographie und Plethysmographie eine höhere Compliance mit 100% aufwies, während die Spirometrie nur eine Compliance von 77,3% zeigte. Die nicht-invasiven Lungenfunktionstests stellen

diesbezüglich möglicherweise einen neuen diagnostischen Ansatz in der Untersuchung der Lungenfunktion bei MPS Patienten dar (Kubaski et al., 2015).

5.2.7. Dauermedikation

Viele Patienten mit der Diagnose der MPS erhalten zur Verbesserung ihrer Lebensqualität und zur Symptomlinderung Medikamente. Zu diesen zählen häufig kardiale, anti-krampflösende, anti-depressive und inhalative Medikamente sowie eine Enzyersatztherapie. Im Patientenkollektiv erhielten 25 Fälle eine Dauermedikation. Im explorativen Anteil der Ergebnisse konnten ebenfalls signifikante Hinweise darauf gesammelt werden, dass Fälle, denen eine präoperative inhalative Therapie verordnet wurde, häufiger postoperativ beatmet wurden. In der Literatur konnten hierzu keine Studien bei MPS Patienten gefunden werden. Dieser Zusammenhang lässt sich möglicherweise darauf zurückführen, dass Fälle mit einer inhalativen Dauermedikation häufig auch eine obstruktive Lungenerkrankung einhergeht.

5.2.7.1 Enzyersatztherapie

Die Enzyersatztherapie ist für Patienten mit MPS I, II, IVA und VI zugelassen. Der Ansatz der Enzyersatztherapie ist es, das fehlende Enzym im Körper durch eine intravenöse Gabe zu substituieren. Hierbei werden Symptome des Enzymmangels ausgeglichen und therapiert. Zu den positiven Ergebnissen im Rahmen einer Enzyersatztherapie zählen Verbesserungen im Bereich der Gelenke, Verbesserungen des Schlaf-Apnoe Syndroms, ein Zugewinn an körperlicher Mobilität und eine Verminderung der Hepato- und Splenomegalie (Lampe et al., 2014, Muenzer et al., 2009). Ein großer Nachteil der Therapie liegt in der Tatsache, dass das substituierte Enzym die Blut-Gehirn-Schranke nicht überwinden und somit keinerlei Auswirkung auf neurologische Manifestationen der GAG-Ablagerungen im ZNS und PNS haben kann.

Die Enzyersatztherapie wird häufig bei Patienten mit MPS I, II, IVA und VI verordnet, um das Voranschreiten der Erkrankung zu vermindern und Symptomausprägungen zu mildern. Die Enzyersatztherapie ist im Vergleich zu einer Stammzelltransplantation eine komplikationsärmere Wahl in der Therapie der MPS (Giugliani et al., 2007).

Im Rahmen der Ergebnisse war ein signifikanter Zusammenhang bei Patienten mit MPS VI zu finden, die eine Enzyersatztherapie erhalten hatten und eine längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation aufwiesen, als Patienten mit MPS VI, die keine Enzyersatztherapie erhalten hatten. Die Enzyersatztherapie bei Patienten mit MPS VI zeigt eine Verbesserung der Gehfähigkeit, des Treppensteigens und somit eine Steigerung der Belastbarkeit. Langzeitstudien zum Einsatz der Enzyersatztherapie fehlen bislang (Giugliani et al., 2007).

Der Zusammenhang des verlängerten Aufenthalts und einer Enzyersatztherapie scheint vielmehr dadurch erklärbar zu sein, dass Patienten mit einer schwereren Verlaufsform des Typ VI eine Enzyersatztherapie verordnet bekommen. Die Einleitung einer Enzyersatztherapie bedeutet immer für das behandelnde Ärzteteam die Abwägung der Schwere der Symptomausprägung der GAG-Ablagerungen des Patienten mit dem Risiko des Auftretens von schweren Komplikationen. Hierzu zählen der anaphylaktische Schock, die Infektion des Ports und die Entstehung einer Endokarditis.

Die Aufenthaltsdauer und eine Enzyersatztherapie scheinen nicht direkt miteinander zusammen zu hängen. Zur Verbesserung der Ergebnisse hätten in der präoperativen Diagnostik genauere Angaben zum Beginn der Enzyersatztherapie gewonnen werden müssen. Bei einem Beginn der Therapie unter 2 Jahren ist mit einem besseren klinischen Erfolg zu rechnen und somit könnten hierbei genauere Zusammenhänge in Bezug auf das perioperative Atemwegsmanagement gewonnen werden (Frawley et al., 2012).

Des Weiteren erhielten die 26 Patienten des Typ VI häufig längere und schwerere operative Eingriffe, die somit zu einem längeren postoperativen Überwachungszeitraum führten und damit zu einer längeren Aufenthaltsdauer.

In Bezug auf die Ergebnisse dieser Dissertation wäre eine mögliche Erklärung für den längeren Aufenthalt bei MPS VI Patienten eine schwerere Ausprägung neurologischer Symptome denkbar, die durch eine Enzyersatztherapie nicht ausreichend behandelt werden können und somit zu einem längeren Intensivstationsaufenthalt führen.

Da Langzeitstudien zu Enzyersatztherapie bei Patienten mit MPS VI fehlen, sollten die Ergebnisse mit Bedacht betrachtet werden und als Anreiz dienen, diese in Zukunft weiterhin kritisch zu beobachten und zu erforschen.

5.3 Perioperative Diagnostik

Die perioperative Diagnostik dient zusammen mit einem erfahrenen pädiatrischen Anästhesisten im Operationssaal dazu, das Narkoserisiko bei Patienten mit MPS zu minimieren. Die häufigsten intraoperativen Komplikationen sind respiratorischen und kardiologischen Ursprungs.

Da Atemwegsobstruktionen und pulmonale Ödeme auch nach der Extubation bei MPS Patienten beschrieben wurden, bekommt das perioperative Atemwegsmanagement einen hohen Stellenwert. Hierfür wurde das Patientenkollektiv der Kinderklinik der Universitätsmedizin Mainz im Beobachtungszeitraum von Juli 2009 bis Dezember 2017 untersucht. Von Interesse war es, Prädiktoren für das Auftreten einer komplizierten Intubation, postoperativer und intraoperativer Komplikationen und für die Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation zu finden. Da es im Beobachtungszeitraum zu keiner notfallmäßigen Tracheotomie kam, konnten hierfür keine Prädiktoren erfasst werden.

5.3.1 Operationsdauer

Die Operationsdauer des Patientenkollektivs variierte je nach Indikationsstellung des operativen Eingriffes zwischen 140 und 560 Minuten. Es gab im Ergebnisteil signifikante Hinweise darauf, dass Fälle mit einer längeren Operationsdauer eine höhere Chance hatten, postoperativ invasiv beatmet zu werden. In der Literatur ist noch kein direkter Zusammenhang zwischen einer längeren Operationsdauer und einer postoperativen invasiven Beatmung beschrieben worden. Möglicherweise könnte hier ein Zusammenhang dadurch entstehen, dass Patienten mit einer längeren Operationsdauer über einen endotrachealen Tubus intubiert wurden anstatt über eine LAMA. Bekannt ist, dass eine endotracheale Intubation bei MPS schwieriger durchzuführen ist aufgrund der multifokalen Ablagerung der GAG und der anatomischen Anomalien der Patienten (Frawley et al., 2012, Walker et al., 2013). Hierbei könnten mehrfache Versuche der Intubation zu einer Traumatisierung des glottischen und subglottischen Gewebes und damit zu einer Einengung der Atemwege führen, die eine Extubation postoperativ nicht möglich machen (Diaz and Belani, 1993).

Der Zusammenhang einer längeren Operationsdauer und einer postoperativen invasiven Beatmung bleibt von Interesse bei Patienten mit MPS und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

5.3.2. Auftreten einer komplizierten Intubation

Patienten mit dem Krankheitsbild der MPS tragen aufgrund ihrer Grunderkrankung ein erhöhtes Anästhesierisiko. Bedingt durch anatomische Anomalien, wie z.B. einem Kurzhals, einer eingeschränkten Beweglichkeit der Halswirbelsäule sowie intraoralen Vergrößerungen der Zunge, der Tonsillen und Einengungen im Bereich des Pharynx, Larynx und der Trachea, kann eine Intubation bei MPS-Patienten eine Herausforderung für den behandelnden Anästhesisten bedeuten. Diese kann mit dem Risiko in einer *can't intubate, can't ventilate* Situation enden. Aufgrund dieser Risikofaktoren wird eine präoperative Diagnostik heutzutage bei allen MPS-Patienten durchgeführt, um das intraoperative Narkoserisiko besser einschätzen zu können und somit Komplikationen zu minimieren.

Tabelle 12 zeigt eine Übersicht der präoperativen Risikofaktoren.

Präoperative Risikofaktoren für das Auftreten einer komplizierten Intubation

- Mallampati III oder VI
- Cormack and Lehane III oder VI
- MPS Typ I, II und VI
- Makroglossie
- Makroskopisch sichtbare GAG Ablagerungen in Larynx, Pharynx oder Trachea
- Männliches Geschlecht
- Alter > 55 Jahre
- Schlaf-Apnoe-Syndrom
- Zahnlosigkeit, Zahnanomalien, Zahnhypoplasien
- BMI > 30kg/m²
- Thyreomentaler Abstand < 6cm
- Enzymerersatztherapie erst nach dem 1. Lebensjahrzehnt
- Komplizierte Intubation in der Vergangenheit

Tabelle 12: Präoperative Risikofaktoren nach den S1 Leitlinien Atemwegsmanagement der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin vom 12.03.2015

Die Notwendigkeit des operativen Eingriffes muss deutlich über dem Risiko einer erwarteten komplizierten Intubation mit intra- bzw. postoperativen Komplikationen stehen.

In den Ergebnissen dieser Dissertation konnten signifikante Zusammenhänge gefunden werden, dass Patienten mit dem MPS Typ I ein häufigeres Auftreten von komplizierten Intubationen hatten. Bei 67% (vier von sechs Fällen) der MPS Typ I Patienten konnte dieser Zusammenhang gefunden werden.

Frawley et al. fanden bei 12% aller MPS-Typen (7 von 50 Fällen) eine komplizierte Intubation. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer komplizierten Intubation fanden die Autoren bei Patienten mit MPS Typ II und VI (Frawley et al., 2012). Moores et al. beschrieben den Zusammenhang einer komplizierten Intubation und MPS Typ I mit 40%. In 29% (zwei von sieben Fällen) konnte keine Intubation ermöglicht werden aufgrund erschwert zugänglicher Atemwege (Moores et al., 1996). Walker et al. beschrieb eine hohe Rate an komplizierten Intubationen bei MPS Typ I mit 54%. In 23% konnte keine erfolgreiche Intubation stattfinden (Walker et al., 2013).

Der Zusammenhang einer komplizierten Intubation bei MPS Typ I scheint den Ergebnissen der Literatur zu entsprechen und auf Grund dieser Erkenntnis sollte eine umfangreiche präoperative Diagnostik besonders bei MPS-Typ I Patienten durchgeführt werden. Zusätzlich sollte ein Anästhesist mit ausreichender Erfahrung mit dem Krankheitsbild der MPS die Narkose durchführen und alternative Intubationstechniken anwenden, wenn dies erforderlich wird.

Des Weiteren konnten im explorativen Anteil signifikante Ergebnisse gefunden werden, dass Patienten, die eine Enzyersatztherapie erhielten, häufiger eine komplizierte Intubation aufwiesen als Patienten, die keine Enzyersatztherapie bekamen. Zu diesem Ergebnis kamen Frawley et al. ebenfalls und fanden einen Odd Ratio von 3.09 ($p=0.109$) für das Auftreten einer komplizierten Intubation bei MPS Patienten, die eine Enzyersatztherapie erhielten im Vergleich zu Patienten ohne eine Therapie (Frawley et al., 2012). Eine Erklärung für diesen Zusammenhang könnte der Zeitpunkt des Beginns der Enzyersatztherapie darstellen. Eine verzögerte bzw. verspätete Therapieeinleitung kann bereits vorhandene GAG Ablagerungen nicht erfolgreich therapieren und erklärt somit möglicherweise den beschriebenen Zusammenhang. Frawley et al. betonen, dass diverse Studien gezeigt haben, dass eine Enzyersatztherapie mit Beginn im 3. Lebensmonat einen

positiven Einfluss auf den Verlauf der MPS Erkrankung haben kann und somit das Intubationsrisiko und das Auftreten einer komplizierten Intubation senken können (Frawley et al., 2012, Mendelsohn et al., 2010a).

Für die Enzyersatztherapie ist der Zeitpunkt der Therapieeinleitung von besonderer Bedeutung in Bezug auf das Auftreten von intraoperativen Komplikationen. Je früher eine Therapie erfolgen kann, desto besser scheint das prä-, intra- und postoperative Outcome für Patienten mit MPS zu sein. Häufig führt eine verspätete Diagnosestellung oder eine fehlende Möglichkeit der klinischen Einrichtung zum verzögerten Beginn einer Enzyersatztherapie und somit möglicherweise zu den oben beschriebenen Komplikationen.

5.3.3. Intubationstechniken

Aufgrund der Gegebenheit, dass Patienten mit MPS häufig einen erwarteten schwierigen Atemweg aufweisen, ist die Häufigkeit der Anwendung von alternativen Intubationstechniken bei MPS Patienten höher als bei gesunden Patienten. Walker et al. beschreiben, dass eine endotracheale Intubation bei MPS Patienten durch ödematöse Weichgewebsverhältnisse im Larynx, Pharynx und der Trachea den Zugang für eine konventionelle Intubation erschweren (Walker et al., 2013). Hier empfehlen die Autoren eine Intubation mittels FOI oder die Verwendung eines Videolaryngoskopes zu nutzen. Durch die Anwendung von Vasokonstriktoren in den Nasenwegen der Patienten kann ebenfalls ein nasaler Zugang bei der FOI gewählt werden, wenn orale Gegebenheiten eine Intubation erschweren. Die Beatmung kann in einigen Fällen auch über eine LAMA erfolgen.

Walker et al. empfehlen unabhängig von Intubationstechnik eine Narkoseeinleitung mit Midazolam und Fentanyl. Diese können durch Flumazenil bzw. Naloxon antagonisiert werden, falls es zu einer medikamenten-induzierten Atemdepression intraoperativ kommen sollte. Bei Anwendung eines Muskelrelaxantiums kann es zu einer Ateminsuffizienz und einer erschwerten Intubation kommen, weshalb Walker et al. empfehlen, ein Muskelrelaxantium erst nach erfolgreicher Platzierung des endotrachealen Tubus anzuwenden (Walker et al., 2013).

Die Häufigkeit einer erschwerten endotrachealen Intubation wird durch Clark et al. mit 28-44% angegeben für alle MPS Typen. Dabei betonen diverse Autoren, dass Patienten mit MPS III aufgrund ihrer geringeren somatischen Ausprägungen weniger

komplizierte Intubationen aufweisen und damit weniger häufig alternative Intubationstechniken zur Anwendung kommen (Clark et al., 2018, Frawley et al., 2012, Megens et al., 2014).

Im Patientenkollektiv wurde bei 19% (13 von 68 Patienten) der Patienten, die endotracheal intubiert wurden, eine komplizierte bzw. erschwerte Intubation beschrieben. Wahrscheinlich ist dies, wie Clark et al. erwähnen, eine Unterschätzung der eigentlichen Anzahl an komplizierten Intubationen bei einer konventionellen Intubation, da Anästhesisten häufig bei MPS Patienten direkt alternative Intubationstechniken anwenden, um eine mögliche komplizierte Intubation zu vermeiden (Clark et al., 2018).

Bei der Anwendung einer LAMA oder einer Intubation mittels nasaler FOI zeigten sich im Patientenkollektiv am wenigsten häufig komplizierte Intubationen. Mit einer LAMA konnten die Patienten (10 von 68 Patienten, 15%) erfolgreich ohne das Auftreten von Komplikationen intubiert werden. Zu beachten ist, dass die Anwendung einer LAMA nur bei kurzen operativen Eingriffen angewendet wird, keinen vollständigen Aspirationsschutz bietet und somit in einigen Fällen nicht als Intubationstechnik gewählt werden kann.

Bei Patienten, die über eine orale FOI intubiert wurden, kam es nur in einem Fall (1 von 6 Patienten, 17%) zu einer erschwerten Intubation.

Die Intubation der MPS Patienten mit erwartet schwierigen Atemwegen konnte im Patientenkollektiv erfolgreich über alternative Techniken erfolgen. Jeder Patient des untersuchten Kollektivs konnte intubiert werden.

5.3.4. Intraoperative Komplikationen

Zu den intraoperativen Komplikationen während der Narkoseaufrechterhaltung zählten im Rahmen der Datenerhebung das Auftreten einer Hypotension ein Sauerstoffsättigungsabfall unter 80%, ein relevanter Blutverlust oder eine Verlegung der Atemwege. In 14 Fällen (21%) kam es intraoperativ zu Komplikationen, jedoch nicht zu lebensbedrohlichen Situationen.

Im explorativen Anteil konnten signifikante Ergebnisse dafür gefunden werden, dass Patienten mit einem kardiologischen Befund des Schweregrades 2 (ein Schweregrad 2 entspricht einer Klappeninsuffizienz Grad II, siehe Ergebnisteil *kardiologischer Befund*) häufiger intraoperative Komplikationen zeigten. Stenosen im Bereich der Aorten- oder Mitralklappe bei Patienten ohne Grunderkrankungen einer MPS führen zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei operativen Eingriffen. Diese Erkenntnisse können wahrscheinlich ebenfalls auf MPS Patienten übertragen werden (Fleisher et al., 2009). Der Zusammenhang einer schweren Klappeninsuffizienz und dem Auftreten von intraoperativen Komplikationen wird in der Literatur wenig beschrieben. Walker et al. empfehlen bei Patienten mit Herzklappenerkrankungen eine umfangreiche präoperative Diagnostik mit einer farbkodierten-Doppler Sonographie zur kardiologischen Risikoeinschätzung der Schwere der Insuffizienz (Walker et al., 2013).

Zum prä- und intraoperativen Management von Herzklappenstenosen und deren Begleitmanifestationen am Herzen gibt es aktuell keine Empfehlungen für Patienten mit MPS. Da die Ablagerungen der GAG an den Herzklappen zu den häufigsten kardiologischen Folgeerscheinungen der MPS zählen, sollte in Zukunft weiter an Therapie und Notfallmaßnahmen bei Auftreten dieser Symptome bei MPS geforscht werden.

Des Weiteren gab es signifikante Ergebnisse im explorativen Anteil, dass intraoperative Komplikationen vermehrt beim MPS-Typ I auftreten. Belani et al. beschreiben intraoperative Komplikationen bei MPS Typ I mit letalem Verlauf. Zu den Komplikationen zählten bei Belani et al. in einem Fall ein intraoperativer Schlaganfall, in einem weiteren Fall das Auftreten von intraoperativen Lungenödem und in zwei Fällen schwere intraoperative Koronarstenosen (Belani et al., 1993). Sinha et al. beschreiben ebenfalls einen letalen Verlauf des operativen Eingriffs bei einem Patienten mit MPS Typ I durch das Auftreten von intraoperativen Komplikationen (Sinha et al., 2017). Im Patientenkollektiv dieser Arbeit kam es zu keinem letalen Verlauf beim Auftreten von intraoperativen Komplikationen.

Arn et al. betonen das hohe postoperative Mortalitätsrisiko bei MPS Typ I Patienten bedingt durch ihre schweren kardiologischen und pulmonalen pathologischen Manifestationen beim MPS Typ I (Arn et al., 2012). Hier können möglicherweise auch intraoperative Komplikationen zu dem hohen postoperativen Mortalitätsrisiko beitragen.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass bei Patienten mit MPS Typ I mit intraoperativen Komplikationen während des operativen Eingriffes gerechnet werden sollte. Nur ein Anästhesist mit ausreichender Erfahrung mit dem Krankheitsbild des MPS Typ I sollte eine Narkose bei diesen Patienten führen. Weiterhin sollten intraoperative Komplikationen und deren Notfalltherapien Bestandteil weiterer Studien sein, um die notfallmäßige Versorgung solcher Patienten zu verbessern.

5.3.5. Postoperative Beatmung

Postoperative Komplikationen bedingt durch den operativen Eingriff oder die Narkose treten häufig bei MPS Patienten auf. Walker et al. empfehlen postoperativ eine Überwachung auf der Intensivstation bis zum vollständigen Wiedererlangen des Bewusstseins des Patienten, um bei möglichen Atemwegsobstruktionen und Sauerstoffsättigungsabfällen so früh wie möglich zu intervenieren. Eine frühe Extubation ist bei allen MPS Patienten empfehlenswert, um postoperative intubationsbedingte Atemwegsödeme zu minimieren (Walker et al., 2013).

In einigen Fällen kann eine frühe Extubation nicht erfolgen und eine invasive postoperative Beatmung wird unvermeidbar. Einengungen der Atemwege, die durch eine verzögerte Extubation auftreten können, führen in manchen Fällen zu einer Verschlechterung der vorhandenen Atemwegsobstruktionen (Muhlebach et al., 2011). Eine endotracheale Intubation zusammen mit einer postoperativen maschinellen Beatmung steht im Zusammenhang mit einer Reihe von Komplikationen. Muenzer et al. zählen hierzu das vermehrte Auftreten von Pneumonien, Atelektasien, Lungenödem, trachealen Granulomen und pulmonalen Ödemen (Muenzer et al., 2009).

Eine frühe Extubation kann laut Kamin et al. das Risiko eines postoperativen Lungenödems und einer respiratorischen Insuffizienz um das Zehnfache vermindern (Kamin, 2008).

Im Rahmen der Datenauswertung zeigten sich bezogen auf das beobachtete Patientenkollektiv vier signifikante Prädiktoren, die im Zusammenhang mit einer invasiven postoperativen Beatmung standen. Zu diesen signifikanten Prädiktoren zählten eine komplizierte Intubation, ein HNO-Befund mit deutlicher Einengung der oberen Atemwege, ein pathologischer Lungenfunktionstest und der MPS Typ VI. Diese werden im Folgenden einzeln beschrieben.

5.3.5.1. Prädiktor komplizierte Intubation

Im Patientenkollektiv konnten signifikante Zusammenhänge dafür gefunden werden, dass Patienten, die eine komplizierte Intubation aufwiesen, häufiger eine späte Extubation und eine invasive postoperative Beatmung erhielten. Eine komplizierte Intubation tritt häufiger bei Patienten mit erwartet schwierigen Atemwegen auf, die auch die Atmung nach Extubation erschweren. Eine Atemwegsobstruktion bei der Intubation kann im Verlauf des operativen Eingriffes zu einer Hypoxämie und zu

obstruktiven pulmonalen Ödemen führen, die eine frühe Extubation nicht ermöglichen (Walker et al., 2013).

Den Zusammenhang, dass es bei Patienten mit einer komplizierten Intubation durch Ödeme im Bereich des Larynx, Pharynx und der Trachea mit einer Verlegung der Atemwege zu einer Notwendigkeit einer invasiven postoperativen Beatmung kommen kann, wurde auch durch Semenza et al. beschrieben (Semenza and Pyeritz, 1988). Somit sollte bei einer komplizierten Intubation immer mit einer komplizierten Extubation gerechnet werden, die mit einer invasiven postoperativen Beatmung verbunden sein kann.

5.3.5.2. Prädiktor HNO-Befund

Aufgrund des im explorativen Teil ermittelten signifikanten Ergebnisses, dass Patienten mit einem schweren HNO Befund häufiger postoperativ invasiv beatmet wurden, sollte bei der Intubation und Extubation von betroffenen Patienten ein HNO-Facharzt mit Kenntnissen über das MPS-Krankheitsbild verfügbar sein. In Notfällen sollte ein HNO-Arzt eine Tracheotomie durchführen können, um eine lebensnotwendige postoperative Beatmung bei verlegten Atemwegen sicherzustellen (Shinhar et al., 2004).

Der HNO-Befund wurde in drei Schweregrade eingeteilt, wie im Ergebnisteil unter *HNO-Befund* beschrieben. Zu einem schweren HNO-Befund wurde der Schweregrad 3 gezählt und dieser zeigte sich als signifikanter Prädiktor einer invasiven postoperativen Beatmung. Patienten, die mit einem HNO-Befund Schweregrad 3 präoperativ diagnostiziert wurden, wurden häufiger postoperativ invasiv beatmet. Somit kann die präoperative HNO-Diagnostik möglicherweise einen Zusammenhang mit dem Auftreten einer postoperativen invasiven Beatmung ermöglichen. Bei Patienten mit schwerem HNO-Befund sollte das behandelnde Ärzteteam ein umfangreiches perioperatives Atemwegsmanagement planen.

5.3.5.3. Prädiktor Lungenfunktionstest

Im Rahmen des Patientenkollektivs konnten signifikante Ergebnisse gesammelt werden, dass Patienten, die eine normale Lungenfunktionsdiagnostik in der präoperativen Diagnostik zeigten oder präoperative Inhalativa verordnet bekamen, weniger häufig postoperativ invasiv beatmet wurden.

Hierbei standen normale Werte für die forcierte Vitalkapazität (FVC) als Indikator einer restriktiven Lungenfunktionsstörung und das forcierte expiratorische Volumen (FEV1) als Indikator einer obstruktiven Lungenfunktionsstörung im Zusammenhang mit einem weniger häufigen Auftreten einer postoperativen invasiven Beatmung. Walker et al. erwähnen, dass restriktive und obstruktive Lungenerkrankungen bei MPS Patienten häufig zu Hypoventilationen, pulmonalen Hypertonie sowie der Ausbildung eines Cor pulmonale und einer Atemwegsinsuffizienz führen können. Diese führen häufig dazu, dass nach operativen Eingriffen eine invasive Beatmung über ein maschinelles Beatmungsgerät notwendig wird (Walker et al., 2013).

Eine Lungenfunktionsdiagnostik könnte somit das Risiko für das Auftreten einer postoperativen Beatmung vorhersagen. Dennoch sollte bedacht werden, dass Normwerte gesunder Patienten nicht für MPS Patienten herangezogen werden können und durch mangelnde Compliance von Seiten der Patienten eine Lungenfunktionsüberprüfung oft schwierig bei MPS Patienten durchzuführen ist (Walker et al., 2013). Dennoch sollte eine präoperative Lungenfunktionsüberprüfung als Indikator für postoperative Komplikationen in Betracht gezogen werden.

5.3.5.4. Prädiktor MPS Typ VI

Das Anästhesiemanagement bei MPS-Typ VI stellt eine anspruchsvolle Aufgabe für Anästhesisten dar. Suh et al. beschreiben die Ursache als eine mangelnde Kontrolle der Atemwege bei MPS-VI Patienten. Viele dieser Patienten zeigen schwere Atemwegobstruktionen und orale GAG Ablagerungen in den Weichgeweben, die zu einer Einengung der Atemwege führen können. Zusammen mit anatomischen Anomalien wie einer eingeschränkten Mobilität des Nackens mit einer atlanto-axialen Instabilität kann eine endotracheale Intubation häufig komplikationsreich sein. Die Autoren geben an, bei 25% einen schwierigen Atemweg vorzufinden und in 8% eine notfallmäßige Tracheotomie bei MPS-Typ VI Patienten durchführen zu müssen (Suh et al., 2010). Giugliani et al. fanden ebenfalls eine erschwerte Intubation bei 25% der MPS-Typ VI Patienten. Bezogen auf die postoperative Periode können bei MPS-Typ VI Patienten kardiologische Veränderungen wie eine Koronarstenose oder pulmonale Hypertonie mit pulmonalen Ödemen eine frühe Extubation verhindern und eine invasive postoperative Beatmung notwendig machen (Giugliani et al., 2007). Eine kardiologische, respiratorische und HNO-ärztliche Untersuchung wird durch diverse

Autoren präoperativ bei MPS VI empfohlen (Giugliani et al., 2007, Walker et al., 2013).

Im Patientenkollektiv dieser Dissertation wurden in 10 von 23 Patienten (43% der Fälle) mit MPS-Typ VI Patienten postoperativ invasiv beatmet. Diese signifikant häufigere postoperative invasive Beatmung bei MPS-Typ VI Patienten lässt Rückschlüsse darauf zu, dass der MPS-Typ VI ein Prädiktor für das Auftreten einer postoperativen invasiven Beatmung darstellen könnte. Vergleichbare Zahlen zur postoperativen invasiven Beatmung bei MPS VI Patienten fehlen in der Literatur. Bezogen auf MPS-Typ VI Patienten sollte diese im Rahmen des postoperativen Atemwegsmanagements mit besonderer Vorsicht behandelt werden und weitere Studien zur Untersuchung der Häufigkeit postoperativer invasiver Beatmung bei MPS-Typ VI Patienten durchgeführt werden.

5.3.6. Tracheotomie

Einige MPS Patienten lassen sich postoperativ durch ödematöse Atemwegsschwellungen nicht extubieren und eine invasive Beatmung zur Aufrechterhaltung der Atemfunktion wird erforderlich. In schweren Fällen kann eine Entwöhnung der invasiven Beatmung nicht erfolgen und eine Tracheotomie als Therapie wird notwendig, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung für den Patienten sicherzustellen.

Die Durchführung einer Tracheotomie kann bei Patienten mit MPS komplikationsreich verlaufen. Diese können durch die anatomischen Anomalien, Inflammationsreaktionen der Trachealmukosa und Granulomentstehungen bedingt sein. Ein künstlicher Atemweg kann auch eine Besiedlung durch nosokomiale Erreger begünstigen und erhöht somit das Risiko für nosokomiale Pneumonien (Larsen, 2009).

Im Rahmen des Patientenkollektivs im Beobachtungszeitraum wurden keine Tracheotomien durchgeführt. Somit können Zusammenhänge in Bezug auf das Auftreten einer notfallmäßigen Tracheotomie nicht näher untersucht werden.

Die umfangreiche Routinediagnostik, ein multidisziplinäres Behandlungsteam und das sorgfältige Abwägen der Risiken und Nutzen eines operativen Eingriffs bei betroffenen Patienten trägt möglicherweise an der Kinderklinik der

Universitätsmedizin Mainz dazu bei, dass Tracheotomien eine seltenere postoperative Behandlungsmöglichkeit darstellen.

5.4 Zusammenfassung

MPS-Patienten tragen aufgrund ihrer Grunderkrankung ein erhöhtes Risiko bei operativen Eingriffen. Diese sind häufig durch respiratorische oder kardiologische Komplikationen bedingt. Diese können perioperativ auftreten und den Verlauf des operativen Eingriffes und der Grunderkrankung negativ beeinflussen.

Im Patientenkollektiv wurden 45 Patienten mit dem Krankheitsbild der MPS untersucht, die sich 75 operativen Eingriffen im Beobachtungszeitraum von Juli 2009 bis Dezember 2017 unterzogen, um das perioperative Atemwegsmanagement für MPS-Patienten zu optimieren. Im Fokus stand die Eruiierung von präoperativen, intraoperativen und postoperativen Risikofaktoren, die das Auftreten von intraoperativen sowie postoperativen Komplikationen und dem Auftreten einer postoperativen invasiven Beatmung bestimmen lassen.

Zusammenfassend in Bezug auf die Ergebnisse dieser Dissertation sollte eine umfangreiche Prädiagnostik bei allen MPS Patienten erfolgen. Eine ausführliche Anamnese mit anschließender körperlicher Untersuchung muss vor jedem operativen Eingriff erneut erfolgen. Ein Routinelabor und eine Blutgasanalyse sollten diese ergänzen. Die HNO-ärztliche Untersuchung zur Mitbeurteilung der Atemwegsdiagnostik wird besonders empfohlen. 42% der untersuchten Patienten zeigten einen schweren HNO-Befund, der im explorativen Teil im Zusammenhang mit einem signifikant häufigeren Auftreten einer postoperativen invasiven Beatmung stand. Daher empfehlen wir eine präoperative HNO-Diagnostik, die ebenfalls eine Mallampati Klassifikation der Atemwege beinhalten sollte.

Die kardiologische Untersuchung zeigte bei 61% des Patientenkollektives eine kardiologische Beteiligung der MPS. Eine präoperative kardiologische Diagnostik durch ein Elektro- und Echokardiogramm sollte nach unseren Erkenntnissen besonders bei Patienten mit MPS Typ I, II, IV und VI durchgeführt werden. Bei Anzeichen einer Angina pectoris oder einem Echokardiogramm mit einem hinweisenden Befund auf einen Myokardischämie ist eine Koronarangiographie empfehlenswert. Eine farbkodierte-Doppler Sonographie zur

Diagnostik pathologischer Veränderungen an den Herzklappen sollte ebenfalls Teil der Basisdiagnostik bei MPS Patienten sein.

Die Bildgebung des CCÜ durch ein MRT zeigte bei 37.9% einen pathologischen Befund und sollte ebenfalls Teil der präoperativen Diagnostik sein. Eine ergänzende SEP-Messung beim Befund einer Myelonkompression im MRT ist anhand der Ergebnisse empfehlenswert.

Die Atemwegsdiagnostik durch nicht-invasive Verfahren wie eine Röntgen-Thorax Aufnahme sollte bei MPS-Patienten bevorzugt werden. Bei einem konkreten Verdachtsbefund kann eine Bronchoskopie oder eine CT-Aufnahme eine genauere Diagnostik ermöglichen.

Eine Lungenfunktionsdiagnostik wurde in nur 27 Fällen veranlasst. Da Patienten mit einer normalen Lungenfunktion weniger häufig postoperativ invasiv beatmet wurden, sollte eine Lungenfunktionsüberprüfung bei entsprechender Compliance von Seiten des Patienten als Teil der Prädiagnostik empfohlen werden. Bei mangelnder Compliance können ggf. alternative Lungenfunktionstests in Zukunft zur Anwendung kommen.

Intraoperativ trat bei 67% (vier von sechs Fällen) eine komplizierte Intubation auf und in ebenfalls 67% traten intraoperative Komplikationen beim MPS Typ I auf. Somit sollte besonders bei MPS-Typ I Patienten und Patienten mit schwerem Verlauf der MPS mit einer komplizierten Intubation sowie intraoperativen Komplikationen gerechnet werden. In Bezug auf die Intubationstechnik zeigten eine LAMA und eine nasale FOI Intubation am wenigsten häufig eine komplizierte Intubation. Bei erwarteten schwierigen Atemwegen sollten eine FOI nasal/ oral oder eine LAMA Anwendung finden. Intraoperativ sollte ergänzend zur präoperativen Mallampati Klassifikation eine Atemwegsklassifikation nach Cormack und Lehane erfolgen.

Postoperativ fanden sich vier Prädiktoren, die das Auftreten einer postoperativen invasiven Beatmung im Patientenkollektiv beeinflussten. Eine postoperative invasive Beatmung trat signifikant häufiger bei einer intraoperativ komplizierten Intubation, einem schwer pathologischen HNO-Befund und beim MPS-Typ VI auf. Ein weniger häufiges Auftreten einer postoperativen invasiven Beatmung konnte im Zusammenhang mit einer normalen Lungenfunktionsüberprüfung gestellt werden. Beim Auftreten einer komplizierten Intubation sollte mit einer postoperativen

invasiven Beatmung gerechnet werden. Eine intraoperative Verabreichung von Glukokortikoiden und eine frühe Extubation werden weiterhin empfohlen.

Beim MPS-Typ VI sollte das perioperative Atemwegsmanagement besonders ausführlich geplant werden, um Komplikationen bei operativen Eingriffen in Zukunft zu minimieren.

Patienten mit MPS sind Risikopatienten für das betreuende Ärzteteam. Anhand der beschriebenen Risikofaktoren sollte das perioperative Atemwegsmanagement für betroffene Patienten verbessert werden und Komplikationen besonders beim MPS-Typ I, II, IV und VI hierbei minimiert werden.

6. Anhang

Eingriffsbezogenes Risiko			
Anamnese	unauffällig		Schwerer Verlauf der MPS
MPS-Typ		III, VII	I, II, IV, VI
HNO-Befund	unauffällig	Schweregrad 1	Schweregrad 2 oder 3
Schlaf-Apnoe-Syndrom	nein	Keine Angaben zum Befund	ja
Kardiologischer Befund	Orthograder Befund	Schweregrad 1	Schweregrad 2
CCÜ-MRT	Orthograder Befund	Pathologischer Befund ohne Myelonkompression	Pathologischer Befund mit Myelonkompression
Lungenfunktionsdiagnostik	Orthograder Befund	FEV oder FC1 < 70%	FEV oder FC1 < 60%
Enzymersatztherapie	Vor Beginn des 2.Lebensjahr	Beginn nach dem 2.Lebensjahr	
Intubation	Keine komplizierte Intubation in der Anamnese	Keine Angaben zum Befund	Komplizierte Intubation in der Anamnese
Mallampati/ Cormack und Lehane	I	II	III und IV

Legende Anhang 1:

HNO-Befund:

Schweregrad 1: 2 oder weniger Befunde, die zur Einengung der Atemwege führen

Schweregrad 2: 3 Befunde oder einen Befund und/oder dem Auftreten eines Schlaf-Apnoe-Syndroms

Schweregrad 3: 4 oder mehr Befunden oder dem Auftreten eines Schlaf-Apnoe-Syndroms und mehr als einem Befund.

Kardiologischer Befund:

Schweregrad 1: entspricht der Diagnose einer Herzklappenstenose und/oder einer Klappeninsuffizienz Grad I

Schweregrad 2: entspricht einer Klappeninsuffizienz Grad II.

Lungenfunktionstest:

FEV1: forciertes expiratorisches Volumen pro Sekunde

FVC: forcierte Vitalkapazität

Literaturverzeichnis

- AL-SANNA, N. A., AL-ABDULWAHED, H. Y., AL-MAJED, S. I. & BOUHOLAIGAH, I. H. 2018. The clinical and genetic Spectrum of Maroteaux-Lamy syndrome (Mucopolysaccharidosis VI) in the Eastern Province of Saudi Arabia. *J Community Genet*, 9, 65-70.
- ALONZO-ROJO, A., GARCIA-ORTIZ, J. E., ORTIZ-ARANDA, M., GALLEGOS-ARREOLA, M. P. & FIGUERA-VILLANUEVA, L. E. 2017. Clinical features of Mexican patients with Mucopolysaccharidosis type I. *Genet Mol Res*, 16.
- AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION/AMERICAN HEART ASSOCIATION TASK FORCE ON PRACTICE, G., AMERICAN SOCIETY OF, E., AMERICAN SOCIETY OF NUCLEAR, C., HEART RHYTHM, S., SOCIETY OF CARDIOVASCULAR, A., SOCIETY FOR CARDIOVASCULAR, A., INTERVENTIONS, SOCIETY FOR VASCULAR, M., SOCIETY FOR VASCULAR, S., FLEISHER, L. A., BECKMAN, J. A., BROWN, K. A., CALKINS, H., CHAIKOF, E. L., FLEISCHMANN, K. E., FREEMAN, W. K., FROEHLICH, J. B., KASPER, E. K., KERSTEN, J. R., RIEGEL, B. & ROBB, J. F. 2009. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*, 54, e13-e118.
- ARN, P., BRUCE, I. A., WRAITH, J. E., TRAVERS, H. & FALLET, S. 2015. Airway-related symptoms and surgeries in patients with mucopolysaccharidosis I. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 124, 198-205.
- ARN, P., WHITLEY, C., WRAITH, J. E., WEBB, H. W., UNDERHILL, L., RANGACHARI, L. & COX, G. F. 2012. High rate of postoperative mortality in patients with mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *J Pediatr Surg*, 47, 477-84.
- ARN, P., WRAITH, J. E. & UNDERHILL, L. 2009. Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: findings from the MPS I Registry. *J Pediatr*, 154, 859-64 e3.
- BELANI, K. G., KRIVIT, W., CARPENTER, B. L., BRAUNLIN, E., BUCKLEY, J. J., LIAO, J. C., FLOYD, T., LEONARD, A. S., SUMMERS, C. G., LEVINE, S. & ET AL. 1993. Children with mucopolysaccharidosis: perioperative care, morbidity, mortality, and new findings. *J Pediatr Surg*, 28, 403-8; discussion 408-10.
- BERGER, K. I., FAGONDES, S. C., GIUGLIANI, R., HARDY, K. A., LEE, K. S., MCARDLE, C., SCARPA, M., TOBIN, M. J., WARD, S. A. & RAPOPORT, D. M. 2013. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis*, 36, 201-10.
- BERGER-PLANTINGA, E. G., VANNESTE, J. A., GROENER, J. E. & VAN SCHOONEVELD, M. J. 2004. Adult-onset dementia and retinitis pigmentosa due to mucopolysaccharidosis III-C in two sisters. *J Neurol*, 251, 479-81.
- BHATTACHARYA, K., BALASUBRAMANIAM, S., CHOY, Y. S., FIETZ, M., FU, A., JIN, D. K., KIM, O. H., KOSUGA, M., KWUN, Y. H., INWOOD, A., LIN, H. Y., MCGILL, J., MENDELSON, N. J., OKUYAMA, T., SAMION, H., TAN, A., TANAKA, A., THAMKUNANON, V., TOH, T. H., YANG, A. D. & LIN, S. P. 2014. Overcoming the barriers to diagnosis of Morquio A syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 192.
- BRAILSFORD, J. F. 1929. Chondro-osteo-dystrophy. *The American Journal of Surgery*, 7, 404-410.
- BRAUNLIN, E. A., HARMATZ, P. R., SCARPA, M., FURLANETTO, B., KAMPMANN, C., LOEHR, J. P., PONDER, K. P., ROBERTS, W. C., ROSENFELD, H. M. & GIUGLIANI, R. 2011. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*, 34, 1183-97.

- CHAUDHURI, S., DUGGAPPA, A. K., MATHEW, S. & VENKATESH, S. 2013. Safe intubation in Morquio-Brailsford syndrome: A challenge for the anesthesiologist. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 29, 258-61.
- CHEN, M. R., LIN, S. P., HWANG, H. K. & YU, C. H. 2005. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. *Acta Cardiol*, 60, 51-3.
- CINGI, E. C., BEEBE, D. S., WHITLEY, C. B. & BELANI, K. G. 2016. Anesthetic care and perioperative complications in children with Sanfilippo Syndrome Type A. *Paediatr Anaesth*, 26, 531-8.
- CLARK, B. M., SPRUNG, J., WEINGARTEN, T. N. & WARNER, M. E. 2018. Anesthesia for patients with mucopolysaccharidoses: Comprehensive review of the literature with emphasis on airway management. *Bosn J Basic Med Sci*, 18, 1-7.
- CLARKE, L. A., ATHERTON, A. M., BURTON, B. K., DAY-SALVATORE, D. L., KAPLAN, P., LESLIE, N. D., SCOTT, C. R., STOCKTON, D. W., THOMAS, J. A. & MUENZER, J. 2017. Mucopolysaccharidosis Type I Newborn Screening: Best Practices for Diagnosis and Management. *J Pediatr*, 182, 363-370.
- COHEN, M. A. & STUART, G. M. 2017. Delivery of anesthesia for children with Mucopolysaccharidosis Type III (Sanfilippo syndrome): a review of 86 anesthetics. *Paediatr Anaesth*, 27, 363-369.
- COLMENARES-BONILLA, D. & ESQUITIN-GARDUNO, N. 2017. Diagnosis of Morquio-A patients in Mexico: How far are we from prompt diagnosis? *Intractable Rare Dis Res*, 6, 119-123.
- COUTINHO, M. F., LACERDA, L. & ALVES, S. 2012. Glycosaminoglycan storage disorders: a review. *Biochem Res Int*, 2012, 471325.
- CUDRY, S., TIGAUD, I., FROISSART, R., BONNET, V., MAIRE, I. & BOZON, D. 2000. MPS II in females: molecular basis of two different cases. *J Med Genet*, 37, E29.
- DIAZ, J. H. & BELANI, K. G. 1993. Perioperative management of children with mucopolysaccharidoses. *Anesth Analg*, 77, 1261-70.
- DILBER, E., CELIKER, A., KARAGOZ, T. & KALKANOGLU, H. S. 2002. Permanent transfemoral pacemaker implantation in a child with Maroteaux Lamy syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 25, 1784-5.
- DUNG, V. C., TOMATSU, S., MONTANO, A. M., GOTTESMAN, G., BOBER, M. B., MACKENZIE, W., MAEDA, M., MITCHELL, G. A., SUZUKI, Y. & ORII, T. 2013. Mucopolysaccharidosis IVA: correlation between genotype, phenotype and keratan sulfate levels. *Mol Genet Metab*, 110, 129-38.
- FEDELE, A. O. 2015. Sanfilippo syndrome: causes, consequences, and treatments. *Appl Clin Genet*, 8, 269-81.
- FESSLOVA, V., CORTI, P., SERSALE, G., ROVELLI, A., RUSSO, P., MANNARINO, S., BUTERA, G. & PARINI, R. 2009. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiol Young*, 19, 170-8.
- FLEISHER, L. A., BECKMAN, J. A., BROWN, K. A., CALKINS, H., CHAIKOF, E. L., FLEISCHMANN, K. E., FREEMAN, W. K., FROEHLICH, J. B., KASPER, E. K., KERSTEN, J. R., RIEGEL, B. & ROBB, J. F. 2009. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*, 120, e169-276.
- FRAWLEY, G., FUENZALIDA, D., DONATH, S., YAPLITO-LEE, J. & PETERS, H. 2012. A retrospective audit of anesthetic techniques and complications in children with mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth*, 22, 737-44.

- FROISSART, R., MOREIRA DA SILVA, I., GUFFON, N., BOZON, D. & MAIRE, I. 2002. Mucopolysaccharidosis type II--genotype/phenotype aspects. *Acta Paediatr Suppl*, 91, 82-7.
- GIUGLIANI, R. 2012. Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. *Genet Mol Biol*, 35, 924-31.
- GIUGLIANI, R., HARMATZ, P. & WRAITH, J. E. 2007. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*, 120, 405-18.
- GONULDAS, B., YILMAZ, T., SIVRI, H. S., GUCER, K. S., KILINC, K., GENÇ, G. A., KILIC, M. & COSKUN, T. 2014. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 78, 944-9.
- GUPTA, N., RATH, G. P., BALA, R., REDDY, B. K. & CHATURVEDI, A. 2012. Anesthetic management in children with Hurler's syndrome undergoing emergency ventriculoperitoneal shunt surgery. *Saudi J Anaesth*, 6, 178-80.
- GURUMURTHY, T., SHAILAJA, S., KISHAN, S. & STEPHEN, M. 2014. Management of an anticipated difficult airway in Hurler's syndrome. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 30, 558-61.
- HACK, H. A., WALKER, R. & GARDINER, P. 2016. Anaesthetic implications of the changing management of patients with mucopolysaccharidosis. *Anaesth Intensive Care*, 44, 660-668.
- HISHITANI, T., WAKITA, S., ISODA, T., KATORI, T., ISHIZAWA, A. & OKADA, R. 2000. Sudden death in Hunter syndrome caused by complete atrioventricular block. *J Pediatr*, 136, 268-9.
- HUNTER, C. 1917. A Rare Disease in Two Brothers. *Proc R Soc Med*, 10, 104-16.
- HURLER, G. 1919. *Über einen Typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelettsystem*.
- INTENSIVMEDIZIN, K. A. D. D. G. F. A. U. 2014. Atemwegsmanagement.
- JEANLOZ, R. W. 1960. The nomenclature of mucopolysaccharides. *Arthritis Rheum*, 3, 233-7.
- KAMIN, W. 2008. Diagnosis and management of respiratory involvement in Hunter syndrome. *Acta Paediatr*, 97, 57-60.
- KHAN, S. A., PERACHA, H., BALLHAUSEN, D., WIESBAUER, A., ROHRBACH, M., GAUTSCHI, M., MASON, R. W., GIUGLIANI, R., SUZUKI, Y., ORII, K. E., ORII, T. & TOMATSU, S. 2017. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*, 121, 227-240.
- KIELY, B. T., KOHLER, J. L., COLETTI, H. Y., POE, M. D. & ESCOLAR, M. L. 2017. Early disease progression of Hurler syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 12, 32.
- KLEIN, U., KRESSE, H. & VON FIGURA, K. 1978. Sanfilippo syndrome type C: deficiency of acetyl-CoA:alpha-glucosaminide N-acetyltransferase in skin fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 75, 5185-9.
- KRESSE, H. 1973. Mucopolysaccharidosis 3 A (Sanfilippo A disease): deficiency of a heparin sulfamidase in skin fibroblasts and leucocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 54, 1111-8.
- KRESSE, H., PASCHKE, E., VON FIGURA, K., GILBERG, W. & FUCHS, W. 1980. Sanfilippo disease type D: deficiency of N-acetylglucosamine-6-sulfate sulfatase required for heparan sulfate degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 77, 6822-6.
- KUBASKI, F., TOMATSU, S., PATEL, P., SHIMADA, T., XIE, L., YASUDA, E., MASON, R., MACKENZIE, W. G., THEROUX, M., BOBER, M. B., OLDHAM, H. M., ORII, T. & SHAFFER, T. H. 2015. Non-invasive pulmonary function test on Morquio patients. *Mol Genet Metab*, 115, 186-92.
- LAMPE, C., BOSSERHOFF, A. K., BURTON, B. K., GIUGLIANI, R., DE SOUZA, C. F., BITTAR, C., MUSCHOL, N., OLSON, R. & MENDELSON, N. J. 2014. Long-term experience with

- enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series. *J Inherit Metab Dis*, 37, 823-9.
- LARSEN, R. 2009. *Beatmung Grundlage und Praxis*, Springer Verlag.
- LEAL, G. N., DE PAULA, A. C., LEONE, C. & KIM, C. A. 2010. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiol Young*, 20, 254-61.
- LEIGHTON, S. E., PAPSIN, B., VELLODI, A., DINWIDDIE, R. & LANE, R. 2001. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 58, 127-38.
- LIN, S. P., SHIH, S. C., CHUANG, C. K., LEE, K. S., CHEN, M. R., NIU, D. M., CHIU, P. C., LIN, S. J. & LIN, H. Y. 2014. Characterization of pulmonary function impairments in patients with mucopolysaccharidoses--changes with age and treatment. *Pediatr Pulmonol*, 49, 277-84.
- MAGANTI, K., RIGOLIN, V. H., SARANO, M. E. & BONOW, R. O. 2010. Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*, 85, 483-500.
- MAHALINGAM, K., JANANI, S., PRIYA, S., ELANGO, E. M. & SUNDARI, R. M. 2004. Diagnosis of mucopolysaccharidoses: how to avoid false positives and false negatives. *Indian J Pediatr*, 71, 29-32.
- MAROTEAUX, P., LEVEQUE, B., MARIE, J. & LAMY, M. 1963. [a New Dysostosis with Urinary Elimination of Chondroitin Sulfate B]. *Presse Med*, 71, 1849-52.
- MARTIN, R., BECK, M., ENG, C., GIUGLIANI, R., HARMATZ, P., MUNOZ, V. & MUENZER, J. 2008. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*, 121, e377-86.
- MEGENS, J. H., DE WIT, M., VAN HASSELT, P. M., BOELENS, J. J., VAN DER WERFF, D. B. & DE GRAAFF, J. C. 2014. Perioperative complications in patients diagnosed with mucopolysaccharidosis and the impact of enzyme replacement therapy followed by hematopoietic stem cell transplantation at early age. *Paediatr Anaesth*, 24, 521-7.
- MENDELSON, N. J., HARMATZ, P., BODAMER, O., BURTON, B. K., GIUGLIANI, R., JONES, S. A., LAMPE, C., MALM, G., STEINER, R. D. & PARINI, R. 2010a. Importance of surgical history in diagnosing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): data from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med*, 12, 816-22.
- MENDELSON, N. J., HARMATZ, P., BODAMER, O., BURTON, B. K., GIUGLIANI, R., JONES, S. A., LAMPE, C., MALM, G., STEINER, R. D., PARINI, R. & HUNTER OUTCOME SURVEY, I. 2010b. Importance of surgical history in diagnosing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): data from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med*, 12, 816-22.
- MESOLELLA, M., CIMMINO, M., CANTONE, E., MARINO, A., COZZOLINO, M., DELLA CASA, R., PARENTI, G. & IENGO, M. 2013. Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 33, 267-72.
- MEYER, A., KOSSOW, K., GAL, A., MUHLHAUSEN, C., ULLRICH, K., BRAULKE, T. & MUSCHOL, N. 2007. Scoring evaluation of the natural course of mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo syndrome type A). *Pediatrics*, 120, e1255-61.
- MISUMI, I., CHIKAZAWA, S., ISHITSU, T., HIGUCHI, S., SHIMAZU, T., IKEDA, C., UCHINO, M., SHIBATA, Y., EBIHARA, K. & AKAHOSHI, R. 2010. Atrioventricular block and diastolic dysfunction in a patient with Sanfilippo C. *Intern Med*, 49, 2313-6.
- MONTANO, A. M., LOCK-HOCK, N., STEINER, R. D., GRAHAM, B. H., SZLAGO, M., GREENSTEIN, R., PINEDA, M., GONZALEZ-MENESES, A., COKER, M., BARTHOLOMEW, D., SANDS, M. S., WANG, R., GIUGLIANI, R., MACAYA, A., PASTORES, G., KETKO, A. K., EZGU, F., TANAKA, A., ARASH, L., BECK, M., FALK, R. E., BHATTACHARYA, K., FRANCO, J., WHITE, K. K., MITCHELL, G. A., CIMBALISTIENE, L., HOLTZ, M. & SLY, W. S. 2016.

- Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet*, 53, 403-18.
- MONTANO, A. M., TOMATSU, S., GOTTESMAN, G. S., SMITH, M. & ORII, T. 2007. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis*, 30, 165-74.
- MOORE, D., CONNOCK, M. J., WRAITH, E. & LAVERY, C. 2008. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3, 24.
- MOORES, C., ROGERS, J. G., MCKENZIE, I. M. & BROWN, T. C. 1996. Anaesthesia for children with mucopolysaccharidoses. *Anaesth Intensive Care*, 24, 459-63.
- MOREIRA, G. A., KYOSEN, S. O., PATTI, C. L., MARTINS, A. M. & TUFIK, S. 2014. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with mucopolysaccharidosis types I, II, and VI in a reference center. *Sleep Breath*, 18, 791-7.
- MUENZER, J. 2004. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr*, 144, S27-34.
- MUENZER, J. 2011. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*, 50 Suppl 5, v4-12.
- MUENZER, J., WRAITH, J. E., CLARKE, L. A., INTERNATIONAL CONSENSUS PANEL ON, M. & TREATMENT OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS, I. 2009. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*, 123, 19-29.
- MUHLEBACH, M. S., SHAFFER, C. B., GEORGES, L., ABODE, K. & MUENZER, J. 2013. Bronchoscopy and airway management in patients with mucopolysaccharidoses (MPS). *Pediatr Pulmonol*, 48, 601-7.
- MUHLEBACH, M. S., WOOTEN, W. & MUENZER, J. 2011. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses. *Paediatr Respir Rev*, 12, 133-8.
- MYER, C. M., 3RD 1991. Airway obstruction in Hurler's syndrome--radiographic features. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 22, 91-6.
- ORCHARD, P. J., MILLA, C., BRAUNLIN, E., DEFOR, T., BJORAKER, K., BLAZAR, B. R., PETERS, C., WAGNER, J. & TOLAR, J. 2010. Pre-transplant risk factors affecting outcome in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant*, 45, 1239-46.
- PAUCHARD, N., GARIN, C., JOUVE, J. L., LASCOMBES, P. & JOURNEAU, P. 2014. Perioperative medullary complications in spinal and extra-spinal surgery in mucopolysaccharidosis: a case series of three patients. *JIMD Rep*, 16, 95-9.
- PENNOCK, C. A. & BARNES, I. C. 1976. The mucopolysaccharidoses. *J Med Genet*, 13, 169-81.
- PFEIFFER, R. A., KRESSE, H., BAUMER, N. & SATTINGER, E. 1977. Beta-glucuronidase deficiency in a girl with unusual clinical features. *Eur J Pediatr*, 126, 155-61.
- POLETO, E., PASQUALIM, G., GIUGLIANI, R., MATTE, U. & BALDO, G. 2018. Worldwide distribution of common IDUA pathogenic variants. *Clinical Genetics*.
- POORTHUIS, B. J., WEVERS, R. A., KLEIJER, W. J., GROENER, J. E., DE JONG, J. G., VAN WEELY, S., NIEZEN-KONING, K. E. & VAN DIGGELEN, O. P. 1999. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*, 105, 151-6.
- RAPOPORT, D. M. & MITCHELL, J. J. 2017. Pathophysiology, evaluation, and management of sleep disorders in the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*, 122S, 49-54.
- RUIJTER, G. J., VALSTAR, M. J., VAN DE KAMP, J. M., VAN DER HELM, R. M., DURAND, S., VAN DIGGELEN, O. P., WEVERS, R. A., POORTHUIS, B. J., PSHEZHETSKY, A. V. & WIJBURG, F. A. 2008. Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands. *Mol Genet Metab*, 93, 104-11.

- SANFILIPPO, S. J., PODOSIN, R., LANGER, L. & GOOD, R. A. Mental retardation associated with acid mucopolysacchariduria (heparitin sulfate type). *The Journal of Pediatrics*, 63, 837-838.
- SCARAVILLI, V., ZANELLA, A., CICERI, V., BOSATRA, M., FLANDOLI, C., LA BRUNA, A., SOSIO, S., PARINI, R., GASPERINI, S., PESENTI, A. & MORETTO, A. 2018. Safety of anesthesia for children with mucopolysaccharidoses: A retrospective analysis of 54 patients. *Paediatr Anaesth*, 28, 436-442.
- SCHNOOR, J., BUSCH, T., TUREMURATOV, N. & MERKENSCHLAGER, A. 2018. Pre-anesthetic assessment with three core questions for the detection of obstructive sleep apnea in childhood: An observational study. *BMC Anesthesiol*, 18, 25.
- SCOTT, H. S., BUNGE, S., GAL, A., CLARKE, L. A., MORRIS, C. P. & HOPWOOD, J. J. 1995. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat*, 6, 288-302.
- SEMENZA, G. L. & PYERITZ, R. E. 1988. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine (Baltimore)*, 67, 209-19.
- SHAPIRO, J., STROME, M. & CROCKER, A. C. 1985. Airway obstruction and sleep apnea in Hurler and Hunter syndromes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 94, 458-61.
- SHINHAR, S. Y., ZABLOCKI, H. & MADGY, D. N. 2004. Airway management in mucopolysaccharide storage disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 130, 233-7.
- SIMMONS, M. A., BRUCE, I. A., PENNEY, S., WRAITH, E. & ROTHERA, M. P. 2005. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 69, 589-95.
- SINHA, R., KUMAR, K. R., ANAND, R. K. & RAY, B. R. 2017. Unfavourable outcome after uneventful anaesthesia and surgery in a child with Hurler syndrome. *Indian J Anaesth*, 61, 853-855.
- SOLANKI, G. A., ALDEN, T. D., BURTON, B. K., GIUGLIANI, R., HOROVITZ, D. D., JONES, S. A., LAMPE, C., MARTIN, K. W., RYAN, M. E., SCHAEFER, M. K., SIDDIQUI, A., WHITE, K. K. & HARMATZ, P. 2012. A multinational, multidisciplinary consensus for the diagnosis and management of spinal cord compression among patients with mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab*, 107, 15-24.
- SOLANKI, G. A., SUN, P. P., MARTIN, K. W., HENDRIKSZ, C. J., LAMPE, C., GUFFON, N., HUNG, A., SISIC, Z., SHEDIAC, R., HARMATZ, P. R. & GROUP, C. S. P. S. 2016. Cervical cord compression in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI): Findings from the MPS VI Clinical Surveillance Program (CSP). *Mol Genet Metab*, 118, 310-8.
- STAPLETON, M., KUBASKI, F., MASON, R. W., YABE, H., SUZUKI, Y., ORII, K. E., ORII, T. & TOMATSU, S. 2017. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs*, 5, 295-307.
- SUAREZ-GUERRERO, J. L., GOMEZ HIGUERA, P. J., ARIAS FLOREZ, J. S. & CONTRERAS-GARCIA, G. A. 2016. [Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management]. *Rev Chil Pediatr*, 87, 295-304.
- SUH, S. H., OKUTANI, R., NAKASUJI, M. & NAKATA, K. 2010. Anesthesia in a patient with mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Anesth*, 24, 945-8.
- SUZUKI, K., SAKAI, H. & TAKAHASHI, K. 2018. Perioperative airway management for aortic valve replacement in an adult with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *JA Clin Rep*, 4, 24.
- TAYLOR, C., BRADY, P., O'MEARA, A., MOORE, D., DOWLING, F. & FOGARTY, E. 2008. Mobility in Hurler syndrome. *J Pediatr Orthop*, 28, 163-8.

- THEROUX, M. C., NERKER, T., DITRO, C. & MACKENZIE, W. G. 2012. Anesthetic care and perioperative complications of children with Morquio syndrome. *Paediatr Anaesth*, 22, 901-7.
- THORNE, J. A., JAVADPOUR, M., HUGHES, D. G., WRAITH, E. & COWIE, R. A. 2001. Craniovertebral abnormalities in Type VI mucopolysaccharidosis (Maroteaux-Lamy syndrome). *Neurosurgery*, 48, 849-52; discussion 852-3.
- TOBIAS, J. D. 1999. Anesthetic care for the child with Morquio syndrome: general versus regional anesthesia. *J Clin Anesth*, 11, 242-6.
- TODA, Y., TAKEUCHI, M., MORITA, K., IWASAKI, T., OE, K., YOKOYAMA, M. & HIRAKAWA, M. 2001. Complete heart block during anesthetic management in a patient with mucopolysaccharidosis type VII. *Anesthesiology*, 95, 1035-7.
- TOMATSU, S., AVERILL, L. W., SAWAMOTO, K., MACKENZIE, W. G., BOBER, M. B., PIZARRO, C., GOFF, C. J., XIE, L., ORII, T. & THEROUX, M. 2016. Obstructive airway in Morquio A syndrome, the past, the present and the future. *Mol Genet Metab*, 117, 150-6.
- TOMATSU, S., MONTANO, A. M., DUNG, V. C., GRUBB, J. H. & SLY, W. S. 2009. Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome). *Hum Mutat*, 30, 511-9.
- VALAYANNOPOULOS, V., NICELY, H., HARMATZ, P. & TURBEVILLE, S. 2010. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis*, 5, 5.
- VALSTAR, M. J., RUIJTER, G. J. G., VAN DIGGELEN, O. P., POORTHUIS, B. J. & WIJBURG, F. A. 2008. Sanfilippo syndrome: A mini-review. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 31, 240-252.
- VAN DEN BROEK, L., BACKX, A. P., COOLEN, H., WIJBURG, F. A., WEVERS, R., MORAVA, E. & NEELEMAN, C. 2011. Fatal coronary artery disease in an infant with severe mucopolysaccharidosis type I. *Pediatrics*, 127, e1343-6.
- VON FIGURA, K. 1977. Human alpha-n-acetylglucosaminidase. 2. Activity towards natural substrates and multiple recognition forms. *Eur J Biochem*, 80, 535-42.
- WALKER, P. P., ROSE, E. & WILLIAMS, J. G. 2003. Upper airways abnormalities and tracheal problems in Morquio's disease. *Thorax*, 58, 458-9.
- WALKER, R., BELANI, K. G., BRAUNLIN, E. A., BRUCE, I. A., HACK, H., HARMATZ, P. R., JONES, S., ROWE, R., SOLANKI, G. A. & VALDEMARSSON, B. 2013. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis*, 36, 211-9.
- WIPPERMANN, C. F., BECK, M., SCHRANZ, D., HUTH, R., MICHEL-BEHNKE, I. & JUNGST, B. K. 1995. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Pediatr*, 154, 98-101.
- WRAITH, J. E., BECK, M., GIUGLIANI, R., CLARKE, J., MARTIN, R. & MUENZER, J. 2008. Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med*, 10, 508-16.
- YEUNG, A. H., COWAN, M. J., HORN, B. & ROSBE, K. W. 2009. Airway management in children with mucopolysaccharidoses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 135, 73-9.
- YOUNG, I. D. & HARPER, P. S. 1982. Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases. *Arch Dis Child*, 57, 828-36.
- ZIELONKA, M., GARBADE, S. F., KOLKER, S., HOFFMANN, G. F. & RIES, M. 2017. Quantitative clinical characteristics of 53 patients with MPS VII: a cross-sectional analysis. *Genet Med*, 19, 983-988.
- ZIYAEIFARD, M., AZARFARIN, R., FERASATKISH, R. & DASHTI, M. 2014. Management of difficult airway with laryngeal mask in a child with mucopolysaccharidosis and mitral regurgitation: a case report. *Res Cardiovasc Med*, 3, e17456.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Promotionsarbeit unterstützt haben.

Ich bedanke mich bei allen Angestellten der Kinderklinik der Universitätsmedizin Mainz und der Villa Metabolica, die mich während der Erstellung meiner Promotionsarbeit betreut haben.

Dem Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informatik danke ich für die umfangreiche statistische Unterstützung im Rahmen der statistischen Analyse.

Ein großer Dank meinen Eltern, die mir diesen Lebensweg ermöglicht haben und mir immer ihre grenzenlose Unterstützung geschenkt haben.