

OrphanAnesthesia

Handlungsempfehlungen zur Anästhesie bei

- **Mitochondriopathien** (S. 324)
- **Morbus Hurler** (S. 329)

OrphanAnesthesia – Recommendation for the anaesthesiological management of patients with Mitochondrial cytopathy and Hurler syndrome

K. Hoppe · R. Plunien · F. Lehmann-Horn · K. Jurkat-Rott · M. Gösele · W. Klingler (Mitochondriopathien)

J. Stelzner · T. Terboven (Morbus Hurler)

orphan^anesthesia

Mitochondriopathien

(ICD 10: G71.3; Synonyme: Mitochondriopathien mit typischen Symptomkomplexen: Kearns-Sayre-Syndrom, progressive externe Ophthalmoplegie, Pearson-Syndrom, myoklonische Epilepsie mit zerlumpte roten Fasern (MERRF), mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktazidose und schlaganfallartigen Episoden (MELAS), Neuropathie mit Ataxie und Retinitis pigmentosa, mütterlich vererbtes Leigh-Syndrom, Lebersche hereditäre Optikusneuropathie, Morbus Leigh, POLG1-assoziierte Erkrankungen, mtDNA-Depletions-syndrom)

Zusammenfassung

Während Mitochondrien eine Vielzahl an Stoffwechselwegen beherbergen, unter anderem den Tricarbonsäure-Zyklus, Harnstoffzyklus sowie Fettsäureabbau durch β -Oxidation, umfasst ihre Hauptaufgabe die Produktion von Adenosintriphosphat durch aerobe Atmung. Mitochondriopathien sind eine genetisch und phänotypisch heterogene Gruppe mit einer Häufigkeit von 1:4.000. Dabei kann es zu Störungen einer der 13 durch mitochondriale DNA kodierten Protein-Untereinheiten der Atmungskettenkomplexe I, III, IV und V, der 22 tRNA und zwei rRNA (mitochondrial kodierte Mitochondriopathie) oder einer der ca. 1.000 im Zellkern kodierten Proteine, die für die mitochondriale Struktur und Funktion wichtig sind, kommen.

Mitochondrial kodierte Mitochondriopathien werden mütterlich vererbt, während zellkernkodierte Typen nach den klassischen Mendelschen Regeln vererbt werden (X-chromosomal rezessiver, autosomal rezessiver oder autosomal dominanter Erbgang). Die schwersten hereditären Mitochondriopathien, von denen viele letal sind, manifestieren sich

bereits im Säuglingsalter klinisch. Auch ein späteres Auftreten im jungen Erwachsenenalter ist beschrieben worden. Im Falle der durch mitochondriale DNA kodierten Störungen bestehen mutierte und normale mitochondriale DNA nebeneinander. Der Begriff „Heteroplasmie“ beschreibt die zufällig auftretenden Unterschiede im Verhältnis von mutierter zu normaler DNA im Zielgewebe während der Embryogenese und erklärt teilweise die erhebliche Variabilität der klinischen Manifestationen.

Üblicherweise sind Mitochondriopathien systemübergreifende Erkrankungen, wenngleich Manifestationen in Bezug auf ein einzelnes Organ oder spezifische Symptome überwiegen können. Betroffen sind typischerweise Organe mit hohem Energieumsatz, wie z. B. das zentrale Nervensystem, Muskeln, Herz, Leber und Nieren. Eine gestörte renale Bioenergetik führt zur tubulären Azidose und zu Anomalitäten der Skelettmuskulatur, die sich überwiegend in einer Dystonie äußern. Dysphagie, Pseudoobstruktion und Obstipation deuten auf eine gastrointestinale Beteiligung hin. Das Sehvermögen und das Gehör können eingeschränkt sein.



Medizinisches Wissen entwickelt sich kontinuierlich weiter. Neue Erkenntnisse sind in diesem Text eventuell nicht abgebildet. Empfehlungen sind keine Regeln oder Gesetze; sie stellen das Rahmenwerk der klinischen Entscheidungsfindung dar. Jeder Patient ist einzigartig; die klinische Betreuung muss sich nach den individuellen Gegebenheiten richten.

Die Diagnose könnte falsch sein; wo Zweifel bestehen, sollte sie nochmals überprüft werden.



Mehr über die Erkrankung, Referenzzentren und Patientenorganisationen finden Sie auf Orphanet: www.orpha.net

Interessenkonflikte

Die Autoren und Autorinnen erklären hiermit, keine finanziellen oder anderweitige Interessenkonflikte zu haben. Die Handlungsempfehlungen wurden nicht gesponsort.

Schlüsselwörter

OrphanAnesthesia – Handlungsempfehlungen – Seltene Erkrankungen – Mitochondriopathien – Morbus Hurler

Keywords

OrphanAnesthesia – Recommendations – Rare Diseases – Mitochondrial cytopathy – Hurler syndrome

Die Beteiligung endokriner Organe, die zu Diabetes mellitus, Hypoparathyreoidismus, Hypothyreose und Versagen der Gonaden führt, ist beschrieben worden. Im Zusammenhang mit der myoklonischen Epilepsie mit zerlumpten roten Fasern (MERRF) kommt es zu Krampfanfällen und Ataxie. Enzephalopathie ist ein Symptom des Leigh-Syndroms, das mit nekrotisierenden Läsionen im Hirn, insbesondere im Mittelhirn und Hirnstamm, eine kennzeichnende Pathologie aufweist. Klinisch definiert sich das Syndrom, das sich überwiegend im ersten Lebensjahr manifestiert, durch Dysphagie, epileptische Anfälle, Muskelhypotonie, Dystonie, Ataxie, Ophthalmoparese, Kardiomyopathie und schließlich respiratorisches Versagen. Demenz und schlaganfallartige Symptome sind wesentliche Merkmale der mitochondrialen Enzephalopathie mit Laktazidose und schlaganfallartigen Episoden (MELAS). Zudem ist auch das periphere Nervensystem betroffen, sodass es zur sensorischen axonalen Neuropathie kommt. Im Rahmen kardialer Manifestation kommt es u. a. zur hypertrophen Kardiomyopathie (im Rahmen der MELAS und des Leigh-Syndroms) oder Blockbildern, dilatativer Kardiomyopathie und Präexzitationssyndromen.

Im Erwachsenenalter auftretende Formen bieten anfangs typischerweise progressive Schwäche und Belastungsintoleranz der Haltungsmuskulatur, sensorineuralen Hörverlust, Ptosis, Ophthalmoparese, Versagen der Farb- oder Nachtsicht sowie zunehmende Ataxie. Leberinsuffizienz und Nierenbeteiligung sind typische Komponenten des De-Toni-Debré-Fanconi-Syndroms (überwiegend bei Kindern).

Summary

Although the mitochondria host several metabolic pathways including the tricarboxylic acid cycle, urea cycle, β -fatty acid oxidation, their primary function involves the generation of adenosine triphosphate via aerobic respiration. Mitochondrial disorders are genetically and phenotypically a heterogeneous group with an estimated incidence of one in 4,000. Genetically, one of the 13

protein subunits of the respiratory chain complexes I, III, IV and V, one of the 22 tRNAs or the two rRNAs (mitochondrial-encoded mitochondriopathy) or one of the approximately 1,000 nuclear-encoded proteins, which are important to mitochondrial structure and function, are impaired.

Mitochondrial-encoded mitochondriopathies are inherited maternally, while nuclear-encoded types are inherited with classical Mendelian genetics (X-linked recessive, autosomal recessive or autosomal dominant). The most severe, inherited mitochondrial disorders, many of them lethal, become clinically apparent during infancy. Later appearance in early adulthood has been described. In mitochondrial DNA-encoded disorders, normal and mutant mitochondrial DNA coexist. "Heteroplasmy" refers to the random differences in the ratio of mutant to normal mitochondrial DNA present in the target tissue during embryogenesis, which partially explains the marked variability in clinical manifestations.

Usually mitochondriopathies are multisystemic diseases, although single-organ manifestations or specific symptoms may prevail. Organs with a high-energy turnover like the central nervous system, muscle, heart, liver and kidney are typically affected. Impaired renal bioenergetics produce tubular acidosis, and skeletal muscle abnormalities, which present largely as dystonia. Dysphagia, pseudo-obstruction and constipation suggest gastrointestinal involvement. Vision and hearing may be reduced. Endocrine organ involvement resulting in diabetes mellitus, hypoparathyroidism, hypothyroidism and gonadal failure has also been described. Seizures and ataxia are associated with myoclonic epilepsy with ragged-red fibres (MERRF), and encephalopathy is a symptom of Leigh syndrome. Necrotising lesions within the brain, particularly in the midbrain and the brainstem, are typical pathological signs of Leigh syndrome. This syndrome, which typically begins within the first year of life, is clinically characterised by dysphagia, epileptic seizures, muscle hypotonia, dystonia, ataxia, ophthalmoparesis, cardiomyopathy and finally

respiratory failure. Dementia and stroke-like symptoms are major features of the mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). Furthermore, the peripheral nervous system is affected, causing axonal sensory neuropathy. Cardiac involvement includes hypertrophic cardiomyopathy (seen in MELAS and Leigh syndrome) or heart block, dilated cardiomyopathy and pre-excitation syndrome.

Initial symptoms of adult-onset forms are typically progressive postural muscle weakness/exercise intolerance, sensory-neural hearing loss, ptosis, ophthalmoparesis, failing colour or night vision, and worsening ataxia. Hepatic insufficiency and renal involvement are common components of Toni-Debre-Fanconi syndrome (primarily in children).

Typische operative Eingriffe

Schrittmacherimplantation, Kataraktchirurgie, Implantation von Cochlearprothesen, Muskel- und Hautbiopsien, orthopädische und abdominalchirurgische Eingriffe.

Anästhesieverfahren

Das anästhesiologische Management von Patienten mit Mitochondriopathien ist eine Herausforderung. Obwohl es anekdotische Berichte über die Anwendung verschiedener anästhesiologischer Verfahren ohne Komplikationen gibt, bleibt es unklar, welche Art der Anästhesie zu bevorzugen ist. So bleibt die Wahl des Anästhesieverfahrens von der Art des Eingriffs, den Komorbiditäten und anderen Faktoren abhängig.

Aus den zur Verfügung stehenden Daten geht kein Hinweis auf eine Assoziation mit der Malignen Hyperthermie (MH) hervor, die auf einen veränderten zellulären Kalziummetabolismus zurückzuführen ist. Nichtsdestotrotz könnten Narkosemedikamente metabolische Veränderungen auslösen, die zu MH-artigen Ereignissen führen könnten. Allerdings sind solche Ereignisse selten und in den meisten Fällen ohne Bezug zur Narkose.

Spinalanästhesien unter Anwendung von Bupivacain und Tetracain sind sicher

und ohne bleibende neuromuskuläre Anomalitäten durchgeführt worden. Epiduralanästhesien können ggf. lebensbedrohliche Laktazidosen unter der Entbindung verhindern. Aufgrund der möglichen Abnahme der mitochondrialen ATP-Synthese und reduzierter Enzymaktivität der Atmungskette sollten Lokalanästhetika allerdings nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Schlussendlich ist die Regionalanästhesie nicht kontraindiziert. Es ist allerdings von großer Bedeutung, die spezifischen Risiken und Vorteile mit dem Patienten und seinen Behandlern zu erörtern.

Allgemeinanästhesien unter Anwendung intravenöser und inhalativer Anästhetika sowie nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien sind als sicher beschrieben worden. Dennoch weisen die meisten Anästhetika einen dämpfenden Effekt auf die mitochondriale Funktion auf. Länger dauernde Narkosen (>48 Stunden) und Propofoldosierung über 4 mg/kg/h (66 µg/kg/h) erhöhen das Risiko einer mitochondrialen Dysfunktion, so dass die Überwachung des Serumlaktats dringend empfohlen wird. Bei anfälligen Individuen kann es auch schon bei kürzeren Narkosen zur Dysfunktion kommen. Benzodiazepine sind im Rahmen von Einzelfallberichten als sicher beschrieben worden. Eine Vielzahl von Patienten nimmt über Jahrzehnte Benzodiazepine zur Prophylaxe epileptischer Anfälle ein, ohne dass es dabei zu Komplikationen kommen würde. Allerdings sollten Benzodiazepine aufgrund ihrer möglichen negativen Wirkung auf die Leberleistung spärlich dosiert werden. Eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sedativa, Hypnotika und Opioiden ist beschrieben worden. Für kleinere Eingriffe stellt Ketamin eine gute Alternative dar.

Es lassen sich keine Berichte über den Einsatz der (Analgo-)Sedierung finden. Bei Patienten in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung (kardiopulmonale Beteiligung, Muskelschwäche, Ketose) sollte die (Analgo-)Sedierung nur nach vorsichtiger Bewertung des individuellen Risikos, insbesondere in Bezug auf respiratorisches Versagen und Aspiration, durchgeführt werden.

Notwendige ergänzende Diagnostik (neben der Regelversorgung)

Die Bestimmung der Glukose- und Laktatspiegel, Elektrolyte, Leberenzyme und Creatinkinase sind spezifische Untersuchungen, die präoperativ bei Mitochondriopathien durchgeführt werden. Biotinidasespiegel sind im Rahmen von Infektionen erniedrigt, sodass die Biotinsubstitution erforderlich sein kann.

Eine Beurteilung des Ausmaßes der muskuloskelettalen und neurologischen Einschränkungen inklusive der respiratorischen Funktion und des Schluckaktes sollte erfolgen.

Die Bestimmung der Oxygenierungsreaktion der Unterarmmuskulatur während und nach Arterienverschluss stellt ein einfach durchzuführendes Screening auf eine eingeschränkte Sauerstoffverwertung dar. Während und nach einem Arterienverschluss, der mit einem Tourniquet bewerkstelligt werden kann, werden deoxy[Hb+Mb] und oxy[Hb+Mb] gemessen. Patienten mit einer mitochondrialen Myopathie weisen veränderte Oxygenierungsreaktionen während und nach dem Arterienverschluss auf; diese Veränderungen könnten helfen, die individuelle Einschränkung des Patienten zu beurteilen.

Lungenfunktionstests (Spirometrie, MIP, MEP) und die Blutgasanalyse helfen, die Lungenfunktion zu beurteilen.

Ein 12-Kanal-EKG sollte zum Ausschluss von Präexzitationssyndromen und Leitungsdefekten (insbesondere Wolff-Parkinson-White) erfasst werden.

Die Leberfunktion sowie das mitochondriale Redoxpotenzial der Leber können durch die Messung des Verhältnisses der arteriellen zu den venösen Ketonkörpern, hier das Verhältnis von Acetoacetat zu 3-Hydroxybutyrat, bestimmt werden. Die metabolische Dysfunktion aufgrund der Leberbeteiligung kann zu Veränderungen des Glukose-, Laktat- und Proteinstoffwechsels führen (z. B. Diabetes mellitus).

Die präoperative Bestimmung der Ausgangslage kann bei der Beurteilung der Schwere postoperativ erhöhter Werte helfen.

Besondere Vorbereitung des Atemwegsmanagements

Bislang stehen keine Berichte über schwierige Atemwege in Patienten mit Mitochondriopathien zur Verfügung. Prophylaktische Antazida werden empfohlen.

Besondere Vorbereitungen für Transfusionen oder die Gabe von Blutprodukten

Der überwiegende Teil der Patienten weist keine Koagulopathie auf. Allerdings kann eine Leberbeteiligung mit einer Veränderung des INR einhergehen. Auch wurden in seltenen Fällen Thrombozytopenie und Thrombozytopathie bei Patienten mit Mitochondriopathien beschrieben.

Obwohl die Anwendung relativ kontraindiziert ist, nehmen einige Patienten mit Mitochondriopathien Valproinsäure ein, welche einen Einfluss auf die Blutgerinnung haben und die Blutungszeit verlängern kann.

Besondere Vorbereitungen bezüglich der Antikoagulation

Keine Evidenz deutet auf die Notwendigkeit einer routinemäßigen Antikoagulation hin. Bei Immobilisierung aufgrund von Muskelschwäche kann eine Thromboseprophylaxe erforderlich sein.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Lagerung, Transport und Mobilisierung

Patienten mit Mitochondriopathien leiden häufig unter generalisierter Muskelschwäche mit eingeschränkter kardiopulmonaler Kapazität. Aufgrund der eingeschränkten Energieversorgung sind periphere Nerven besonders anfällig für Lagerungsschäden.

Interaktion von chronischer Erkrankung und Anästhetika

Eine Kausalbehandlung der Mitochondriopathien existiert bislang nicht.

Kortikoide können eine Muskelschwäche verstärken (Steroidmyopathie) – möglicherweise im Zusammenhang mit steroidinduzierter Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies und Apoptose.

Valproinsäure sollte vermieden werden, da es OXPHOS und Histon-Deacetylase blockiert. Phenytoin inhibiert die mitochondriale ATPase. Obwohl relativ kontraindiziert, nehmen einige Patienten Valproinsäure ein, um epileptische Anfälle zu verhindern. Bei POLG1-Patienten ist Valproinsäure allerdings absolut kontraindiziert.

Medikamente, die Bradykardien hervorrufen können, also z. B. Amiodaron und Betablocker, müssen mit größter Vorsicht eingesetzt werden. Überdies ist berichtet worden, dass Carvedilol (Atmungsketten-)Komplex 1 inhibiert und Amiodaron sowie Tetrazykline die β -Oxydierung inhibieren.

Atmungskettenkomplex 1 wird zudem auch durch Biguanide, Thiazolidinedione, Fibrate, Statine, Haloperidol, Chlorpromazin, Quetiapin, Risperidon und Chloramphenicol inhibiert.

Anästhesiologisches Vorgehen

Da die Magenentleerung verzögert ist und die bulbären Reflexe reduziert sind, wird eine modifizierte Ileuseinleitung ohne Anwendung von Succinylcholin empfohlen. Bei elektiven Eingriffen sollte die Gabe von H₂-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmern vor einer Narkose in Erwägung gezogen werden.

Aufgrund der höheren Empfindlichkeit sollten Hypnotika und Opioide spärlich dosiert werden. Propofol ist bei einer großen Anzahl Patienten sicher angewandt worden. Allerdings sollte die prolongierte Gabe (>48 Stunden) vermieden werden. Volatile Anästhetika sind eingesetzt worden. Der sichere Einsatz von Sevofluran bei Patienten mit myoklonischer Epilepsie mit zerlumpten roten Fasern ist berichtet worden. Bei einem Patienten mit Leigh-Syndrom mit vorbestehenden respiratorischen Anomalien führte die Einleitung mit Propofol und Aufrechterhaltung mit Desfluran zu erfolglosem Weaning und dem Tod des Patienten. Einem Zusammenspiel des vorbestehenden Defektes der oxydativen

Phosphorylierung und der postoperativ erhöhten Entzündungsmediatoren, die eine inhibitorische Wirkung auf den mitochondrialen Elektronentransport haben, wurde eine wesentliche Rolle im fatalen Ausgang in diesem Fall zugeschrieben.

Depolarisierende Muskelrelaxanzien sind streng kontraindiziert, da es ein Risiko des hyperkaliämischen Herzstillstandes gibt. Niedrig dosiertes Atracurium oder Vecuronium mit Train-of-Four-Überwachung sollten bevorzugt werden. Einige Fallberichte legen eine erhöhte Empfindlichkeit betroffener Muskeln gegenüber Mivacurium nahe.

Alle mitochondrialen Myopathien machen eine stringente perioperative Zuckereinstellung erforderlich, um Hypo- und Hyperglykämien – wobei letztere zur Laktazidose führen – zu vermeiden. Ein ausgeglichener Elektrolythaushalt sollte sichergestellt werden.

Exzessive präoperative Nüchternheit, metabolischer Stress und Schmerzen sollten minimiert werden.

Eine akute Laktazidose kann durch die intravenöse Gabe von Dichloroacetat, welches zur Stimulation der Pyruvatdehydrogenase mit Umwandlung von Laktat in Pyruvat führt, reduziert werden. Aufgrund der Nebenwirkungen mit Entstehung einer peripheren Neuropathie kann die Anwendung zur Behandlung der chronischen Laktazidose allerdings nicht empfohlen werden.

Besonderes oder zusätzliches Monitoring

Die engmaschige Regulierung der Körpertemperatur wird dringend empfohlen. Die autonome Regulation, auch der Temperatur, ist bei Mitochondriopathien häufig eingeschränkt. Postoperatives Zittern erhöht den Energiebedarf. Alle Flüssigkeiten sollten körperwarm vorgewärmt werden.

Neuromuskuläres Monitoring wird bei Einsatz von Muskelrelaxanzien dringend empfohlen. Die Bestimmung der Ausgangswerte vor Gabe von Muskelrelaxanzien ist dabei wichtig.

Da ein erhöhtes Risiko kardialer Leistungsstörungen besteht, sollte der Anschluss an einen externen Schrittmacher/

Defibrillator in Erwägung gezogen werden. Ein Defibrillator/Schrittmacher sollte unverzüglich zur Verfügung stehen.

Engmaschiges Monitoring der Laktatwerte wird dringend empfohlen. Die Creatinkinase sollte regelmäßig bestimmt werden.

In Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung und des durchzuführenden Eingriffs sind erweiterte Maßnahmen, so z. B. die arterielle Kanülierung, Überwachung der Schlagvolumenvariation und ösophageale Doppler-Sonographie oder zentrale Venenkatheterisierung zu empfehlen. Bei Kardiomyopathie sollte ein Kardiologe einbezogen werden. TEE oder PA-Katheter sollten bei diesen Patienten in Erwägung gezogen werden.

Mögliche Komplikationen

Patienten mit Mitochondriopathien haben aufgrund der Muskelschwäche ein hohes Risiko für Atemversagen und Aspiration.

Succinylcholin sollte aufgrund des Risikos einer Hyperkaliämie vermieden werden.

Die Wirkdauer nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien ist verlängert.

Patienten mit Mitochondriopathien reagieren höchst empfindlich auf Hypnotika, Opioide und Sedativa. Gerade bei spontanatmenden Patienten wird zur Vorsicht bei der Opiatgabe geraten, da eine weitere Einschränkung der Atemsteuerung zur respiratorischen Azidose und Zunahme der vorbestehenden metabolischen Azidose führen kann.

Patienten sollten postoperativ auf einer Intensivstation überwacht werden. Die Entlassung kann verzögert sein.

Postoperative Versorgung

Das Ausmaß der postoperativen Überwachung ist vom chirurgischen Eingriff sowie vom präoperativen Gesundheitszustand abhängig.

Die postoperative Aufnahme auf eine Intensivstation sollte vorab geplant werden. Eine Überwachung über 24 Stunden wird empfohlen.

Eine längere Immobilisation sollte vermieden werden.

Wenn eine postoperative Beatmung erforderlich ist, sollten aggressives Weaning eingeleitet und nicht-invasive Beatmung bevorzugt werden. Die aufmerksame Überwachung der Atmungsfunktion ist essenziell.

Die arterielle Blutgasanalyse sollte engmaschig erfolgen und notwendige Anpassungen sollten durchgeführt werden. Geringe hepatische mitochondriale Aktivität, Abnahme der Phagozytose durch Kupferzellen sowie der Aktivität des retikuloendothelialen Systems machen eine postoperative Infektion wahrscheinlich.

Krankheitsassoziierte Notfälle und Auswirkungen auf Anästhesie und Erholung

Unter allen Umständen ist die suffiziente Oxygenierung kritisch wichtig, da eine Hypoxie zu einer Verschlechterung einer vorbestehenden metabolischen Azidose führen könnte.

Ambulante Anästhesie

Die ambulante Anästhesie sollte vermieden werden, wenn die notwendige verlängerte postoperative Überwachung nicht gewährleistet werden kann.

Geburtshilfliche Anästhesie

Die Regionalanästhesie könnte den Sauerstoffverbrauch unter der Geburt um 25 % reduzieren. Für die Epiduralanästhesie wurde eine Reduktion des Serumlaktatspiegels unter der Sectio caesarea berichtet. Allerdings mag eine elektive Sectio caesarea für Patienten, die schon

bei geringer Belastung Atemnot erfahren, sowie bei dekompensierter Laktazidose indiziert sein.

Literatur

1. Shipton EA, Prosser DO: Mitochondrial myopathies and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:173–178
2. Klingler W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K: Complications of anaesthesia in neuromuscular disorder. *Neuromuscul Disord* 2005;15:195–206
3. Niezgoda J, Morgan PG: Anesthetic considerations in patients with mitochondrial defects. *Pediatr Anaesth* 2013;23:785–793
4. Finsterer J, Segall L: Drugs interfering with mitochondrial disorder. *Drug Chem Toxicol* 2010; 33:138–151
5. Muravchick S: Clinical implications of mitochondrial disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60:1553–1560
6. Sasano N, Fujita Y, So M, Sobue K, et al: Anesthetic management of a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) during laparotomy. *J Anesth* 2007;21:72–75
7. Maurtua M, Torres A, Ibarra V, et al: Anesthetic management of an obstetric patient with MELAS syndrome: case report and literature review. *Int J Obstet Anaesth* 2009;17:370–373
8. Muravchick S, Levy RJ: Clinical implications of mitochondrial dysfunction. *Anesthesiology* 2006;105:819–837
9. Foolitt EJ, Sinha MD, Raiman JAJ, et al: Mitochondrial disorders and general anaesthesia: a case series and review. *Br J Anaesth* 2008;100:436–441
10. Driessen JJ: Neuromuscular and mitochondrial disorders: what is relevant to the anaesthesiologist? *Curr Opin Anaesth* 2008;21:350–355
11. Gurrieri C, Kivela JE, Bojanic K, et al: Anesthetic considerations in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke like episodes syndrome: a case series. *Can J Anesth* 2011;58:751–763
12. Nielsen TH, Bindslev TT, Pedersen SM, et al: Cerebral energy metabolism during induced mitochondrial dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:229–235
13. Kotzailias N, Finsterer J, Zellner M, Marsik C, Dukic T, Jilma B: Platelet function in mitochondrial pathology with stroke and stroke like episodes. *Thromb Haemost* 2004;91:544–552
14. Abdallah C: Considerations in perioperative assessment of valproic acid coagulopathy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014;10:7–9
15. Ibanez C, Fernandez-Gonzalez H: Emergency anesthesia in a woman with mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2011;58:585–587
16. Boone J, Celie B, Dumortier J, et al: Forearm muscle oxygenation responses during and following arterial occlusion in patients with mitochondrial myopathy. *Respir Physiol Neurobiol* 2014;190:70–75
17. Grattan-Smith PJ, Shield LK, Collins KJ: Acute respiratory failure precipitated by general anesthesia in Leigh's syndrome. *J Child Neurol* 1990;5:137–141
18. Casta A, Quackenbush EJ, Houck C, et al: Perioperative white matter degeneration and death in a patient with a defect in mitochondrial oxidative phosphorylation. *Anesthesiology* 1997;87:420–425.

Korrespondenzadresse

**Dr. med.
Kerstin Hoppe**

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie,
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt, Deutschland
E-Mail: hoppekerstinmed@t-online.de

Morbus Hurler

(ICD 10: E76.0; Synonyme: Mucopolysaccharidosis (MPS) I-H, Alpha-L-Iduronidase Deficiency; Pfaundler-Hurler-Syndrom)

Zusammenfassung

Der Morbus Hurler ist eine seltene lysosomale Speicherkrankheit, die in die Gruppe der Mukopolysaccharidosen Typ I (MPS I) mit autosomal-rezessivem Erbgang einzuordnen ist. Es werden drei Phänotypen von zunehmendem

Schweregrad unterschieden: Das Scheie-Syndrom als mildeste, das Hurler-Scheie-Syndrom (MPS I-HS) als intermediäre und das Hurler-Syndrom (MPS I-H) als schwerste Verlaufsform. Der genetische Defekt bei Patienten mit einem Hurler-Syndrom führt zu einem kompletten

Fehlen der α -L-Iduronidase-Aktivität. Dies resultiert in einer zunehmenden Akkumulation von Glykosaminoglykanen und einer dadurch bedingten Multiorgandysfunktion. Die Prävalenz des Hurler-Syndroms wird auf 0,7–1,6/100.000 geschätzt.

Patienten mit MPS I-H zeigen progressive kognitive Einschränkungen und somatische Störungen. Die auftretenden Abnormalitäten des Skeletts (HWS-Instabilität, reduzierte Gelenkbeweglichkeit, eingeschränkte Mobilität, Wachstumsverzögerung oder Wachstumsstopp in der Kindheit, typische faziale Dysmorphien mit kurzem und bewegungslimitiertem Hals) werden zusammenfassend als Dysostosis multiplex bezeichnet. Weitere Zeichen und Symptome beinhalten kardiale Erkrankungen (Kardiomyopathien, Klappendysfunktionen), restriktive Lungenerkrankungen, häufige respiratorische Infekte, verschiedene Typen von Hernien, kommunizierende Hydrozephalie, Rückenmarkskompressionen, Trübungen der Cornea, Hörverlust sowie alle Arten von Organomegalien. Eine Atemwegsobstruktion kann aufgrund der Hypertrophie des Weichteilgewebes auf allen Ebenen (choanale Enge, adenotonsilläre Hypertrophie, Makroglossie, verdickte pharyngeale und laryngeale Strukturen, subglottische Stenosen und Tracheobronchomalazien) auftreten. Diese Veränderungen resultieren häufig in schwerwiegenden obstruktiven Schlafstörungen (OSAS). Dysplasien des Dens und deutlich bewegungseingeschränkte Kiefergelenke mit reduzierter Mundöffnung können ebenfalls auftreten.

Die Lebenserwartung für das unbehandelte Hurler-Syndrom liegt gewöhnlich unter zehn Jahren. Obwohl eine hämatopoetische Stammzelltransplantation mit schwerwiegenden Risiken verbunden ist, stellt sie die einzige therapeutische Option dar, die die intellektuelle Entwicklung ermöglicht und die kardiopulmonale Funktion verbessert. Hierzu sollte sie vor Vollendung des zweiten Lebensjahres durchgeführt werden. Die Veränderungen des Skeletts zeigen hierdurch jedoch keine Verbesserung.

Seit Mitte 2013 steht mit Laronidase ein Medikament zur Enzym-Substitutions-Therapie zur Verfügung. Es wird einmal pro Woche verabreicht und führt zur Verbesserung der Lungenfunktion und der Gelenkbeweglichkeit. Die neuropsychologischen Manifestationen der Erkrankung werden hierdurch nicht beeinflusst.

Summary

Hurler syndrome is a rare lysosomal storage disease belonging to the group of mucopolysaccharidoses type I (MPS I) with an autosomal recessive transmission. MPS I is subdivided into three phenotypes of increasing severity: Scheie syndrome being the mildest, Hurler-Scheie syndrome (MPS I-HS) intermediate and Hurler syndrome (MPS I-H) the most severe. The genetic defect in MPS I-H results in a complete deficiency of the enzyme α -L-iduronidase. This leads to progressive accumulation of glycosaminoglycans causing multi-organ dysfunction. The prevalence of MPS I-H is estimated at 0.7-1.6/100,000.

Patients presenting with MPS I-H have progressive cognitive impairment and somatic disorders. The skeletal abnormalities (cervical spine instability, loss of joint range of motion, restricted mobility, growth slowing or arresting in childhood, short stature, typical facial features with a short and stiff neck) seen in these patients are collectively referred to as dysostosis multiplex. Other signs and symptoms include cardiac disease (cardiomyopathies, valvular dysfunction), restrictive lung disease, frequent and recurrent respiratory infections, different types of hernias, communicating hydrocephalus, compression of the spinal cord, corneal clouding, loss of hearing and all types of organomegaly. The airway is obstructed at all levels due to hypertrophy of the soft tissue with narrowed nasal passage, adenotonsillar hypertrophy, macroglossia and thickened laryngeal and pharyngeal structures, subglottic narrowing and tracheobronchomalacia. These pathologies often result in severe obstructive sleep apnoea (OSA). There might also be odontoid dysplasia and stiff temporomandibular joint with reduced mouth opening.

Life expectancy for untreated MPS I-H is usually under 10 years. Although haematopoietic stem cell transplantation is associated with several risks, it is the only therapeutic option to preserve intellectual development and also improves cardiac and respiratory function and the problems of airway obstruction. It

has to be performed before the age of 2 years. Skeletal abnormalities show no improvement.

The enzyme substitute (laronidase) obtained EU marketing authorisation as an orphan drug in 2003. Given through weekly infusions, it leads to improvement of lung function and joint mobility. However, the neuropsychological manifestations are not influenced by enzyme replacement therapy.

Typische operative Eingriffe

- Inguinale, umbilicale und ventrale Hernien
- Adenotonsillektomie
- kardiochirurgische Eingriffe
- Karpaltunnelsyndrom
- Hornhauttransplantationen
- VP-Shunt-Anlagen
- Fusionen der Halswirbelsäule
- operative Lösung von Kontrakturen der großen Gelenke
- Knochenmarktransplantationen
- Herzkatheteruntersuchungen.

Anästhesieverfahren

Die Indikation zu operativen Eingriffen oder diagnostischen Verfahren mit der Notwendigkeit einer anästhesiologischen Betreuung muss in allen Fällen kritisch überprüft werden. Die 30-Tages-Mortalität im Rahmen von operativen Eingriffen liegt bei Patienten mit Morbus Hurler bei bis zu 4,2 %. Diese hohe Mortalität ist hauptsächlich durch respiratorische Probleme (schwierige Maskenbeatmung, schwierige Intubation, restriktive und obstruktive Ventilationsstörungen) bedingt. Grundsätzlich sind alle Verfahren der Allgemein- und Regionalanästhesie möglich.

Die Prämedikation mit Benzodiazepinen und Clonidin ist in Abhängigkeit der Schwere der obstruktiven Schlafapnoe kritisch zu betrachten.

Bezüglich der üblicherweise verwendeten Medikamente bestehen darüber hinaus keine krankheitsspezifischen Kontraindikationen. Nach Sicherung des Atemwegs können unter Beachtung der vorliegenden Organdysfunktionen prinzipiell alle Anästhetika, Analgetika und Muskelrelaxantien verwendet werden.

Kurzwirksame Medikamente wie Sevofluran, Desfluran, Propofol und Remifentanyl sollten bevorzugt werden. Für kurze Interventionen bietet sich die Kombination aus Ketamin und Propofol mit der Möglichkeit einer erhaltenen Spontanatmung an. In jedem Fall sollte man auf schwerwiegende Obstruktionen der Atemwege vorbereitet sein.

Wann immer möglich, sollten Verfahren der Regional- oder Lokalanästhesie zur Reduktion des Verbrauchs an kardiopulmonal depressiv wirkenden Medikamenten verwendet werden. Fallberichte über Regionalanästhesieverfahren bei Patienten mit Morbus Hurler sind dennoch rar. Für Spinal-, Epidural- und Kaudalanästhesien existieren sowohl Berichte über erfolgreiche als auch erfolglose Anwendungen. Eine mögliche Erklärung für gescheiterte Regionalverfahren könnte die Ablagerung von Mukopolysacchariden im Epiduralraum oder in den Myelinscheiden der Nervenfasern sein.

Die Durchführung ist häufig durch anatomische Veränderungen erheblich erschwert. Die Kontrolle mittels Ultraschall sollte von daher wann immer möglich angewendet werden.

Notwendige ergänzende Diagnostik (neben der Regelversorgung)

Vor der Durchführung einer Narkose müssen die Patienten systematisch auf kardiovaskuläre, pulmonale, neurologische Auffälligkeiten sowie auf Besonderheiten des muskuloskelettalen Systems untersucht werden.

Präoperativ sollten folgende Untersuchungsergebnisse vorliegen:

- arterielle Blutgasanalyse, Blutbild, Gerinnung, Nierenfunktion, Elektrolyte,
- Röntgen-Thorax, Röntgen der HWS (in Flexion und Extension zur Beurteilung der Stabilität),
- neurologische Untersuchung (klinische Zeichen von Myelonkompression oder Hydrozephalus, ggf. Bildgebung mittels CT oder MRT,
- EKG, Echokardiographie (ggf. Herzkatheteruntersuchung) mit

der Frage nach Kardiomyopathien, endokardialer Fibroelastose, Klap-pendysfunktionen, Koronarstenosen,

- ggf. flexible Bronchoskopie,
- Lungenfunktionstests,
- Polysomnographie.

Besondere Vorbereitung des Atemwegsmanagements

Patienten mit Morbus Hurler stellen möglicherweise die Patientengruppe mit den schwierigsten Atemwegen dar. Schwierigkeiten beim Atemwegsmanagement werden bei über 50 % der Fälle, frustrierte Intubationsversuche bei bis zu 23 % der Fälle berichtet. Die konventionelle Laryngoskopie wird bei 30–40 % der Patienten als schwierig (C+L ≥ 3) beschrieben. Eine hämatopoetische Stammzelltransplantation vor Vollendung des zweiten Lebensjahres reduziert die Anzahl an Atemwegskomplikationen (durch eine Reduktion der Ablagerung von Glykosaminoglykanen im Bereich der oberen Atemwege) signifikant.

Bedingt durch die typischen fazialen Dysmorphien passen die üblicherweise verwendeten Beatmungsmasken häufig nicht wie gewohnt. Bei Ventilationsproblemen sollte als erste Maßnahme in der Regel die Insertion eines oropharyngealen Tubus und das Halten der Maske mit zwei Händen in Kombination mit einem Esmarch-Handgriff erfolgen. Das wichtigste Hilfsmittel bei Patienten mit Morbus Hurler ist jedoch die Larynxmaske. Auch wenn die Ventilation mittels LMA mitunter schwierig sein kann, ist eine Oxygenierung in fast allen Fällen möglich.

Zusätzlich zum Standardequipment sollten vorgehalten werden:

- verschiedene Arten von Beatmungsmasken und Larynxmasken
- flexibles Bronchoskop
- Tracheoskop nach Bonfils/Brambrink
- Videolaryngoskopie.

Die Tracheotomie stellt wie gewohnt die letzte Option der Atemwegssicherung dar. Aufgrund der hohen Rate an Atemwegskomplikationen sollte der HNO-Arzt jedoch im „Stand-by“ sein. In

manchen Fällen kann die präoperative Beurteilung eine elektive Tracheotomie in Spontanatmung notwendig werden lassen. Die Tracheotomie kann durch das veränderte Weichteilgewebe jedoch enorm erschwert sein. Ebenso kann eine Trachealstenose distal der Tracheotomiestelle vorliegen und die Ventilation erschweren!

Besondere Vorbereitungen für Transfusionen oder Gabe von Blutprodukten

Es ist keine krankheitsspezifische Blutungsneigung bekannt.

Nach allogener Stammzelltransplantation ist bezüglich der Transfusion zellulärer Blutkomponenten Vorsicht geboten. Die Bundesärztekammer empfiehlt nach HSCT für mindestens sechs Monate bzw. bis zur vollständigen Rückkehr der immunologischen Funktion die Transfusion von bestrahlten Blutprodukten.

Besondere Vorbereitungen bezüglich der Antikoagulation

Es existiert keine Evidenz, die eine routinemäßige Antikoagulation unterstützt. Das Ausmaß der Prophylaxe richtet sich nach der jeweiligen Operation/Intervention.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Lagerung, Transport und Mobilisierung

Durch Spinalkanalstenosen kann es vor allem im kraniozervikalen Bereich (aber auch in allen anderen Bereichen) zu Myelonkompressionen kommen. Eine atlanto-occipitale Instabilität (wenn auch eher typisch bei MPS IV und VI) ist bei Patienten mit MPS I-H beschrieben und sollte ausgeschlossen bzw. beachtet werden.

Interaktion von chronischer Erkrankung und Anästhetika

Es sind keine spezifischen Interaktionen bekannt. Allerdings sind aktuell keine pharmakokinetischen oder -dynamischen Daten bzw. Untersuchungen bezüglich Interaktionen verfügbar.

Anästhesiologisches Vorgehen

Anästhesiologische Verfahren an Patienten mit einem MPS I-H sollten von einem sehr erfahrenen Team, bestehend aus zwei Narkoseärzten und mindestens einer Fachpflegekraft, durchgeführt werden. Die anatomischen Besonderheiten der Erkrankung lassen einen umfangreichen Plan sowohl bezüglich des Atemwegsmanagements als auch bezüglich der verschiedenen Handlungsoptionen im Falle des Auftretens von Komplikationen notwendig werden.

Vor elektiven Eingriffen sollten die Patienten frei von respiratorischen Infekten sein. Dementsprechend ist es angebracht, den Eingriff im Falle eines bestehenden Infekts des Respirationstrakts zu verschieben. Mitunter kann eine präoperative Atropingabe zur Verminderung exzessiver Sekretion sinnvoll sein.

Die Einleitung der Narkose selbst kann intravenös oder inhalativ erfolgen.

Vor Beginn einer inhalativen Einleitung sollte aufgrund der hohen Anzahl von Atemwegsproblemen ein sicherer intravenöser Zugang bereits vorhanden sein. Da die Anlage häufig deutlich erschwert ist, muss das für einen intraossären Zugang notwendige Material jederzeit unmittelbar verfügbar sein.

Einige Anästhesisten bevorzugen eine inhalative Einleitung mit erhaltener Spontanatmung unter Applikation eines PEEP. Dieses Vorgehen bietet häufig eine bessere Stabilität und Kontrolle der oberen Atemwege.

Mittels einer vorsichtigen Titration von Propofol 0,5 % gelingt jedoch in den meisten Fällen ebenfalls eine sichere und sanfte Einleitung.

Die Gabe von Muskelrelaxantien sollte bis zur Sicherung des Atemwegs vorsichtig erfolgen. Rocuronium bietet hier den Vorteil der Kombination einer kurzen Anschlagszeit mit der Möglichkeit einer sofortigen Reversierung mittels Sugammadex. Dies kann in Notfällen von entscheidender Bedeutung sein.

Larynxmasken bieten durch die Schienung der oberen Atemwege in der Mehrzahl der Fälle ausreichende Ventilationsbedingungen. Im Falle einer ausreichenden Ventilation sollte die Larynxmaske, falls für den entsprechenden

Eingriff geeignet, das Mittel der Wahl zur Sicherung des Atemwegs sein. Sollte eine endotracheale Intubation notwendig sein, kann die LMA gut als Führung für flexible Endoskope zur fiberoptischen Intubation genutzt werden. Die hierfür geeignete Tubusgröße muss vor Beginn der Einleitung bekannt sein.

Wenn die Maskeneinleitung problemlos möglich ist, kann die fiberoptische Intubation alternativ auch über einen „Mainzer-Adapter“ oder eine „Frei-Maske“ erfolgen. Auch wenn die fiberoptische Wachintubation beim Erwachsenen als Mittel der Wahl beim schwierigen Atemweg gilt, ist die hierfür notwendige Kooperation des Kindes mit MPS I-H nahezu niemals erreichbar. Eine Sedierung der kleinen Patienten ist von daher so gut wie immer notwendig.

Patienten mit MPS haben empfindliche Schleimhäute und kontaktinduzierte Blutungen können die Sicht über die Fiberoptik deutlich erschweren. Eine Verletzung der subglottischen Strukturen in einem schon vorher eingegengten Atemweg kann zu deletären Konsequenzen führen und sollte durch eine umsichtige Wahl der Tubusgröße, eine Minimierung der Anzahl der Intubationsversuche und eine konsequente Messung des Cuffdrucks möglichst vermieden werden.

Eine direkte Laryngoskopie sollte nur mit äußerster Vorsicht erfolgen und eine Reklination des Kopfes muss aufgrund der möglichen atlanto-occipitalen Instabilität vermieden werden. Die Verwendung von Videolaryngoskopen mit altersentsprechenden Spateln bietet gute Möglichkeiten einer atraumatischen Intubation unter Vermeidung einer Reklination des Kopfes.

Ausleitung und Extubation stellen einen weiteren kritischen Punkt in der Versorgung der Kinder mit MPS I-H dar. Eine „multilevel airway obstruction“ kann in dieser Phase jederzeit auftreten. Die Extubation sollte aus diesem Grund beim wachen Patienten erfolgen.

Besonderes oder zusätzliches Monitoring

Die Indikation zu einem erweiterten Monitoring hängt letztlich vom operativen Eingriff und vom Stadium der Er-

krankung ab. Bei Patienten mit schweren Einschränkungen der kardiopulmonalen Funktion sollte dementsprechend die Anlage eines zentralvenösen und eines arteriellen Katheters erfolgen.

Mögliche Komplikationen

- Obstruktionen des Atemwegs auf allen Ebenen
- Ein Kollabieren der Atemwege ist häufig und unterdruckbedingte Lungengödeme (NPPE) sind beschrieben.
- obstruktive und restriktive Ventilationsstörungen
- kardiozirkulatorische Probleme durch vorbestehende Pathologien
- Myelonkompressionen (vor allem im Bereich der Halswirbelsäule).

Postoperative Versorgung

Das Ausmaß der postoperativen Überwachung hängt vom operativen Eingriff und vom präoperativen Zustand des Patienten ab. Die Überwachung auf einer Intensivstation ist bei präoperativ wenig beeinträchtigten und zeitgleich postoperativ stabilen Patienten nicht zwingend notwendig. Sie muss jedoch auch bei „kleinen“ operativen Eingriffen aufgrund der hohen Anzahl respiratorischer Komplikationen jederzeit verfügbar sein.

Krankheitsassoziierte Notfälle und Auswirkungen auf Anästhesie und Erholung

Bis ca. 3 Stunden nach Gabe von Laronidase sind massive Obstruktionen der oberen Atemwege und Urtikaria beschrieben. Diese scheinen allergisch bedingt und IgE-vermittelt zu sein. Von daher sollten elektive Eingriffe niemals an den Tagen der Applikation der Enzymsubstitution stattfinden!

Ambulante Anästhesie

Einige in der Behandlung von Patienten mit MPS erfahrene Zentren führen bei wenig beeinträchtigten Patienten auch ambulante Eingriffe durch. Daten über Komplikationen bei ambulanter Behandlung liegen allerdings keine vor.

Geburtshilfliche Anästhesie

Abgesehen von drei Fallberichten gibt es bislang keine Daten zu Schwangerschaften bei Frauen mit MPS I-H. Einer davon beschreibt die erfolgreiche Durchführung einer Sectio caesarea in Epiduralanalgesie. Andere Berichte über geburtshilfliche Anästhesieverfahren sind nicht verfügbar. Aufgrund der bekanntenmaßen hohen Rate an Atemwegsprobleme bei Patienten mit Morbus Hurler erscheint die Durchführung eines Regionalanästhesieverfahrens als sinnvollste Maßnahme.

Literatur

1. Aucoin S, Vlaten A, Hackmann T: Difficult airway management with the Bonfils fiberscope in a child with Hurler syndrome. *Pediatr Anesth* 2009;19:422–423
2. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, et al: Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:1183–1197
3. Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, et al: Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:225–233
4. Frawley G, Fuenzalida D, Donath S, et al: A retrospective audit of anesthetic techniques and complications in children with mucopolysaccharidosis. *Pediatr Anesth* 2012;22:737–744
5. Genetics home reference (<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/mucopolysaccharidosis-type-i>)
6. Kamin W: Diagnosis and management of respiratory involvement in Hunter syndrome. *Acta Paediatr Suppl* 2008; 97:57–60
7. Khan FA, Khan FH: Use of the laryngeal mask airway in mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth* 2002;12:468
8. Kirkpatrick K, Ellwood J, Walker RWM: Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) and anesthesia: the impact of bone marrow transplantation, enzyme replacement therapy, and fiberoptic intubation on airway management. *Pediatr Anesth* 2012; 22:745–751
9. Mahoney A, Soni N, Vellodi A: Anaesthesia and the mucopolysaccharidoses: a review of patients treated by bone marrow transplantation. *Paediatr Anaesth* 1992;2:317–324
10. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, et al: Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr* 2009;155:32–46
11. Megens JM, de Wit M, van Hasselt PM, et al: Perioperative complications in patients diagnosed with mucopolysaccharidosis and the impact of enzyme replacement therapy followed by hematopoietic stem cell transplantation at early age. *Pediatr Anesth* 2014;24:521–527
12. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA: Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009;123:19–29
13. Muenzer J: Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011;50:v4–v12
14. Muhlebach MS, Wooten W, Muenzer J: Respiratory manifestations in mucopolysaccharidosis. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:133–138
15. Orchard PJ, Milla C, Braunlin E, et al: Pre-transplant risk factors affecting outcome in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1239–1246
16. OrphaNet (http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=93473)
17. Osthaus WA, Harendza T, Witt LA, et al: Paediatric airway management in Mucopolysaccharidosis 1: a retrospective case review. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:204–207
18. Schroeder L, Orchard P, Whitley CB, et al: Cardiac ultrasound findings in infants with severe (Hurler Phenotype) untreated mucopolysaccharidosis (MPS) Type I. *JIMD Rep* 2013;10:87–94
19. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, et al: A follow up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab* 2007;90:171–180
20. Tandon V, Williamson JB, Cowie RA, Wraith JE: Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:938–944
21. Walker RW, Darowski M, Morris P, et al: Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children. *Anaesthesia* 1994;49:1078–1084
22. Walker RW, Allen DL, Rothera MR: A fiberoptic intubation technique for children with mucopolysaccharidoses using the laryngeal mask airway. *Paediatr Anaesth* 1997;7:421–426
23. Walker RW: The laryngeal mask airway in the difficult paediatric airway: an assessment of positioning and use in fiberoptic intubation. *Paediatr Anaesth* 2000;10:53–58
24. Walker RW, Colovic V, Robinson DN: Postobstructive pulmonary oedema during anaesthesia in children with mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth* 2003;13:441–447
25. Walker RW: The laryngeal mask airway in the difficult paediatric airway: an assessment of positioning and use in fiberoptic intubation. *Pediatr Anesth* 2000;10:53–58
26. Walker R, Belani KG, Braunlin EA, et al: Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Dis* 2013;36:211–219
27. Yalcin S, Aydogan H, Yuce HH, et al: Caudal anesthesia in Hurler syndrome. *Pediatr Anesth* 2011;21:1270–1271
28. Yeung A, Morton MD, Cowan M, et al: Airway management in children with mucopolysaccharidoses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:73–79.

Korrespondenzadresse

**Dr. med.
Joachim Stelzner**

Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie
Olgahospital
Klinikum Stuttgart
Kriegsbergstraße 60
70174 Stuttgart, Deutschland
E-Mail:
j.stelzner@klinikum-stuttgart.de

**Dr. med.
Tom Terboven**

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim, Deutschland
E-Mail: tom.terboven@umm.de