

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Krankheitsmanifestationen von Patient:innen mit Mukopolysaccharidosen und deren Einfluss auf das Risiko für anästhesieassoziierte Komplikationen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Annika Lang

Ravensburg

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 28.08.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: Prof. Dr. Sandra Blois

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Martin Petzoldt

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Physiologie der Lysosomen.....	1
1.2	Pathophysiologie bei lysosomalen Speicherkrankheiten	1
1.3	Mukopolysaccharidosen	2
1.3.1	Allgemeines	2
1.3.2	Klinische Manifestationen und Häufigkeit	2
1.3.3	Vererbung	5
1.3.4	Diagnostik	5
1.3.5	Therapie.....	5
1.4	MPS und anästhesieassoziierte Komplikationen	7
1.5	Multivariable Prädiktionsmodelle	10
2	Ziel der Studie	13
3	Methoden	14
3.1	Patientenkollektiv und Einschlusskriterien.....	14
3.2	Datenerhebung und Struktur des Datensatzes.....	14
3.2.1	Datenquelle.....	14
3.2.2	Struktur des Datensatzes.....	14
3.3	Datenverarbeitung und Datenanalyse	19
4	Ergebnisse	22
4.1	Datenerfassung und Qualität.....	22
4.2	Eigenschaften der Studienkohorte.....	23
4.3	Merkmale der anästhesiologischen Prozeduren.....	31
4.4	Anästhesieassoziierte Komplikationen	33
4.4.1	Allgemein	33
4.4.2	Komplikationen während der Einleitung und der Narkose	34
4.4.3	Postoperative Komplikationen.....	34
4.4.4	Entwicklung der Komplikationsrate	36
4.5	Vorhersage von anästhesieassoziierten Komplikationen	37
5	Diskussion.....	39
6	Zusammenfassung.....	50
7	Abstract.....	52
8	Abkürzungsverzeichnis	54

9	Tabellenverzeichnis	55
10	Abbildungsverzeichnis	56
11	Literaturverzeichnis	57
12	Danksagung	61
13	Eidesstattliche Versicherung	62

1 Einleitung

1.1 Physiologie der Lysosomen

Lysosomen sind membranumhüllte Zellorganellen, die für den Abbau von intra- und extrazellulären Proteinen, Polysacchariden und komplexen Lipiden zu ihren molekularen Grundbausteinen, den Aminosäuren, Monosacchariden und Fettsäuren, verantwortlich sind. Sie haben abhängig von dem aktuellen Nährstoffangebot einen Durchmesser zwischen 100 und 1500 nm und sind durch ein saures Milieu charakterisiert (pH etwa 4,6), das für die Funktionsweise der enthaltenen Enzyme essenziell ist. Die für den Abbau notwendigen Enzyme umfassen mehr als 60 verschiedene Hydrolasen, wie bspw. die Lipasen, Proteasen oder Glykosidasen (Xu and Ren, 2015). Nach deren Synthese im endoplasmatischen Retikulum werden sie zu dem Golgi-Apparat transportiert. Aufgrund ihres Mannose-6-Phosphat-Restes werden die Enzyme dort erkannt und in das Trans-Golgi-Netzwerk internalisiert. Dieses sendet die Enzyme über direkte und indirekte Wege zu Endosomen, über die sie letztendlich in die Lysosomen gelangen (Yang and Wang, 2021). Zu den Substraten der Hydrolasen gehören unter anderem Glykosaminoglykane (GAGs), Glykoproteine, Lipide, Sphingolipide und Glykogene. Lysosomen erhalten diese Substrate zum einen über Endozytose aus dem Extrazellulärraum oder von der Zelloberfläche und zum anderen über Autophagie aus dem Zytosol (Zellorganellen, Proteinaggregate). Unlösliche Abbauprodukte werden anschließend mittels vesikulärem Membrantransport (z.B. Exozytose) aus dem Lysosom externalisiert. Lösliche Abbauprodukte gelangen über mehr als 50 verschiedene substratspezifische Membranproteine (z.B. Cholesteroltransporter, Aminosäuretransporter, Ionenkanäle) in das Zytosol. Die Abbauprodukte werden anschließend zur Energiegewinnung oder für die erneute Biosynthese von komplexen Molekülen verwendet (Xu and Ren, 2015, Gieselmann, 1995). Lysosomen sind aufgrund ihrer Funktion als Signalknotenpunkt und ihrer zahlreichen Interaktionen mit anderen Zellorganellen (z.B. dem endoplasmatischen Retikulum oder den Mitochondrien) für die Aufrechterhaltung der intrazellulären Homöostase und für die Regulierung des Energiehaushalts sowie die der Immunantwort essenziell (Yang and Wang, 2021).

1.2 Pathophysiologie bei lysosomalen Speicherkrankheiten

Lysosomale Speicherkrankheiten umfassen eine Gruppe von mehr als 50 seltenen Krankheiten, denen eine Störung im lysosomalen Abbau, Transport oder Export von

Abbauprodukten zu Grunde liegt (Xu and Ren, 2015). Die Krankheiten werden meist autosomal-rezessiv, in wenigen Fällen X-chromosomal vererbt. Die betroffenen Gene kodieren für lysosomale Enzyme, Transporter, Membranproteine oder für Enzymaktivatoren bzw. -modifikatoren (Platt et al., 2018). Die genetischen Defekte resultieren in einer Funktionsstörung des betreffenden Proteins wodurch Zwischensubstrate des sequenziellen Abbaus in Lysosomen akkumulieren und die Zellfunktion stören. Lysosomale Speicherkrankheiten werden zumeist anhand des primären Speichermaterials eingeteilt und manifestieren sich als chronisch progressive Multiorgankrankheiten mit einem jeweils vorherrschenden, aber variablen Phänotypen. Betroffene Organsysteme sind vor allem jene, welche einen hohen Substratumsatz aufweisen (Parkinson-Lawrence et al., 2010).

1.3 Mukopolysaccharidosen

1.3.1 Allgemeines

Mukopolysaccharidosen (MPS) entstehen durch eine reduzierte Aktivität von lysosomalen Enzymen, die für den Abbau von GAGs notwendig sind. Die zunehmende Akkumulation der GAGs resultiert in einer zellulären und organsystemischen Dysfunktion (Neufeld and Muenzer, 2019). Anhand der Art der akkumulierenden GAGs, des jeweils betroffenen Enzyms und den vorliegenden klinischen Merkmalen wird die MPS in 7 Typen und 11 Subtypen unterteilt (I, II, IIIA-D, IVA und B, VI, VII und IX). Die Krankheit verläuft progredient und verkürzt die Lebenserwartung. Patient:innen mit schweren Formen der MPS I versterben meist in den ersten 10 Lebensjahren, Patient:innen mit schweren Verlaufsformen der MPS II im Jugendalter. Die Lebenserwartung von Patient:innen mit MPS III beträgt 20 bis 30 Jahre. Mit sehr schweren Verlaufsformen von MPS VII Betroffene versterben bereits in den ersten Lebensmonaten. Mildere Verlaufsformen der verschiedenen Typen gehen mit einer Lebenserwartung bis in das mittlere Erwachsenenalter einher (Muenzer, 2011, Wraith, 2013, Galimberti et al., 2018).

1.3.2 Klinische Manifestationen und Häufigkeit

Phänotypisch variiert die Krankheit in ihrem Erscheinungsbild zwischen den verschiedenen MPS-Typen erheblich (Tabelle 1). Erste Manifestationen der Krankheit entwickeln sich insbesondere bei den schweren Verlaufsformen (v.a. bei MPS I) in frühen Lebensmonaten und können rezidivierende respiratorische Infekte (z.B. Otitiden), Inguinalhernien und die Hepatosplenomegalie umfassen. Im Verlauf entwickeln sich bei allen MPS-Formen die für den

jeweiligen Typen charakteristischen Symptome. Dazu gehören in unterschiedlicher Ausprägung kraniofaziale Dysmorphien (u.a. vergrößerte Gesichtszüge mit tiefliegender Nasenwurzel, Makroglossie), kardiologische und respiratorische Pathologien, ein obstruktives oder zentrales Schlafapnoesyndrom und Skelettdeformitäten (z.B. Wirbelsäulen- und Thoraxdeformitäten, Gelenkkontrakturen, Hüft dysplasien, verkürzte Röhrenknochen). Neurokognitive Entwicklungsstörungen sind darüber hinaus bei MPS I und III typisch und bei MPS II und VII möglich. Eine Wachstumsstörung wird vor allem bei Menschen mit MPS I, IV und VI beobachtet (Galimberti et al., 2018, Berger et al., 2013). Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen MPS-Typen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Die Inzidenz aller Mukopolysaccharidosen in Deutschland beträgt circa 3,53 Fälle auf 100 000 Lebendgeburten. Die konkreten Inzidenzen der einzelnen MPS-Typen sind ebenfalls in Tabelle 1 aufgeführt. Dabei variiert die Verteilung der unterschiedlichen Typen in den verschiedenen Populationen (Baehner et al., 2005). In Deutschland leiden die meisten Patient:innen unter MPS III (44%), gefolgt von MPS I (20%), MPS II (18%), MPS IV (11%) und MPS VI (7%) (Zhou et al., 2020).

Tabelle 1. Klassifikation der Mukopolysaccharidosen.

Typ	Subtyp	Eponym	Defizientes Enzym	Betroffenes Gen	Gen-Locus	Akkumulierende GAGs	Klinische Manifestationen	Inzidenzen pro 100 000 Lebendgeburten
MPS I	H	Hurler	α -L-Iduronidase	<i>IDUA</i>	4p16,3	HS, DS	Skelettdeformitäten, faziale Dysmorphien, Hepatosplenomegalie, kardiologische und respiratorische Pathologien, kognitive Defizite, okkuläre Manifestationen	0,69-1,66
	HS	Hurler-Scheie	α -L-Iduronidase	<i>IDUA</i>	4p16,3	HS, DS		
	S	Scheie	α -L-Iduronidase	<i>IDUA</i>	4p16,3	HS, DS		
MPS II		Hunter	Iduronat-2-Sulfatase	<i>IDS</i>	Xq28	HS, DS	Skelettdeformitäten, faziale Dysmorphien, Hepatosplenomegalie, kardiologische und respiratorische Pathologien, kognitive Defizite, okkuläre Manifestationen	0,3-0,71
MPS III	A	Sanfilippo A	Heparan-N-Sulfatase	<i>SGSH</i>	17q25,3	HS	Faziale Dysmorphien, kognitive Defizite, Skelettdeformitäten,	0,29-1,89
	B	Sanfilippo B	α -N- Acetylglucosaminidase	<i>NAGLU</i>	17q21.2	HS		0,42-0,72
	C	Sanfilippo C	α -Glucosaminidase-Acetyltransferase	<i>HGSNAT</i>	8p11.21-p11.1	HS		0,07-0,21
	D	Sanfilippo D	N-Acetylglucosamin-6-Sulfatase	<i>GNS</i>	12q14,3	HS		0,1
MPS IV	A	Morquio A	N-Acetylgalactosamin-6-Sulfat-Sulfatase	<i>GALNS</i>	16q24,3	KS, C6S	Skelettdeformitäten, kardiologische Pathologie, Hornhauttrübung	0,22-1,3
	B	Morquio B	β -Galactosidase	<i>GLB1</i>	3p22,3	KS		0,02-0,14
MPS VI		Maroteaux- Lamy	N-Acetylgalactosamine-4-Sulfatase	<i>ARSB</i>	5q13-14	DS, C4S	Skelettdeformitäten, faziale Dysmorphien, Hepatosplenomegalie, kardiale Pathologie, Hornhauttrübung, evtl. normale Intelligenz	0,36-1,30
MPS VII		Sly	β -Glucuronidase	<i>GUSB</i>	7q11,21	DS, HS, C4S, C6S	Hydrops fetalis, Hepatosplenomegalie, kognitive Defizite, Skelettdeformitäten, faziale Dysmorphie, kardiale Pathologie, Hornhauttrübung	0,05-0,29
MPS IX		--	Hyaluronidase 1	<i>HYAL1</i>	3p21,3	HA	Arthropathie, milder Kleinwuchs	-

Abkürzungen: C4, Chondroitin-4-Sulfat; C6S, Chondroitin-6-Sulfat; DS, Dermatansulfat; GAGs, Glycosaminoglykane; HS, Heparansulfat; HA, Hyaluronsäure; KS, Keratansulfat; MPS, Mukopolysaccharidose.
 Quelle: In Anlehnung an Zhou und Kollegen (Zhou et al., 2020), Wraith und Kollegen (Wraith, 2013), Münzer und Kollegen (Muenzer, 2011).

1.3.3 Vererbung

Die MPS-Typen I, IIIA-D, IVA und B, VI, VII und IX werden, wie der Großteil der lysosomalen Speicherkrankheiten, autosomal rezessiv vererbt. MPS II (Morbus Hunter) wird als einzige Mukopolysaccharidose X-chromosomal vererbt und betrifft damit größtenteils Menschen männlichen Geschlechts. Frauen mit 2 mutierten Allelen kommen fast gar nicht vor, da sich von MPS II betroffene Männer selten fortpflanzen. Dennoch gibt es wenige Fälle von Frauen mit dem Vollbild einer MPS II. Das Zustandekommen der Krankheit erfolgt durch eine Inaktivierung des X-Chromosoms mit dem gesunden Allele in einer heterozygoten Trägerin (Neufeld and Muenzer, 2019).

1.3.4 Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer MPS kann dieser durch biochemische Untersuchungen erhärtet und bestätigt werden. Dabei dient die quantitative und qualitative Bestimmung der GAGs im Urin als Screening-Methode. Die Diagnosesicherung erfolgt anschließend durch den Nachweis einer verminderten Enzymaktivität mittels Enzymassay aus Serum, Leukozyten oder kultivierten Fibroblasten. Die Verwendung von Serum und Leukozyten zählt zu den direkten Enzymassays und ist einfacher durchführbar (einfachere Gewinnung der Probe, nicht notwendige Kultivierung) und entsprechend gängig für die Diagnosesicherung und Differenzierung des vorliegenden MPS-Typen (Hall et al., 1978). Generell gilt die Verwendung von kultivierten Fibroblasten aber als Goldstandard, da in ihnen das mögliche Optimum der Enzymaktivität exprimiert wird (Filocamo and Morrone, 2011). In den meisten Fällen kann im Anschluss der zugrunde liegende molekulargenetische Defekt identifiziert werden (Zhou et al., 2020). Für die Abklärung organsystemischer Manifestationen, wie Wirbelsäulenpathologien, der Kardiomyopathie oder dem Hydrocephalus, sind Magnetresonanztomographien (MRT) notwendig. Diese müssen, insbesondere bei jungen Patient:innen in Narkosen erfolgen.

1.3.5 Therapie

Grundsätzlich existieren 2 zugelassene kausale Therapieregime zur Behandlung der MPS, die allogene Stammzelltransplantation (SZT) und die Enzyersatztherapie (EET).

Die EET ist für die MPS-Typen I, II, IVA, VI und VII zugelassen. Sie muss lebenslang und in wöchentlichen Abständen erfolgen. Bei der EET wird das defiziente Enzym durch intravenöse Infusionen ersetzt. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die EET durch die Reduktion von GAGs, vor allem in viszeralen Organen, den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst. Aufgrund der nicht ausreichenden Passage des zugeführten Enzyms über die Blut-Hirn-Schranke, bleiben zentral-neurologische Krankheitsmanifestationen von der Therapie weitgehend unbeeinflusst (Sawamoto et al., 2019). Um eine bessere Verfügbarkeit des defizienten Enzyms im zentralen Nervensystem zu erzielen, wird innerhalb von individuellen Heilversuchen die EET intrathekal verabreicht. Für die Verabreichung sind entweder die Implantation eines Intrathecal Drug Delivery Device oder das regelmäßige Durchführen von Lumbalpunktionen notwendig (Eisengart et al., 2019, Muenzer et al., 2016). Beide Verabreichungsformen gehen mit einer oder mehreren Narkosen einher. Insgesamt gilt die Therapie als sicher und kann nachweislich die GAG-Spiegel im zentralen Nervensystem reduzieren (Eisengart et al., 2019). Ob die neurokognitive Entwicklung dauerhaft positiv beeinflusst wird, bleibt Gegenstand der aktuellen Forschung (Giugliani et al., 2018, Muenzer et al., 2016).

Für Patient:innen mit der schweren Verlaufsform der MPS I, der MPS IH (Morbus Hurler), die jünger als 2,5 Jahre alt sind, ist die SZT die Therapie der Wahl (Sawamoto et al., 2019). Dafür werden Stammzellen aus peripherem Blut, Nabelschnurblut oder dem Knochenmark des Spenders entnommen und dem Rezipienten verabreicht. Für die Transplantation ist die Anlage eines zentralen Gefäßzuganges (Port, Zentraler Venenkatheter) im Rahmen einer Anästhesie notwendig (Bazinet and Popradi, 2019). Bei erfolgreicher Transplantation können die aus den Stammzellen hervorgehenden Zellreihen das bislang defiziente Enzym nun kontinuierlich bilden. Wird die Transplantation in einem frühen Krankheitsstadium erfolgreich durchgeführt, kann durch die SZT die Neurodegeneration aufgehalten werden (Peters et al., 1996, Peters et al., 1998). Darüber hinaus werden derzeit weltweit im Rahmen von klinischen Arzneimittelstudien weitere Therapieansätze verfolgt (z.B. in- und ex-vivo Gentherapien, intrazerebroventrikuläre EET, Substratreduktionstherapie, antiinflammatorische Medikation) (Sawamoto et al., 2019).

1.4 MPS und anästhesieassoziierte Komplikationen

Aufgrund der multisystemischen Manifestationen bei MPS benötigen die betroffenen Patient:innen oft Narkosen für diagnostische oder chirurgische Interventionen. In einer großen Kohorte von Patient:innen mit MPS I erhielten etwa 75% der Patient:innen mindestens eine Operation, im Mittelwert sogar 3 bis 4 Operationen (Arn et al., 2009). Zu den häufigsten Operationen bei Patient:innen mit MPS gehören Eingriffe im Hals-, Nasen-, und Ohrenbereich, gefolgt von abdominellen und orthopädischen Eingriffen. Die Krankheit bringt es mit sich, dass in der Pädiatrie gängige Operationen (Tonsillotomie, Herniotomie), bei betroffenen Patient:innen häufiger und bereits in jüngerem Alter erforderlich werden. Hinzu kommen bei Kindern sonst eher selten durchgeführte Eingriffe, wie die Karpaltunnelspaltung oder die Einlage eines ventrikuloperitonealen Liquorshunts, die durch die Krankheit ebenfalls notwendig werden können (Arn et al., 2009).

Gleichzeitig haben Patient:innen mit MPS ein hohes Risiko für anästhesieassoziierte Komplikationen (Moretto et al., 2018, Walker et al., 2013, Scaravilli et al., 2018). So zeigen MPS I-Patient:innen eine perioperative Morbidität von bis zu 30% (Kirkpatrick et al., 2012) und eine Mortalität von bis zu 0,7% binnen 30 Tagen nach einer anästhesiologischen Prozedur (Arn et al., 2012). Insgesamt bilden atemwegsassoziierte- bzw. respiratorische Komplikationen mit 24-31% der Anästhesien bei MPS-Patient:innen den größten Anteil (Megens et al., 2014, Kirkpatrick et al., 2012). Generell sind respiratorische Komplikationen bei Kindern im Rahmen von Eingriffen häufig (3,1%) (Habre et al., 2017) und kommen bei Patient:innen mit MPS noch deutlich häufiger vor (9,2%) (Scaravilli et al., 2018).

Bereits während der Narkoseeinleitung kann eine Atemwegsobstruktion auftreten (Kirkpatrick et al., 2012), die sich bspw. in Form einer erschwerten Maskenbeatmung äußert. Ursächlich hierfür können eine übermäßige Sekretproduktion oder obstruktive anatomische Verhältnisse sein (Frawley et al., 2012, Walker et al., 1994, Megens et al., 2014). Aufgrund der GAG-Akkumulationen im Oropharyngealraum und skelettalen Abweichungen an Schädel und Thorax, tritt bei MPS-Patient:innen häufig (89%) ein obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) auf (Berger et al., 2013). Die endotracheale Intubation stellt bei Patient:innen mit MPS ebenfalls ein Problem dar und wird bei 28-44% aller MPS-Patient:innen (Megens et al., 2014, Frawley et al., 2012) und sogar bei 54% der MPS I-Patient:innen als schwierig beschrieben (Walker et al., 1994). Auch die

Rate an gescheiterten Intubationen ist mit 8% (Kirkpatrick et al., 2012) bis 12% (Walker et al., 1994, Megens et al., 2014, Osthaus et al., 2012) hoch. Ursächlich hierfür wird zum einen ebenfalls die GAG-Akkumulation in den oberen Atemwegen angesehen. Diese führt zu Makroglossie, Tonsillenhypertrophie und einer laryngealen Enge und damit zu einer Einschränkung der Sicht während der Laryngoskopie. Darüber hinaus wird die Intubation durch die kraniofazialen Dysmorphien, den kurzen Hals und der Steife des temporomandibulären Gelenks erschwert (Yeung et al., 2009, Madoff et al., 2019). Bei MPS-Patient:innen kommen vermehrt Stenosen der Halswirbelsäule oder Instabilitäten des kraniozervikalen Übergangs vor, wodurch das Risiko einer Myelonschädigung bei Reklination des Kopfes besteht. Die bei konventioneller Intubation notwendige Reklination sollte aus diesem Grund unbedingt vermieden werden, wodurch die Sicht während der direkten Laryngoskopie zusätzlich behindert wird (Walker et al., 2013). Generell sollten wiederholte Intubationsversuche vermieden werden, da diese mit einer erhöhten Rate an respiratorischen Komplikationen einhergehen (Fiadjoe et al., 2016). Außerdem sollte bei der Intubation das Alter des Patienten bzw. der Patientin berücksichtigt werden, da das Risiko älterer MPS-Patient:innen (über 18 Jahre) bis zu dreifach erhöht ist, verglichen mit dem von Patient:innen ohne MPS. Die vermutete Ursache liegt in der Progredienz der Krankheit mit steigendem Alter (Madoff et al., 2019).

Aufgrund der dargestellten Schwierigkeiten bei MPS-Patient:innen sollten in besonderer Weise auf die kontinuierliche Oxygenierung geachtet und Notfallstrategien etabliert werden. Diesbezüglich sollte die Spontanatmung des Patienten bzw. der Patientin so lange aufrechterhalten werden, bis der definitive Atemweg zweifelsfrei sichergestellt ist. Als primäre Atemwegssicherung werden erweiterte, indirekte Intubationstechniken, wie bspw. die Videolaryngoskopie oder die fiberoptische Intubation mit oder ohne Führung durch ein supraglottisches Konduit (z.B. Larynxmaske) empfohlen (Dohrmann et al., 2020). Doch auch bei diesen, als sicherer geltenden Techniken, können Probleme bei der Einleitung (bspw. durch Speichermaterial verengte Atemwege) bestehen bleiben (Kirkpatrick et al., 2012). Bei einer antizipiert schwierigen Intubation werden dennoch indirekte Intubationstechniken für die primäre Atemwegssicherung empfohlen, vor allem bei Patient:innen mit MPS I, II, IV und VI (Dohrmann et al., 2020, Megens et al., 2014, Theroux et al., 2012). Darüber hinaus sollte, in Anbetracht der möglichen Wachstumsretardierung bei MPS, eine kleinere Tubusgröße in Betracht gezogen werden, als es auf Grundlage des Alters des Patienten bzw. der Patientin geschehen wäre

(White et al., 2017). In kritischen Situationen sollte, entsprechend dem generell empfohlenen Vorgehen bei kindlichen schwierigen Atemwegen (Krishna et al., 2018), ebenfalls auf die Verwendung einer Larynxmaske zurückgegriffen werden (White et al., 2017). Aufgrund des variablen Krankheitsbildes sollte das Atemwegsmanagement patientenindividuell, also anhand der vorliegenden Krankheitsmanifestationen, sowie entsprechend der Expertise des zuständigen Anästhesisten gewählt werden (White et al., 2017).

Nach erfolgter Narkoseeinleitung spielen atemwegsassoziierte Komplikationen ebenfalls eine große Rolle. Auch in dieser Phase der Narkose können Atemwegsobstruktionen mit Hypoxämien entstehen. Mögliche Ursachen sind bspw. ein Laryngo- oder Bronchospasmus (Cohen and Stuart, 2017, Walker et al., 2013). Hepatosplenomegalie, zentrale Hypoventilation und skelettale Auffälligkeiten, wie die Kyphoskoliose oder die Trichterbrust, führen bei einigen MPS-Patient:innen auch zu restriktiven Ventilationsstörungen, die während der Narkose aggravieren können (Moretto et al., 2018, Walker et al., 2013). Darüber hinaus können kardiovaskuläre Komplikationen wie bspw. eine Hypotension, Brady- oder Tachykardie oder ein Herz-Kreislaufstillstand in Folge eines ausgeprägten Laryngo-Bronchospasmus auftreten (Kirkpatrick et al., 2012, Dohrmann et al., 2020). Nicht zuletzt wegen dieser potenzieller Gefahren ist ein sicherer intravenöser oder intraossärer Zugang unablässig (Russo and Becke, 2015).

Nach Beendigung der Anästhesie kann auch im Rahmen der Extubation eine Atemwegsobstruktion, bspw. in Form eines Laryngospasmus auftreten (Kirkpatrick et al., 2012, Cingi et al., 2016). Die suffiziente Spontanatmung im Anschluss an die Extubation kann ebenfalls erschwert sein und zu einer Hypoxie führen. Gründe hierfür sind bspw. die muskuläre Hypotonie oder die zentralen Hypoventilation. Auch noch einige Tage nach erfolgter Extubation treten respiratorische Insuffizienzen auf (Theroux et al., 2012). Ein solches Ereignis kann die Notwendigkeit zu einer Reintubation oder Tracheotomie zur Folge haben (Walker et al., 2013, Frawley et al., 2012, Walker et al., 1994, Malik et al., 2013). Infolgedessen wird empfohlen die Extubation von MPS-Patient:innen unter größtmöglichen Sicherheitsvorkehrungen, ggf. auf einer Überwachungs- oder Intensivstation, durchzuführen. Bestehen vor der Extubation Zweifel an einer suffizienten Spontanatmung sollten vor Durchführen der Extubation Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden. Hierfür wird bspw. das Benutzen eines Airway Exchange Catheters vorgeschlagen. Darüber hinaus sollten alle MPS-Patient:innen

mindestens 2-3 Stunden postoperativ mittels Vitalparametererfassung überwacht werden (Russo and Becke, 2015). Bei höhergradigen Atemwegsbeeinträchtigungen kann schon aufgrund des erhöhten Risikos für respiratorische Komplikationen die postoperative Überwachung auf der Intensivstation indiziert sein.

1.5 Multivariable Prädiktionsmodelle

Um eine Risikovorhersage für das Auftreten eines bestimmten Ereignisses treffen zu können, werden Prädiktionsmodelle berechnet. Für die Erstellung eines Prädiktionsmodells werden (unabhängige) Variablen untersucht, die das definierte Ereignis (abhängige Variable) beeinflussen könnten, um sie schließlich als Prädiktoren zu identifizieren oder zu verwerfen. Mittels eines Prädiktionsmodell kann die Wahrscheinlichkeit des zukünftigen Auftretens der abhängigen Variablen vorhergesagt werden.

Die einfachste Art zur Erstellung eines Prädiktionsmodells ist die lineare Regression. Hierbei wird eine abhängige Variable (y) anhand einer oder mehrerer unabhängiger Variablen (x) berechnet. Der Zusammenhang zwischen abhängiger und unabhängiger Variable ist hierbei immer linear:

$$y = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i$$

Die beta-Koeffizienten geben dabei die Steigung, beziehungsweise den individuellen Einfluss des Prädiktors auf den Gesamtwert an.

Möchte man nun die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines binären Parametes vorhersagen, wird die oben genannte Formel auf ein sogenanntes verallgemeinertes lineares Modell erweitert. Hierbei wird die linke Seite der Funktionsgleichung modifiziert.

$$\ln\left(\frac{P(Y = \text{wahr})}{P(Y = \text{falsch})}\right) = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i$$

$\frac{P(Y=\text{wahr})}{P(Y=\text{falsch})}$ ist dabei die sogenannte Odds-Ratio, also das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten und Nichtauftreten des Ereignisses Y .

Die durch die beta-Koeffizienten gewichteten Prädiktoren x_i geben somit nicht mehr eine lineare Änderung, sondern die Änderung der Odds-Ratio an. Dieser Spezialfall wird auch als logistische Regression bezeichnet (Stoltzfus, 2011).

Um das Auftreten eines bestimmten Ereignisses zu untersuchen, muss zunächst von einer definierten Grundgesamtheit, bspw. alle Patient:innen mit der zu untersuchenden Krankheit, ausgegangen werden. Unterscheidet sich das Risiko für das Auftreten eines Ereignisses innerhalb dieser untersuchten Grundgesamtheit auf individueller Ebene erheblich und werden einzelne Patient:innen mehrfach eingeschlossen, würde die Risikostratifizierung bei einfacher logistischer Regression durch den Einfluss der individuellen Parameter verzerrt werden. Die Wahrscheinlichkeit des Ereignisses würde dann davon abhängen, wie oft Patienten:innen mit hohem Risiko in das Modell eingeschlossen wurden.

Um dementsprechend das unterschiedlich hohe Grundrisiko des einzelnen Patienten bzw. der einzelnen Patientin in die Regressionsrechnung mit einzubeziehen, muss ein zufälliger Effekt (random effect) hinzugefügt werden. Zufällige Effekte beeinflussen zwar die Faktoren (fixed effects) sind aber primär nicht Gegenstand der Untersuchung. Aufgrund des Miteinbeziehens sowohl der festen Effekte als auch der zufälligen Effekte (random effects) handelt es sich dann um eine gemischt logistische Regression (mixed-effects logistic regression). Die Risikostratifizierung der einzelnen Untergruppen (mit jeweils ähnlichem Grundrisiko) erfolgt dabei zunächst separat (lineare Regression pro Untergruppe, also pro Patient:in), anschließend wird das Risiko der Grundgesamtheit gemittelt. Durch die Miteinbeziehung der zufälligen Effekte können Eigenheiten der Stichprobe subtrahiert werden, wodurch eine allgemeinere Schätzung der festen Effekte möglich ist (Singmann and Kellen, 2019).

Für die Erstellung eines multivariablen gemischt logistischen Regressionsmodells sind grundsätzlich mehr Beobachtungen (n) als zu untersuchende Faktoren (p) innerhalb des zu analysierenden Datensatzes notwendig. Andernfalls ist die Konvergenz des Modells zu klein. Für die Miteinbeziehung einer großen Anzahl fester Effekte ist also eine sehr große Stichprobe ($n \gg p$) oder eine Selektion der Variablen (wenn $p > n$ oder $p \gg n$) erforderlich. Letztere kann „manuell“ (durch Überlegung, Literaturrecherche, etc.) erfolgen, wodurch vor Beginn der Berechnung die Anzahl an zu untersuchenden Variablen reduziert und damit möglicherweise vermeintlich unterschätzte Faktoren

nicht in das finale Modell mitaufgenommen werden. Der Vorteil dieser „manuellen Selektion“ liegt darin, dass bestimmte Variablen, die von besonderem Interesse sind, gezielt untersucht werden können. Alternativ kann die Variablenselektion automatisiert erfolgen. Hierfür kann das Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO)-Verfahren angewandt werden. Diese Methode ermöglicht es, eine Vielzahl an Variablen in das initiale Modell miteinzuschließen. Es muss also nicht vor Beginn der Berechnungen festgelegt werden, welche Variablen in das finale Modell mitaufgenommen werden sollen und welche nicht. Durch das Anwenden von Regularisierungs- und Shrinkage-Methoden werden weniger relevante Variablen verkleinert und irrelevante Variablen gleich null gesetzt und damit aus dem finalen Modell eliminiert. Durch das Verringern des Einflusses von weniger wichtigen Variablen und dem Wegfall irrelevanter Variablen verbessert sich die Vorhersagegenauigkeit der Zielvariablen. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass durch Untersuchung aller erhobenen Variablen, eine exaktere Bestimmung der Prädiktoren erfolgen kann (Tibshirani, 1996, Guler and Guler, 2021).

2 Ziel der Studie

Das Ziel der Studie war es, mittels eines multivariablen Vorhersagemodells präoperative, patientenindividuelle Risikofaktoren für anästhesieassoziierte Komplikationen bei Patient:innen mit MPS zu identifizieren. Bisher liegen zwar Informationen zum perioperativen Risiko sowie zu prozedurabhängigen Risikofaktoren bei Patient:innen mit MPS vor (Moretto et al., 2018, Walker et al., 2013, Tsuchiya et al., 2019), es ist aber nicht abschließend geklärt, welche Krankheitsmanifestationen im Einzelnen das Narkoserisiko erhöhen und in welchem Ausmaß dies geschieht. Die phänotypischen Charakteristiken der einzelnen Krankheitstypen sind nicht in ihrem gesamten klinischen Ausmaß beschrieben. Dies betrifft insbesondere somatische Krankheitsmanifestationen bei MPS III (Shapiro et al., 2017b, Shapiro et al., 2017a). Des Weiteren ist zwar das Auftreten von Wirbelsäulenpathologien bei MPS IV beschrieben (Remondino et al., 2019), welche Relevanz diese Manifestationen aber bei anderen Typen hat, ist bislang unklar. Darüber hinaus besteht eine erhebliche phänotypische Variabilität innerhalb der einzelnen MPS-Typen (Zhou et al., 2020), weshalb das Wissen des vorliegenden Typs um konkretere prädiktive Faktoren für anästhesieassoziierte Komplikationen erweitert werden muss.

Die Identifikation dieser Risikofaktoren und der damit einhergehenden Verbesserung der Vorhersagekraft für das anästhesiologische Risiko, könnte präoperativ die Erstellung einer patientenorientierten Strategie für das anästhesiologische Management ermöglichen. Damit würden etwaige Probleme während oder nach anästhesiologischen Prozeduren eventuell besser kalkuliert werden.

3 Methoden

3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Kohortenstudie mit Patient:innen des Internationalen Centrums für Lysosomale Speicherkrankheiten (ICLD) des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE). Als Einschlusskriterien wurden die biochemisch oder molekulargenetisch bestätigte Diagnose einer MPS sowie mindestens eine stattgehabte anästhesiologische Prozedur (Allgemeinanästhesie, Regionalanästhesie, Sedierung oder Anästhesie in Stand by), die zwischen April 2002 und Oktober 2018, entweder am UKE oder am Altonaer Kinderkrankenhaus (AKK) in Hamburg erfolgt war, festgelegt.

Ein Ethikvotum durch die Ärztekammer Hamburg war nicht erforderlich, da es sich um eine retrospektive Analyse zuvor anonymisierter Daten handelt, die im Rahmen der klinischen Patientenversorgung ohnehin entstanden sind (Bearbeitungsnummer der Stellungnahme durch die Ethikkommission: WF-056/18, Datum 30.10.2018).

3.2 Datenerhebung und Struktur des Datensatzes

3.2.1 Datenquelle

Die Datenerhebung erfolgte durch die retrospektive systematische Durchsicht analoger und elektronischer Patientenakten (Soarian TM Health Archive, Version 3.04 SP12, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Die Umstellung auf die elektronischen Akten fand 2009 statt.

3.2.2 Struktur des Datensatzes

Jede aus den Patientenakten identifizierte Episode einer anästhesiologischen Maßnahme (Allgemeinanästhesie, Regionalanästhesie, Sedierung oder Anästhesie in Stand by) wurde als Fall definiert und in die Datensammlung eingeschlossen.

3.2.2.1 Patientenindividuelle Merkmale

Daten zum Geschlecht, dem vorliegenden MPS-Typen und dem Alter bei Diagnosestellung wurden zu jedem eingeschlossenen Patienten bzw. zu jeder eingeschlossenen Patientin erhoben. Zu dem jeweiligen Zeitpunkt der Anästhesie (je Fall) wurden

die Körpermaße (Größe und Gewicht), die für MPS typischen Krankheitsmanifestationen und die Krankheitsgeschichte erfasst. Das Datum und das Patientenalter zum Zeitpunkt der Anästhesie wurden ebenfalls festgehalten. Altersabhängige Z-Scores zu Größe und Gewicht wurden basierend auf den Referenzperzentilen für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus KiGGS (2003-2006, Robert Koch Institut) berechnet.

Zur Spezifizierung des Krankheitsverlaufs wurde erhoben, ob eine EET (falls ja, auch das Alter bei Beginn der EET) oder SZT (falls ja, auch das Alter bei erfolgreicher Transplantation) stattgefunden hat. Eine präoperative multidisziplinäre Diagnostik wurde bei allen Patient:innen standardmäßig im Rahmen der klinischen Betreuung durchgeführt. In Tabelle 2 sind die Krankheitsmanifestationen (sowie die Untersuchungen deren Befunde als Quelle dienten) dargestellt, die als potenziell anästhesierelevant betrachtet wurden. Kardiologische Pathologien wurden gemäß Tabelle 3 klassifiziert. Für die patientenbezogene Auswertung zählte bei wiederholter Erhebung der Krankheitsmanifestationen, im Rahmen wiederholter anästhesiologischer Prozeduren, der jeweils pathologischste Zustand.

Tabelle 2. Erhobene Krankheitsmanifestationen und Quelle des Untersuchungsbefundes.

Erhobene Krankheitsmanifestation	Untersuchung
Faziale Dysmorphie Makroglossie Tonsillenhypertrophie Kurzer Hals Thoraxdeformität	Körperliche Untersuchung
Wirbelsäulendeformität	Körperliche oder radiologische Untersuchung
Eingeschränkte Lungenfunktion	Lungenfunktionsuntersuchung
Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS)	Verdacht aus Anamnese Diagnose aus Polysomnographie
Atemwegsinfekte binnen 2 Wochen vor der Anästhesie	
Klinische apparente Dysphagie Wiederkehrende Krampfanfälle	Anamnese
Kardiologische Pathologie	Elektrokardiogramm oder Echokardiographie
Relevante Organomegalie	Sonographie
Shuntversorgter Hydrozephalus	Operationsbericht der Shunt-Anlage
Kognitive Einschränkungen Eingeschränkte Mobilität	Four-Point Scoring System (FPSS)*

*(Meyer et al., 2007).

Tabelle 3. Klassifikation der kardiologischen Manifestationen.

Kardiologische Pathologie	
Irrelevant	Inkompletter Rechtsschenkelblock Zustand nach Septumdefekt
Mild	Klappenveränderungen Vitium Grad I/I-II Kleiner Septumdefekt Schmaler Perikarderguss Atrioventrikulärer Block Grad I Linksschenkelblock Arterieller Hypertonus
Moderat	Vitium Grad II Leichte Kardiomegalie Dilatative Kardiomyopathie
Schwer	Vitium Grad III/IV Jede Manifestation, die einer kardiologischen Medikation oder Intervention bedarf

3.2.2.2 Anästhesiologische Merkmale

Des Weiteren wurden anästhesiebezogene Daten für jeden Fall erhoben. Die Indikation für die Anästhesie wurden gemäß Tabelle 4 eingeteilt. Bei mehreren Indikationen zählte die jeweils invasivste Maßnahme. Operationen, die den Atemweg betreffen wurden aufgrund des hohen kardiorespiratorischen Risikos getrennt betrachtet.

Tabelle 4. Klassifizierung der Prozeduren.

	Prozeduren
Nur Diagnostik	MRT
	CT
	Koloskopie
	EEG
	BERA
	Messung von SSEPs
Intervention	Punktion
	Injektion (z.B. intravenös, intrathekal)
	Endoskopie
	Arthroskopie
	Wechsel von Magensonden
	Wechsel von Trachealkanülen
Kleine Operation	Gipsanlagen
	Zahnoperation
	Augenoperation
	Ohroperation
	Implantation oder Revision von Gefäßkathetern
	Implantation oder Revision von Ernährungssonden
	Materialentfernung
	Herniotomie
	Lungenbiopsie
	Leberbiopsie
	Abszessausträumung
	Zirkumzision
Karpaltunnelspaltung	
Operation an den unteren Extremitäten (z.B. Epiphysiodese)	
Atemwegsassozierte Operation	Tracheotomie
	Tonsillotomie
	Adenotomie
Große Operation	Thoraxchirurgischer Eingriff
	Herzchirurgischer Eingriff
	Neurochirurgischer Eingriff

Abkürzungen: BERA, Brainstem Evoked Response Audiometry; CT, Computertomographie; EEG, Elektroenzephalografie; MRT, Magnetresonanztomographie; SSEPs Somatosensorisch Evozierte Potenziale.

3.2.2.3 Endpunkte

Als kombinierter binärer Endpunkt wurde „anästhesieassoziierte Komplikationen“ definiert. Dieser setzte sich aus 4 Komponenten zusammen, welche mit den jeweils zugeordneten Ereignissen in Tabelle 5 dargestellt sind.

Tabelle 5. Zusammensetzung des primären kombinierten Endpunktes.

Komponenten des primären Endpunktes	Beinhaltete Ereignisse
Schwieriges Atemwegsmanagement	<ul style="list-style-type: none"> • Explizit dokumentierte, schwere Atemwegskomplikation • schwierige Maskenbeatmung • 3 oder mehr benötigte Versuche mit der primären Atemwegstechnik • Cormack-Lehane Klassifikation Grad III/ IV oder Grad II mit zusätzlich ernster Komplikation während der Atemwegssicherung oder einer großen Luftleckage, die deutlich über einen langen Zeitraum der Beatmung dokumentiert wurde • Konversion zu einer anderen Technik der Atemwegssicherung oder abgebrochene Anästhesie
Respiratorische Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Explizit dokumentierte schwere respiratorische Komplikation • Hypoxie (Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung auf unter 90% für mehr als eine 1 Minute oder unter 80% unabhängig von der Dauer) • Hyperkapnie (Kohlendioxid-Partialdruck endexpiratorisch oder arteriell von über 50mmHg für mehr als eine 1 Minute oder über 60mmHg unabhängig von der Dauer) • Aspiration • Reintubation • Atemwegsobstruktion • reduzierte Lungen-Compliance begleitet von niedrigen Tidalvolumina • Unterschiede zwischen dem maximalen inspiratorischen und endexpiratorischen Druck von ≥ 25mbar • schwerer Laryngospasmus • Stridor nach der Extubation, der einer therapeutischen Intervention bedurfte
Kardiozirkulatorische Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • explizit dokumentierte, instabile hämodynamische Situationen • Reanimation • Notwendigkeit zum Verabreichen von mehreren oder hohen Dosen von Medikamenten (z.B. Atropin, Epinephrin oder Norepinephrin) aufgrund einer schweren Bradykardie oder unerwarteten schweren Hypotension, die nicht in direkter Verbindung mit chirurgischen Komplikationen (z.B. Blutung) stand
Intra- und postoperative Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliches über das durchschnittliche Maß hinausgehende Ereignis

3.3 Datenverarbeitung und Datenanalyse

Die Erfassung der Daten erfolgte tabellarisch in Microsoft Excel (Version 2011, Microsoft Corporation, Redmont, WA, USA). Anschließend erfolgte der Export und die Analyse der Daten in R 4.0.3 (R core team, Wien, Österreich). Daten, zu einzelnen Prozeduren, Informationen zu Komplikationen, demographische Daten und Daten zu den Krankheitsmanifestationen wurden für jeden Krankheitstyp getrennt analysiert. Für kategoriale Variablen wurden Häufigkeitsangaben und Prozentsätze gebildet. Für kontinuierliche Variablen wurden Mediane und Spannweiten oder Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) berechnet.

Um krankheitsspezifische Risikofaktoren für den primär binären Endpunkt „anästhesieassoziierte Komplikationen“ zu identifizieren wurden 2 Prädiktionsmodelle erstellt. In ein Modell floss als Prädiktor lediglich der MPS-Typ ein („Genotyp-Modell“). In ein zweites Modell wurden patientenindividuellen Krankheitsmanifestationen, unabhängig vom MPS-Typ, eingeschlossen („Phänotyp-Modell“). Es wurden jene Krankheitsmanifestationen miteinbezogen, die potenziell vorstellbare Risikofaktoren darstellen (siehe Tabelle 2). Diese wurden im Vorfeld mittels Literaturrecherche, klinischer Überlegungen und deskriptiver und graphischer Analysen der Daten ausgewählt.

Für die Generierung beider Modelle wurde die multivariable gemischt logistische Regression (mixed-effects logistic regression) angewandt. Um die Tatsache miteinzubeziehen, dass die Patient:innen der untersuchten Grundgesamtheit ein erheblich unterschiedlich hohes Grundrisiko für anästhesieassoziierte Ereignisse aufwiesen (unterschiedlicher MPS-Typ, unterschiedlich viele anästhesiologische Prozeduren) wurde ein zufälliger Effekt („random effect“) definiert.

Für die Erstellung des Phänotyp-Modells musste, aus den in Kapitel 1.5 dargestellten Gründen, zunächst eine Variablenselektion erfolgen. Diese wurde einerseits „manuell“ durchgeführt, um bestimmte Manifestationen, die von klinischem Interesse waren, explizit zu untersuchen. In einem zweiten Verfahren wurde die Variablenselektion mittels dem Least-Absolute-Shrinkage-Selector-Operator (LASSO) durchgeführt. Durch das Anwenden von Shrinkage-Methoden wurden weniger relevante Krankheitsmanifestationen verkleinert und irrelevante gleich null gesetzt, sodass deren Einfluss auf die abhängigen Variablen reduziert bzw. die entsprechende Variable aus dem finalen Modell eliminiert wurde.

Zunächst wurden alle in Tabelle 6 dargestellten Variablen als feste Effekte (fixed effects) in das Phänotyp-Modell eingeschlossen. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Fälle mit mindestens einem fehlenden Wert wurden ausgeschlossen (fallweiser Ausschluss). Das finale Phänotyp-Modell beinhaltet schließlich alle als relevant ermittelten Krankheitsmanifestationen als Prädiktoren für ein anästhesieassoziiertes Ereignis.

Zur Generierung des Genotyp-Modells wurden lediglich der zugrundeliegende Krankheitstyp (I, II, III, IV und VI) als Prädiktor miteinbezogen. Das Modell wurde durch einen iterativen nichtlinearen Optimierungsalgorithmus, wie von Bates und Kollegen beschrieben (Bates et al., 2015), angepasst. Dieser optimierte das Restricted-Maximum-Likelihood (REML)- Kriterium. Die Modellerstellung erfolgte mit dem Paket „lme4“ in R (Bates et al., 2015).

Anschließend wurde das Phänotyp-Modell mit dem Genotyp-Modell verglichen. Für die festen Effekte sind Odds Ratios (OR) dargestellt. Die OR für die kategorialen Variablen wurden berechnet, indem die Kategorie mit der niedrigsten zu erwartenden Komplikationsrate als Referenz verwendet wurde (z.B. MPS III für den Krankheitstyp). Mittels des Wald-Tests wurden die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle (KI) berechnet. Da die beiden Modelle nicht geschachtelt sind, das eine Modell also nicht durch Hinzunahme von Parametern aus dem anderen hervorgeht, erfolgte deren Vergleich deskriptiv. Aufgrund der unterschiedlichen Anzahl an Freiheitsgraden wurde als Modellgütekriterium das Akaike-Informationskriteriums (AIC) herangezogen. In dessen Berechnung wird die unterschiedliche Anzahl der Freiheitsgrade miteinbezogen, sodass eine sogenannte Überanpassung mit übermäßig vielen Variablen im Modell schlechter bewertet wird. Dabei zeigt ein Modell mit kleinerem AIC eine bessere Anpassung zwischen Modell und Daten an und hat damit die bessere Vorhersagekraft. Als weiteres Maß für die Modellperformance wurden Grenzwertoptimierungskurven (receiver operating characteristic curve; ROC) erstellt und die Flächen unter den Kurven (area under the [ROC] curve; AUC) verglichen.

Da eine explorative Studiengestaltung vorliegt, wurden weder eine Modellvalidierung noch eine Anpassung für wiederholtes Testen berechnet.

Die erfassten Ereignisse der 4 Komponenten des primär binären Endpunktes (Tabelle 5) wurden für eine bessere Veranschaulichung in beschreibenden Unterpunkten aufgelistet (Tabelle 10). Das Ereignis „blinde Intubation“ (Unterpunkt der Komponente „schwieriges Atemwegsmanagement“) ist dabei als Intubation definiert, die nicht unter Sicht der Stimmbänder erfolgt ist.

Tabelle 6. Eingeschlossene Variablen in das Anfangsmodell.

Variable	Skalenniveau
MPS-Typ	Nominal
Größe	Metrisch
Gewicht	Metrisch
Alter	Metrisch
Geschlecht	Binär
SZT	Binär
EET	Binär
Makroglossie	Binär
Tonsillenhyperplasie	Binär
Kurzer Hals	Binär
Atemwegsinfekt	Ordinal
Obstruktive Lungenerkrankung	Ordinal
Restriktive Lungenerkrankung	Binär
OSAS	Ordinal
Kardiologische Manifestation	Ordinal
Thoraxdeformität	Nominal
Hepatosplenomegalie	Binär
Dysphagie	Ordinal
Zervikale Spinalkanalstenose	Ordinal
Instabilität der Halswirbelsäule	Ordinal
Wirbelsäulendeformität	Nominal
Wiederkehrende Krampfanfälle	Ordinal
Shuntversorgter Hydrocephalus	Binär
Kognitive Einschränkungen	Ordinal
Eingeschränkte Mobilität	Ordinal
Indikation für die Anästhesie	Nominal

Abkürzungen: EET, Enzymersatztherapie; OSAS Obstruktives Schlafapnoesyndrom; MPS, Mukopolysaccharidose, SZT, Allogeine Stammzelltransplantation.

4 Ergebnisse

4.1 Datenerfassung und Qualität

Die Daten von 220 Patient:innen mit MPS wurden hinsichtlich stattgehabter Anästhesien durchgesehen. Neunundneunzig Patient:innen erhielten mindestens eine anästhesiologische Prozedur und wurden eingeschlossen. Von insgesamt 488 Prozeduren mussten 4 Fälle aufgrund des Anästhesieprotokolls, welches entweder nicht lesbar ($n=1$) oder nicht verfügbar ($n=3$) war, ausgeschlossen werden. In den verbliebenen 484 Fällen lag eine Rate an fehlenden Werten von 0,75% vor, damit war die Datenqualität zufriedenstellend. In 3 Fällen konnte dennoch der primäre Endpunkt aufgrund von lückenhaften Daten nicht bestimmt werden. Bei weiteren 12 Fällen wurde eine Lokalanästhesie durch den Operateur durchgeführt, wobei die Anästhesie zwar in Bereitschaft zur Verfügung stand (Stand by), aber nicht in Anspruch genommen wurde. Da diese Fälle nicht den Einschlusskriterien für die Modellerstellung entsprachen, mussten sie von der multivariablen Analyse ausgeschlossen werden, sodass 469 Fälle für die endgültigen Analysen übrigblieben.

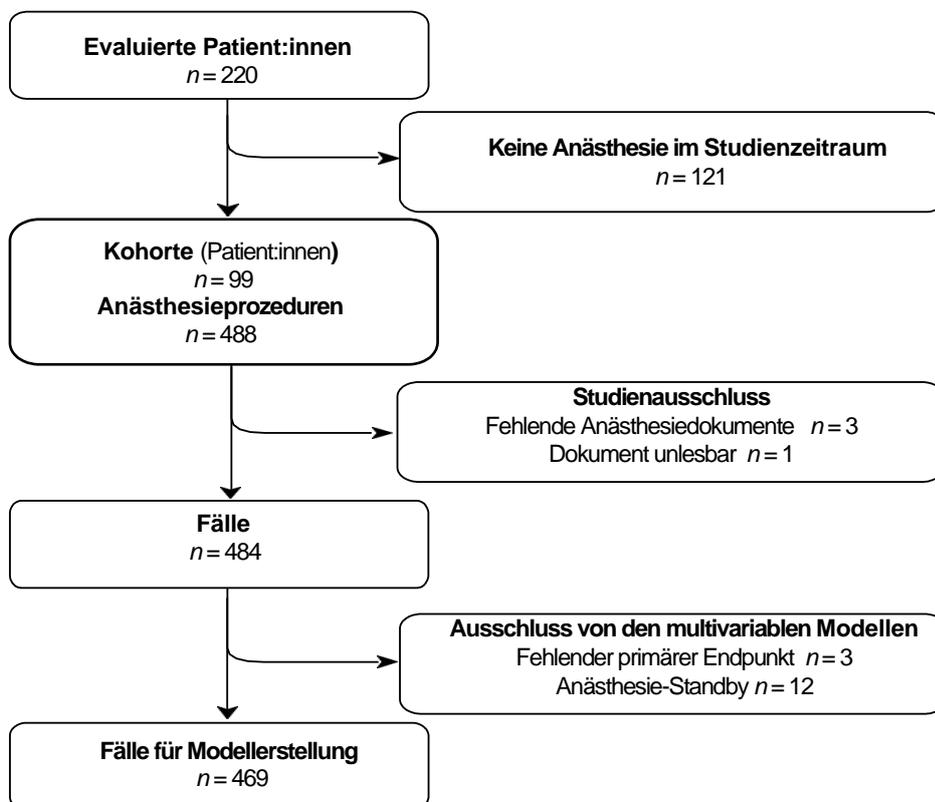


Abbildung 1. Flussbild des Einschlussprozesses.

4.2 Eigenschaften der Studienkohorte

Insgesamt wurden 99 Patient:innen in die Studie eingeschlossen, wovon die Mehrzahl männlichen Geschlechts war (72%) und deren medianes Alter bei der Diagnosestellung bei 3,1 Jahren (Spannweite 0 – 29 Jahre) lag. In der Studienkohorte waren 35 Patient:innen an MPS I (35%) erkrankt, von denen 32 MPS IH (Morbus Hurler) und 3 MPS IS (Morbus Scheie) hatten. Weitere 16 Patient:innen litten an MPS II (16%), 37 an MPS III (37%; 27 MPS IIIA, 7 MPS IIIB, 3 MPS IIIC), 7 an MPS IV (7%; alle MPS IVA) und 4 an MPS VI (4%). Eine SZT hatten 28 Patient:innen erhalten (22 MPS IH, 3 MPS II, 3 MPS IIIA; medianes Alter bei Durchführung: 1,3 Jahre; Spannweite 0,4 – 1,8 Jahre). Von den 69% der MPS IH-Patient:innen, die stammzelltransplantiert wurden, kam es bei 2 zu einer Transplantatabstoßung. Sie wurden in den Analysen als nicht transplantiert gewertet. Eine EET wurde bei 36 Patient:innen (36,4%) durchgeführt (medianes Alter bei Beginn: 6,2 Jahre; Spannweite 0,2 – 29 Jahre).

Im Median unterzogen sich die Patient:innen jeweils 3 anästhesiologischen Prozeduren (Spannweite 1 – 19), wobei sie bei der ersten Anästhesie ein medianes Alter von 4,8 Jahren (Spannweite 0,7 – 38,3 Jahren) und bei der letzten Anästhesie von 9,7 Jahren (Spannweite 0,8 – 38,7 Jahren) aufwiesen. Patient:innen mit MPS IH unterzogen sich mehr anästhesiologischen Prozeduren (Median 5) als die Gesamtkohorte. Ebenso wurde bei MPS VI-Patient:innen mehr Prozeduren als in der Gesamtkohorte durchgeführt (Median 5,5). Die wenigsten Prozeduren wurden bei MPS IS-Patient:innen (n=1) und MPS III-Patient:innen (n=2,5) durchgeführt. MPS IS- und VI-Patient:innen waren zum Zeitpunkt der anästhesiologischen Prozeduren am ältesten (medianes Alter 21,6 bzw. 21,7 Jahre), am jüngsten waren MPS III-Patient:innen (medianes Alter 5,3 Jahre).

Eine detaillierte Aufzählung der klinischen Merkmale des jeweiligen Krankheitstyps ist in Tabelle 7 dargestellt. Das häufigste Symptom war die faziale Dysmorphie (92%), die bei allen MPS-Typen jeweils mehrheitlich auftrat. Weitere Symptome, die sich mehrheitlich in allen Typen zeigten, waren der kurze Hals (84,8%), kognitive Beeinträchtigungen (84,7%) und motorische Einschränkungen (85,9%). Kardiale Pathologien traten in der Gesamtkohorte ebenfalls häufig auf (70,7%), kamen bei Patient:innen mit MPS III aber nur bei etwa der Hälfte vor (48,6%) und waren mehrheitlich milden Charakters (53%). Im Rahmen der respiratorischen Manifestationen wurde bei 51% eine

eingeschränkte Lungenfunktion, bei 39% ein OSAS und bei 26% eine Thoraxdeformität festgestellt. Auch Organomegalien wurden insgesamt häufig (59,6%), bei MPS IS (33,3%) und MPS IV (0%) aber selten bzw. nie diagnostiziert. Wirbelsäulendeformitäten wurden insgesamt bei den meisten Patient:innen beschrieben (64,6%), kamen bei MPS II-Patient:innen aber nur bei 50% vor. Insgesamt zeigten 46% der Patient:innen Pathologien an der zervikalen und 65% an der thorakolumbalen Wirbelsäule. Eine detaillierte Beschreibung der Wirbelsäulenpathologien ist in Tabelle 8 dargestellt. Krampfanfälle fanden sich in 19% der MPS-Patient:innen und 5% hatten einen shunt-versorgten Hydrocephalus.

Zusätzlich zu den bereits beschriebenen, in allen Typen vorkommenden Manifestationen, zeigten die verschiedenen Typen spezifische Symptomkonstellationen.

Patient:innen mit MPS IH zeigten vermehrt atemwegsassoziierte bzw. respiratorische Symptome: 62,5% zeigten eine Makroglossie, 53,1 % eine Tonsillenhypertrophie und 49,4% wiesen eine eingeschränkte Lungenfunktion auf, wobei die restriktive Ventilationsstörung am häufigsten vorkam (37,5%). Ein großer Anteil der MPS IH-Patienten (43,8%) zeigten entweder klinische Hinweise für ein OSAS (15,6%), hatten die im Schlaflabor gesicherte Diagnose eines OSAS (15,6%) oder hatten die im Schlaflabor gesicherte Diagnose eines OSAS und erhielten diesbezüglich bereits eine Therapie (12,5%). Kardiologische Manifestationen waren beim Großteil der Patient:innen mild (40,6%), wobei immerhin 31,2% auch schwere Pathologien zeigten. Skelettale Auffälligkeiten spielten bei MPS IH ebenfalls eine Rolle: Knapp zwei Drittel (65,6%) zeigten eine zervikale Spinalkanalstenose, 96,9% zeigten Wirbelsäulendeformitäten, wobei die Kyphoskoliose (50%) und die Kyphose (40,6%) am häufigsten vorkamen und über ein Drittel (34,4%) eine Thoraxdeformität aufwiesen. Die kognitiven Einschränkungen waren eher milderer Ausprägung (56,2%). Motorische Einschränkungen traten bei 96,9% auf und waren bei 25% der MPS IH-Patient:innen sogar schwer, im Sinne einer Immobilität. Z-Scores von Gewicht und Größe waren im negativen Bereich (-1,0 bzw. -2,7).

MPS IS-Patient:innen zeigten respiratorische Manifestationen betreffend, vor allem ein OSAS (66,7%), die bei MPS IH- Patient:innen beschriebene Makroglossie, Tonsillenhypertrophie und eingeschränkte Lungenfunktion kam aber deutlich seltener vor (33,3%; 0%; 33,3%). Alle Patient:innen mit MPS IS zeigten kardiale Auffälligkeiten,

wobei zwei Drittel der Patient:innen nur milde Pathologien aufwiesen. Zervikale Spinalkanalstenosen zeigte sich ebenfalls bei einem Drittel der MPS IS-Patient:innen, eine Instabilität der Halswirbelsäule trat bei keinem der Patient:innen auf. Die Wirbelsäulendeformität kam ebenfalls bei zwei Drittel der Patient:innen in Form einer Kyphoskoliose vor. Thoraxdeformitäten gab es im Gegensatz zu den MPS IH- Patient:innen nicht. Die Mehrzahl der MPS IS-Patient:innen zeigten keine kognitiven Einschränkungen (66,7%), dahingegen waren alle von motorischen Beeinträchtigungen betroffen. Vor allem der Z-Score für die Körpergröße zeigte eine deutlich negative Abweichung vom Mittelwert (-4,1), der Z-Score für das Gewicht lag bei -1,8.

Auch MPS II-Patient:innen waren häufig von atemwegsassozierten bzw. respiratorischen Manifestationen betroffen. Eine Makroglossie trat bei 68,8%, eine eingeschränkte Lungenfunktion bei 75% (25% obstruktiv, 43,8% gemischt obstruktiv-restriktiv) und ein OSAS bei 57,2% auf. Die bereits erwähnten kardiologischen Pathologien (80,2%), waren zu je rund einem Drittel mild (31,2%), bzw. moderat (31,2%) und bei 18,8% schwer ausgeprägt. Die am häufigsten vorkommende Wirbelsäulendeformität war die Skoliose (31,2%). Die Kognition war bei 43,8% der Patient:innen beeinträchtigt, ein Viertel zeigte sogar Rückschritte in der kognitiven Entwicklung. Ebenfalls ein Viertel der MPS II-Patient:innen waren immobil. Größe und Gewicht lagen im Normalbereich (Z-Scores Gewicht 0,6; Größe -0,4).

Bei MPS III-Patient:innen zeigten sich als dominierende Manifestationen die Einschränkung der Kognition (100%) und der Mobilität (78,4%). Über ein Drittel zeigte (mildere) Beeinträchtigungen in der Kognition, 24,3% wiesen Rückschritte auf und sogar 32,4% waren nicht mehr kontaktierbar. Bei den Patient:innen mit motorischen Einschränkungen (78,4%) benötigten 29,7% konstante Hilfe und weitere 29,7% waren sogar immobil. Über ein Drittel der Patient:innen (37,8%) zeigte wiederkehrende Krampfanfälle. Die Dysphagie trat bei Patient:innen mit MPS III verglichen mit allen anderen Typen am häufigsten auf (51,4%). An weiteren somatischen Manifestationen zeigten die MPS III-Patient:innen Makroglossie (43%), Tonsillenhyperplasie (41%), eine obstruktive Lungenerkrankung (32%), OSAS (19%), kardiologische Pathologien (49%, vor allem milde) sowie mindestens eine Organomegalie (65%). Thoraxdeformitäten (8,1%) und Wirbelsäulenpathologien (Wirbelsäulendeformitäten 32,4%; zervikale Spinalkanalstenose 11,8%; Instabilität der Halswirbelsäule 0%) kamen bei diesem

MPS-Typ selten vor. Die Z-Scores für Gewicht und Körpergröße lagen im Normbereich (0,7 bzw. 0,2).

MPS IV-Patient:innen zeigten vordergründig skelettale Manifestationen. Die Thoraxdeformität trat mit 85,7% mit Abstand am häufigsten, verglichen mit den anderen MPS-Typen, auf. Mehr als die Hälfte wies eine Instabilität der Halswirbelsäule auf (57,1%) und sogar 85,7% hatten eine zervikale Spinalkanalstenose, wovon 28,6% bereits operativ dekomprimiert worden waren. Alle MPS IV-Patient:innen zeigten Wirbelsäulendeformitäten, wobei vor allem die Kyphoskoliose (57,1%) oder die isolierte Kyphose (42,9%) vorkamen. Motorische Beeinträchtigungen kamen ebenfalls bei allen MPS IV-Patient:innen vor, wovon die Mehrheit konstante Hilfe benötigten (42,9%) und 28,6% immobil waren. Die Z-Scores zu Gewicht (-3,2) und Körpergröße (-4,2) waren deutlich vom Mittelwert entfernt. Kognitiv waren die meisten MPS IV-Patient:innen nicht beeinträchtigt (71,4%). Kardiale Manifestationen waren vor allem von milder Ausprägung (57,1%), die Lungenfunktion war mehrheitlich unauffällig (57,1%).

Patient:innen mit MPS VI zeigten ebenfalls einige skelettale Manifestationen. Eine Instabilität der Halswirbelsäule kam bei 75% der Patient:innen, zervikale Spinalkanalstenosen bei 100% der Patient:innen vor. Alle MPS VI-Patient:innen waren von Wirbelsäulendeformitäten betroffen. Thoraxdefomitäten zeigten die Hälfte der Patient:innen. Die Motorik war ebenfalls bei allen Patient:innen beeinträchtigt, 50% waren sogar immobil. Auch bei diesem MPS-Typ zeigten sich deutlich negative Z-Scores für Gewicht (-4,9) und Körpergröße (-6,0). Die Kognition war nur bei der Hälfte der Patient:innen eingeschränkt. Atemwegsassozierte und respiratorische Manifestationen standen bei MPS-VI Patient:innen ebenfalls im Vordergrund. Drei Viertel der Patient:innen wiesen respiratorische Einschränkungen auf, wovon 25% eine restriktive und 50% eine gemischt obstruktiv-restriktive Ventilationsstörung hatten. Auch die Tonsillenhyperplasie betraf 75% der MPS VI-Patient:innen. Alle MPS VI-Patient:innen zeigten entweder Anzeichen für ein OSAS (50%) oder hatten dieses bereits diagnostiziert (25%) bzw. waren bereits therapiert (25%).

Tabelle 7. Patientenmerkmale je nach MPS-Typ.

Merkmale	Insgesamt N = 99	MPS IH N = 32	MPS IS N = 3	MPS II N = 16	MPS III N = 37	MPS IV N = 7	MPS VI N = 4
Demographische Angaben							
Geschlecht, männlich, n (%)	71 (71,7)	20 (62,5)	1 (33,3)	16 (100,0)	27 (73,1)	4 (57,1)	3 (75,0)
Med. Alter bei erster Anästhesie (J)*	4,8 (0,7-38,3)	1,9 (0,8-20,8)	13,9 (7,1-29,1)	7,8 (0,7-29,7)	5,8 (1,1-38,3)	8,6 (4,1-18,6)	10,4 (7,5-24,2)
Med. Alter bei letzter Anästhesie (J)*	9,7 (0,8-38,7)	8,6 (0,8-23,8)	24,0 (7,1-29,1)	12,2 (2,5-32,1)	8,9 (3,5-38,7)	15,7 (6,1-18,6)	21,6 (8,5-38,2)
Krankheitsgeschichte							
Alter bei Diagnosestellung (J)*	3,1 (0,0-29,0)	1,2 (0,0-8,0)	6,6 (3,8-29,0)	4,5 (0,1-15,8)	3,7 (0,5-16,8)	4,3 (0,9-8,6)	4,4 (1,6-11,5)
Gesamtzahl an Anästhesien	3,0 (1,0-19,0)	5,0 (1,0-19,0)	1,0 (1,0-18,0)	3,0 (1,0-10,0)	2,5 (1,0-12,0)	3,0 (1,0-9,0)	5,5 (1,0-11,0)
SZT, n (%)	28 (28,3)	22 (68,8)	-	3 (18,8)	3 (8,1)	-	-
Alter bei SZT (J)*	1,3 (0,4-1,8)	1,4 (1,1-1,8)	k.A.	0,4 (0,4-0,4)	4,7 (3,0-5,7)	k.A.	k.A.
EET, n (%)	36 (36,4)	15 (46,9)	3 (100,0)	11 (68,8)	-	5 (71,4)	3 (75,0)
Alter bei EET-Beginn (J)*	6,2 (0,2-29,0)	1,0 (0,7-6,4)	7,0 (6,7-29,0)	8,2 (0,2-22,1)	k.A.	12,0 (4,6-14,5)	11,5 (11,5-11,5)
Kraniofaziale Dysmorphien							
Faziale Dysmorphien, n (%)	91 (91,9)	30 (93,8)	2 (66,7)	15 (93,8)	35 (94,6)	5 (71,4)	4 (100,0)
Makroglossie, n (%)	51 (51,5)	20 (62,5)	1 (33,3)	11 (68,8)	16 (43,2)	1 (14,3)	2 (50,0)
Tonsillenhyperplasie, n (%)	45 (45,5)	17 (53,1)	-	6 (37,5)	15 (40,5)	4 (57,1)	3 (75,0)
Kurzer Hals, n (%)	84 (84,8)	27 (84,4)	2 (66,7)	16 (100,0)	29 (78,4)	6 (85,7)	4 (100,0)
Respiratorische Manifestationen							
Lungenfunktion, n (%)							
Normal	49 (49,5)	13 (40,6)	2 (66,7)	4 (25,0)	25 (67,6)	4 (57,1)	1 (25,0)
Obstruktion	23 (23,2)	6 (18,8)	-	4 (25,0)	12 (32,4)	1 (14,3)	-
Restriktion	15 (15,2)	12 (37,5)	-	1 (6,2)	-	1 (14,3)	1 (25,0)
Beides	12 (12,1)	1 (3,1)	1 (33,3)	7 (43,8)	-	1 (14,3)	2 (50,0)
OSAS, n (%)							
Keine	60 (60,6)	18 (56,2)	1 (33,3)	7 (43,8)	30 (81,1)	4 (57,1)	-
Vermutet	17 (17,2)	5 (15,6)	-	4 (25,0)	5 (13,5)	1 (14,3)	2 (50,0)
Diagnostiziert	11 (11,1)	5 (15,6)	1 (33,3)	3 (18,8)	1 (2,7)	-	1 (25,0)
CPAP	11 (11,1)	4 (12,5)	1 (33,3)	2 (12,5)	1 (2,7)	2 (28,6)	1 (25,0)
Thoraxdeformität, n (%)	26 (26,3)	11 (34,4)	-	4 (25,0)	3 (8,1)	6 (85,7)	2 (50,0)

Kardiale Manifestationen							
Kardiale Pathologien, n (%)							
Keine	29 (29,3)	5 (15,6)	-	3 (18,8)	19 (51,4)	2 (28,6)	-
Mild	38 (38,4)	13 (40,6)	2 (66,7)	5 (31,2)	12 (32,4)	4 (57,1)	2 (50,0)
Moderat	15 (15,2)	4 (12,5)	1 (33,3)	5 (31,2)	3 (8,1)	1 (14,3)	1 (25,0)
Schwer	17 (17,2)	10 (31,2)	-	3 (18,8)	3 (8,1)	-	1 (25,0)
Gastrointestinale Manifestationen							
Organomegalie, n (%)							
Keine	40 (40,4)	11 (34,4)	2 (66,7)	5 (31,2)	13 (35,1)	7 (100,0)	2 (50,0)
Hepato- oder Splenomegalie	23 (23,2)	8 (25,0)	-	1 (6,2)	13 (35,1)	-	1 (25,0)
Hepatosplenomegalie	36 (36,4)	13 (40,6)	1 (33,3)	10 (62,5)	11 (29,7)	-	1 (25,0)
Dysphagie, n (%)	29 (29,3)	4 (12,5)	1 (33,3)	5 (31,2)	19 (51,4)	-	-
Wirbelsäulenpathologien							
Stabilität der HWS, n (%)							
Stabil	75 (75,8)	18 (56,2)	3 (100,0)	13 (81,2)	37 (100)	3 (42,9)	1 (25,0)
Instabil	19 (19,2)	11 (34,4)	-	3 (18,8)	-	3 (42,9)	2 (50,0)
Operative Fusionierung	5 (5,1)	3 (9,4)	-	-	-	1 (14,3)	1 (25,0)
Zervikale Spinalkanalstenose, n (%)							
Keine	57 (57,6)	11 (34,4)	1 (33,3)	11 (68,8)	33 (89,2)	1 (14,3)	-
Stenose	25 (25,3)	12 (37,5)	-	3 (18,8)	4 (10,8)	4 (57,1)	2 (50,0)
Stenose mit Myelopathie	6 (6,1)	3 (9,4)	1 (33,3)	2 (12,5)	-	-	-
Operative Dekompression	11 (11,1)	6 (18,8)	1 (33,3)	-	-	2 (28,6)	2 (50,0)
Wirbelsäulendeformitäten, n (%)							
Keine	35 (35,4)	1 (3,1)	1 (33,3)	8 (50,0)	25 (67,6)	-	-
Skoliose	10 (10,1)	2 (6,2)	-	5 (31,2)	2 (5,4)	-	1 (25,0)
Kyphose	26 (26,3)	13 (40,6)	-	1 (6,2)	7 (18,9)	3 (42,9)	2 (50,0)
Beides	28 (28,3)	16 (50,0)	2 (66,7)	2 (12,5)	3 (8,1)	4 (57,1)	1 (25,0)

Neurologische Manifestationen							
Krampfanfälle, n (%)	19 (19,2)	3 (9,4)	-	2 (12,5)	14 (37,8)	-	-
Shuntversorgter Hydrocephalus, n (%)	5 (5,1)	3 (9,4)	1 (33,3)	-	-	-	1 (25,0)
Kognition, n (%)							
Normal	25 (25,3)	11 (34,4)	2 (66,7)	5 (31,2)	-	5 (71,4)	2 (50,0)
Beeinträchtigt	46 (46,5)	18 (56,2)	1 (33,3)	7 (43,8)	16 (34,2)	2 (28,6)	2 (50,0)
Rückschritte	15 (15,2)	2 (6,2)	-	4 (25,0)	9 (24,3)	-	-
Fehlende Kontaktierbarkeit	13 (13,1)	1 (3,1)	-	-	12 (32,4)	-	-
Motorik, n (%)							
Normal	14 (14,1)	1 (3,1)	-	5 (31,2)	8 (21,6)	-	-
Beeinträchtigt	34 (34,3)	16 (50,0)	1 (33,3)	6 (37,5)	7 (18,9)	2 (28,6)	2 (50,0)
Dauerhaft Hilfe notwendig	23 (23,2)	7 (21,9)	1 (33,3)	1 (6,2)	11 (29,7)	3 (42,9)	-
Immobil	28 (28,3)	8 (25,0)	1 (33,3)	4 (25,0)	11 (29,7)	2 (28,6)	2 (50,0)

*Median (Spannweite)

Abkürzungen: CPAP, continuous positive airway pressure device; EET, Enzyersatztherapie; HWS, Halswirbelsäule; J, Jahre; Med, Medianes; MPS, Mukopolysaccharidose; OSAS, obstruktives Schlafapnoesyndrom; SZT, Allogene Stammzelltransplantation.

Tabelle 8. Zervikale Wirbelsäulenpathologien je nach MPS-Typ.

		Weite des zervikalen Spinalkanals		Stabilität der Halswirbelsäule		
				Stabil	Instabil	Operative Fusion
MPS IH N = 32	Normal	10	1	-		
	Stenose	6	6	-		
	Stenose mit Myelopathie	1	2	-		
	Operative Dekompression	1	2	3		
MPS IS N = 3	Normal	1	-	-		
	Stenose	-	-	-		
	Stenose mit Myelopathie	1	-	-		
	Operative Dekompression	1	-	-		
MPS II N = 16	Normal	8	3	-		
	Stenose	3	-	-		
	Stenose mit Myelopathie	2	-	-		
	Operative Dekompression	-	-	-		
MPS III N = 38	Normal	33	-	-		
	Stenose	4	-	-		
	Stenose mit Myelopathie	-	-	-		
	Operative Dekompression	-	-	-		
MPS IV N = 6	Normal	1	-	-		
	Stenose	1	3	-		
	Stenose mit Myelopathie	-	-	-		
	Operative Dekompression	1	-	1		
MPS VI N = 4	Normal	-	-	-		
	Stenose	1	1	-		
	Stenose mit Myelopathie	-	-	-		
	Operative Dekompression	-	1	1		

Abkürzung: MPS, Mukopolysaccharidose.

4.3 Merkmale der anästhesiologischen Prozeduren

Von den insgesamt 484 anästhesiologischen Prozeduren mussten 5,8% (n=28) notfallmäßig durchgeführt werden. Pro Anästhesie wurden zwischen 1 und 5 Prozeduren durchgeführt, die meisten Patient:innen erhielten eine Prozedur. Das mediane Alter zum Narkosezeitpunkt betrug 6,1 Jahre (Interquartilsabstand 3,7 – 11,1 Jahre), eine respiratorische Infektion zum Narkosezeitpunkt lag bei 22% der Fälle vor. Davon betroffen waren vorrangig MPS II- und III-Patient:innen. Die Anästhesien wurden in 67,2% der Fälle am häufigsten für Operationen durchgeführt. Kleine Operationen erhielten mehrheitlich MPS IV-Patient:innen (62%), Operationen, die Atemwege betreffend waren am häufigsten bei MPS II-Patient:innen notwendig (23%). Große Operationen erhielten vor allem MPS VI-Patient:innen (17%). Ausschließlich diagnostische Zwecke hatte die Anästhesie in 22% und war vor allem bei Patient:innen mit MPS III, MPS II und IH notwendig. In 12% der Anästhesien wurden nur Interventionen durchgeführt, diese benötigten vor allem MPS I-Patient:innen (16%). Die am häufigsten durchgeführte Art der Anästhesie war mit 80% die Allgemeinanästhesie (n=383 Fällen), wovon 60% als Total Intravenöse Anästhesie (TIVA) und 20% als balancierte Narkose durchgeführt wurden. Die Sedierung war mit 18% der Prozeduren (n=85) ebenfalls häufig und wurde vor allem bei MPS III-Patient:innen (31%) angewandt. Sie war die am häufigsten angewandte anästhesiologische Methode für Interventionen (59%). Bei diagnostischen Maßnahmen (größtenteils MRT) entschieden sich die Anästhesisten mehrheitlich für die Allgemeinanästhesie (55,7%) und seltener für die Sedierung (32%). Die Art des Atemwegsmanagement war in der Gesamtkohorte sehr unterschiedlich. Bei 56,6% der Fälle erfolgte eine endotracheale Intubation, diese wurde bei 35,6% durch indirekte Methoden (Videolaryngoskopie, Verwendung einer Fiberoptik mit oder ohne Führung durch ein supraglottisches Konduit) unterstützt. Bei 21% erfolgte die Beatmung über eine Larynxmaske, weitere 22% benötigten gar keine Atemwegssicherung. Ein postoperativer Aufenthalt auf einer Intensivstation wurde bei 54% der Fälle veranlasst. Weitere Einzelheiten zu den anästhesiologischen Prozeduren sind je nach MPS-Typ in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9. Merkmale der anästhesiologischen Prozeduren.

Merkmale	Insgesamt	MPS IH	MPS IS	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI
	N = 484	N = 224	N = 20	N = 62	N = 126	N = 29	N = 23
Fälle							
Alter (J) ¹	6,1 (0,7-38,7)	5,2 (0,8-23,8)	21,6 (7,1-29,1)	8,3 (0,7-32,1)	5,3 (1,1-38,7)	10,3 (4,1-18,6)	21,7 (7,5-38,2)
Gewicht (Z-Score) ²	-0,6 (2,3)	-1,0 (1,9)	-1,8 (0,6)	0,6 (2,3)	0,7 (1,9)	-3,2 (1,5)	-4,9 (2,6)
Größe (Z-Score) ²	-1,9 (2,8)	-2,7 (2,5)	-4,1 (1,8)	-0,4 (2,6)	0,2 (1,9)	-4,2 (1,7)	-6,0 (1,4)
Aktuelle respiratorische Infektion, n (%)	106 (21,9)	37 (16,5)	2 (10,0)	22 (35,5)	39 (31,0)	3 (10,3)	3 (13,0)
Informationen zur Prozedur							
Indikation, n (%)							
Diagnostik	106 (21,9)	52 (23,2)	-	15 (24,2)	35 (27,8)	4 (13,8)	-
Intervention	56 (11,6)	35 (15,6)	-	3 (4,8)	16 (12,7)	-	2 (8,7)
Kleine Operation	235 (48,6)	99 (44,2)	17 (85,0)	27 (43,5)	60 (47,6)	18 (62,1)	14 (60,9)
Operation an den Atemwegen	57 (11,8)	22 (9,8)	-	14 (22,6)	14 (11,1)	4 (13,8)	3 (13,0)
Große Operation	30 (6,2)	16 (7,1)	3 (15,0)	3 (4,8)	1 (0,8)	3 (10,3)	4 (17,4)
Anzahl der Prozeduren pro Anästhesie ¹	1,0 (1,0-5,0)	1,0 (1,0-4,0)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-4,0)	1,0 (1,0-5,0)	1,0 (1,0-5,0)	1,0 (1,0-2,0)
Notfalloperation, n (%)	28 (5,8)	11 (4,9)	6 (30,0)	4 (6,5)	5 (4,0)	-	2 (8,7)
Dauer (h) ¹	2,1 (0,1-12,5)	2,0 (0,2-12,5)	3,4 (0,4-9,5)	2,5 (0,7-9,1)	2,3 (0,1-6,0)	2,3 (0,1-7,8)	1,4 (0,3-10,4)
Postoperativer ITS- Aufenthalt, n (%)	201 (54,2)	90 (53,9)	10 (83,3)	42 (70,0)	45 (39,8)	7 (63,6)	7 (87,5)
Technische Informationen							
Art der Anästhesie, n (%)							
Stand by	12 (2,5)	2 (0,9)	1 (5,0)	-	-	-	9 (39,1)
Sedierung	85 (17,6)	33 (14,7)	-	7 (11,3)	40 (31,7)	3 (10,3)	2 (8,7)
Regionalanästhesie	4 (0,8)	-	2 (10,0)	2 (3,2)	-	-	-
Allgemeinanästhesie - balanciert	95 (19,6)	46 (20,5)	2 (10,0)	19 (30,6)	18 (14,3)	5 (17,2)	5 (21,7)
Allgemeinanästhesie - TIVA	288 (59,5)	143 (63,8)	15 (75,0)	34 (54,8)	68 (54,0)	21 (72,4)	7 (30,4)
Primäre Atemwegssicherung, n (%)							
Keine Atemwegssicherung	102 (21,6)	36 (16,4)	3 (15,0)	10 (17,9)	39 (31,2)	3 (10,3)	11 (50,0)
Larynxmaske	97 (20,6)	66 (30,0)	1 (5,0)	6 (10,7)	13 (10,4)	8 (27,6)	3 (13,6)
Direkte Laryngoskopie	97 (20,6)	42 (19,1)	3 (15,0)	7 (12,5)	34 (27,2)	10 (34,5)	1 (4,5)
Videolaryngoskopie	42 (8,9)	13 (5,9)	2 (10,0)	2 (3,6)	22 (17,6)	3 (10,3)	-
Fiberoptisch	46 (9,7)	19 (8,6)	10 (50,0)	13 (23,2)	1 (0,8)	-	3 (13,6)
FOI-SGA	78 (16,5)	39 (17,7)	-	17 (30,4)	16 (12,8)	5 (17,2)	1 (4,5)
Andere	10 (2,1)	5 (2,3)	1 (5,0)	1 (1,8)	-	-	3 (13,6)
Schwierige Maskenbeatmung, n (%)	14 (4,5)	5 (3,0)	3 (37,5)	5 (13,2)	1 (1,2)	-	-
Schwierige Larynxmaske, n (%)	15 (8,1)	9 (8,0)	1 (33,3)	4 (14,8)	-	-	1 (25,0)
Schwierige Intubation, n (%)	55 (20,0)	34 (27,9)	7 (41,2)	10 (23,8)	1 (1,4)	-	3 (50,0)

¹ Median (Spannweite)² Mittelwert (Standardabweichung)

Abkürzungen: FOI-SGA, fiberoptic intubation through a supraglottic airway; ITS, Intensivstation; J, Jahre; MPS, Mukopolysaccharidose; TIVA, Totale Intravenöse Anästhesie.

4.4 Anästhesieassoziierte Komplikationen

4.4.1 Allgemein

Insgesamt traten 171 anästhesieassoziierte Komplikationen auf. Alle Komplikationen (während der Einleitung, während der Narkose und postoperativ) sind detailliert in Tabelle 10 dargestellt. Die häufigsten Komplikationen waren respiratorischer Art (n=86; 50,3%). Gefolgt wurden diese von einem schwierigen Atemwegsmanagement (n=60; 35,1%) und kardiozirkulatorischen (n=12; 7%) Komplikationen. Die übrigen 7,6% der Komplikationen wurden als „andere Komplikationen“ zusammengefasst (n=13). Das Atemwegsmanagement war vorrangig bei Patient:innen mit MPS IS (25%), MPS II (21%) und MPS IH (16,5%) schwierig. Zu respiratorischen Komplikationen kam es vor allem bei Patient:innen mit MPS II (40,3%), MPS VI (34,8%) und MPS IS (30,0%). Kardiozirkulatorische Komplikationen wurden vorrangig bei MPS VI-Patient:innen beobachtet (17,4%).

Tabelle 10. Anästhesieassoziierte Komplikationen je nach MPS-Typ.

Merkmale	Insgesamt	MPS IH	MPS IS	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI
	N = 484	N = 224	N = 20	N = 62	N = 126	N = 29	N = 23
Respiratorische Komplikationen, n (%)	86 (17,8)	38 (17,0)	6 (30,0)	25 (40,3)	7 (5,6)	2 (6,9)	8 (34,8)
Respiratorische Insuffizienz	23 (4,8)	8 (3,6)	2 (10,0)	7 (11,3)	2 (1,6)	1 (3,4)	3 (13,0)
Hypoxämie	17 (3,5)	11 (4,9)	1 (5,0)	2 (3,2)	2 (1,6)	-	1 (5,0)
Atemwegsobstruktion	19 (3,9)	6 (2,7)	2 (10,0)	8 (12,9)	1 (0,8)	-	2 (10,0)
Erhöhter Beatmungsdruck	8 (1,7)	2 (0,9)	-	4 (6,5)	-	1 (3,4)	1 (5,0)
Hyperkapnie	7 (1,4)	7 (3,1)	-	-	-	-	-
Pneumonie	6 (1,2)	2 (0,9)	1 (5,0)	2 (3,2)	-	-	1 (5,0)
Atelektase	4 (0,8)	2 (0,9)	-	-	2 (1,6)	-	-
Pneumothorax	1 (0,2)	-	-	1 (1,6)	-	-	-
Kardiozirkulatorische Komplikationen, n (%)	12 (2,5)	3 (1,3)	-	1 (1,6)	4 (3,2)	-	4 (17,4)
Bradykardie / Tachykardie	6 (1,2)	2 (0,9)	-	1 (1,6)	3 (2,4)	-	-
Hypotension	3 (0,6)	1 (0,4)	-	-	-	-	2 (8,7)
Herzinsuffizienz	3 (0,6)	-	-	-	1 (0,8)	-	2 (8,7)
Schwieriges Atemwegsmanagement, n (%)	60 (12,4)	37 (16,5)	5 (25,0)	13 (21,0)	2 (1,6)	-	3 (13,0)
Technikwechsel erforderlich	31 (6,4)	22 (9,8)	1 (5)	5 (8,1)	1 (0,8)	-	2 (8,7)
Blinde Intubation	12 (2,5)	7 (3,1)	1 (5)	3 (4,8)	1 (0,8)	-	-
Primäre Technik schwierig	11 (2,3)	7 (3,1)	2 (10)	2 (8,1)	-	-	-
Fehlgeschlagene Atemwegssicherung	4 (0,8)	-	1 (5)	2 (8,1)	-	-	1 (4,3)
Verlängerte Beatmung aufgrund eines schwierigen Atemwegs	2 (0,4)	1 (0,4)	-	1 (1,6)	-	-	-
Andere Komplikationen, n (%)	13 (2,7)	5 (2,2)	1 (5,0)	4 (6,5)	2 (1,6)	-	1 (4,3)
Krampfanfälle	5 (1,0)	1 (0,4)	-	2 (3,2)	2 (1,6)	-	-
Fieber	4 (0,8)	3 (1,3)	-	-	-	-	1 (4,3)
Delir	2 (0,4)	-	1 (5,0)	1 (1,6)	-	-	-
Neurologische Residuen	2 (0,4)	1 (0,4)	-	1 (1,6)	-	-	-

In 22,7% (n=109) der Fälle trat mindestens eine anästhesieassoziierte Komplikation, bei 6,6% (n=32) mehr als eine auf. Während der Einleitung fanden 45% (n=77), während der Anästhesie selbst 17,5% (n=30) und in der postoperativen Phase 37,4% (n=64) der Komplikationen statt. Das niedrigste Risiko für eine Komplikation hatten Patient:innen mit MPS III (7,2%), während Patient:innen mit MPS II (38,7%), MPS VI (31,8%) und MPS I (27,4%) am gefährdetsten waren.

4.4.2 Komplikationen während der Einleitung und der Narkose

Die Intubation war in 20% der Fälle erschwert. Dies betraf vor allem Patient:innen mit MPS VI (50%) und MPS IS (41,2%). Die Maskenbeatmung wurde in 4,5% und das Platzieren der Larynxmaske oder die Beatmung über die Larynxmaske in 8,1% der Fälle als schwierig beschrieben. Ein Wechsel der primären Technik zur Atemwegssicherung war in 6,4% der Fälle erforderlich.

Respiratorische Komplikationen waren während der Einleitung und der Narkose am häufigsten (n=39). In diesen Phasen der Anästhesie kam es am häufigsten zu Hypoxämie (n=17; 3,5%), zu erhöhten Beatmungsdrücken (n=8; 1,7%) und zu einer Hyperkapnie (n=7; 1,4%). Schwierigkeiten in der Beatmung traten während der Prozedur in nur 2 Fällen, die Atemwegsobstruktion in 3 Fällen auf.

Kardiozirkulatorische Komplikationen zeigten sich bei 8 Fällen (2,5%), jeweils die Hälfte (n=4) in Form einer Brady- oder Tachykardie. In 3 Fällen kam es zu einer Hypotension, in einem Fall zu einer Herzinsuffizienz.

In 2 Fällen (0,4%) musste die Beatmung aufgrund des initial schwierigen Atemwegs nach der Prozedur verlängert werden.

4.4.3 Postoperative Komplikationen

Nach erfolgter Prozedur traten 64 Komplikationen bei 39 Fällen (22 Patient:innen) bis zur Entlassung auf. Mehr als eine postoperative Komplikation trat in 41% dieser Anästhesien auf (n=16). Respiratorische Insuffizienzen (n=21), akute Atemwegsobstruktionen (n=15) und Pneumonien (n=6) traten als häufigste Komplikationen auf. Alle postoperativen Komplikationen sind gesondert in Tabelle 11 dargestellt. Es traten 2 anästhesieassoziierte Todesfälle auf. Daraus ergibt sich eine postoperative Mortalität von 0,4%. In beiden Fällen gestaltete sich das Atemwegsmanagement schwierig, es kam

im Verlauf zu einer kardiorespiratorischen Dekompensation, die schließlich zum Tod führte. Einer der Patient:innen war ein 14-jähriger Junge mit MPS II. Dieser Fall wurde bereits in einer vorherigen Studie von Dohrmann und Kollegen beschrieben (Dohrmann et al., 2020). Während einer fiberoptischen Intubation erlitt er einen ausgeprägten Laryngo-Bronchospasmus und starb trotz kardiopulmonaler Reanimation und der Durchführung einer Notfalltracheotomie 8 Stunden nach dem Ereignis. Die andere Patientin war eine 38-jährige Frau mit MPS VI. Aufgrund einer inkarzerierten Hernie musste sie notfallmäßig operiert werden. Am ersten postoperativen Tag wurde die Patientin im Rahmen eines Extubationsversuchs respiratorisch insuffizient, weshalb sie erneut intubiert werden musste. Aufgrund der anatomischen Verhältnisse war trotz Langzeitbeatmung und somit prinzipiell bestehender Indikation, eine Tracheotomie nicht möglich. Die Beatmung wurde im Verlauf zunehmend schwierig und die Entwöhnung vom Respirator war nicht erfolgreich. Aufgrund geschwollener und spastischer Atemwege wurden zunehmend hohe Beatmungsdrücke erforderlich. Schließlich erlitt die Patientin auf dem Boden einer schweren Aortenklappen- und Mitralklappenstenose eine akute Dekompensation der vorbestehenden Herzinsuffizienz und starb 25 Tage nach der Operation im kardiogenen Schock.

Tabelle 11. Postoperative Komplikationen.

Merkmale	Insgesamt N=64
Respiratorische Insuffizienz, n (%)	21 (32,8)
Akute Atemwegsobstruktion, n (%)	16 (25)
Stridor	9
Kollabierte Trachea	2
Bronchospasmus	2
Weichteilschwellung	1
Glossoptosis	1
Beidseitige Stimmbandparese	1
Pneumonie, n (%)	6 (9,4)
Krampfanfälle, n (%)	5 (7,8)
Fieber, n (%)	4 (6,3)
Atelektase, n (%)	3 (4,7)
Delir, n (%)	2 (0,3)
Herzinsuffizienz, n (%)	2 (0,3)
Tachykardie, n (%)	2 (0,3)
Beidseitiger Pneumothorax, n (%)	1 (0,2)
Temporär neurologisches Defizit, n (%)	1 (0,2)
Permanente Tetraplegie, n (%)	1 (0,2)

4.4.4 Entwicklung der Komplikationsrate

Innerhalb des Studienzeitraums von 16,7 Jahren stieg die Gesamtzahl an Anästhesien in den Studienzentren jedes Jahr an, während die Anzahl der Komplikationen stabil blieb. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer anästhesieassoziierten Komplikation nahm über diesen Zeitraum demnach ab (Abbildung 2).

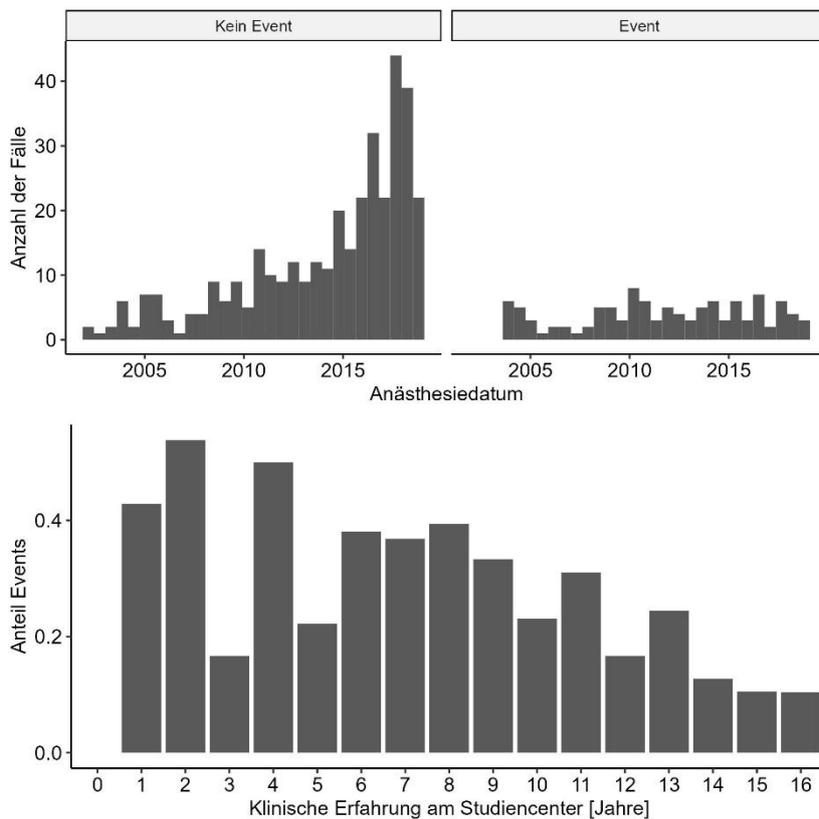


Abbildung 2. Komplikationsrate über die Zeit.

4.5 Vorhersage von anästhesieassoziierten Komplikationen

Für die Erstellung des Phänotyp-Modells wurden mittels des LASSO-Verfahren zunächst jene Krankheitsmanifestationen identifiziert, die als Prädiktoren für ein anästhesieassoziiertes Ereignis relevant waren. Der Shrinkage-Parameter λ betrug 29. Die ermittelten Prädiktoren wurden anschließend für die Generierung des Phänotyp-Modells verwendet, welches mittels multivariabler gemischt logistischer Regression erstellt wurde (Abbildung 3). In dieses Modell konnten 469 Fälle miteinbezogen werden. Die Variablen SZT (OR 0,45; KI 0,20 – 10,3) und EET (OR 0,74; KI 0,36 – 1,55) waren mit einem niedrigeren Risiko für eine Komplikation assoziiert. Wirbelsäulendeformitäten (OR 1,94; KI 0,80 – 4,71), Immobilität (OR 3,80; KI 0,98 – 14,73), obstruktive Lungenerkrankung (OR 1,24; KI 0,59 – 2,61), Hepatosplenomegalie (OR 3,10; KI 1,54 – 6,26) und die geplante große Operation (OR 6,64; KI 2,25 – 19,55) waren mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Die relevantesten Prädiktoren waren in Anbetracht der Effektstärken und der Konfidenzintervalle die Hepatosplenomegalie, die Immobilität und die geplante große Operation. Alle übrigen Variablen (z.B. Alter, Geschlecht, MPS-Typ) wurden durch die Regressionsrechnung als Prädiktoren verworfen.

Das Genotyp-Modell wurde ebenfalls mittels gemischt logistischer Regression erstellt (Abbildung 4). Das resultierende Modell zeigt, dass Patient:innen mit MPS IH (OR 5,16; KI 2,00 – 13,28), MPS IS (OR 8,52; KI 1,16 – 62,44), MPS II (OR 9,74; KI 3,15 – 30,15) und MPS VI (OR 20,60; KI 3,43 – 123,76) ein niedrigeres Risiko für eine anästhesieassoziierte Komplikationen hatten verglichen mit MPS III-Patient:innen.

Im Vergleich der Performance und der Vorhersagkraft der beiden Modelle (Phänotyp-Modell versus Genotyp-Modell) zeigt sich eine Überlegenheit des Phänotyp-Modells: AICc 460,4 vs. 467,7 und AUC 0,880 vs. 0,834. Eine Risikostratifizierung anhand patientenindividueller Merkmale sagt anästhesieassoziierte Komplikationen also besser vorher als jene, die ausschließlich auf dem MPS-Typ als Prädiktor basiert.

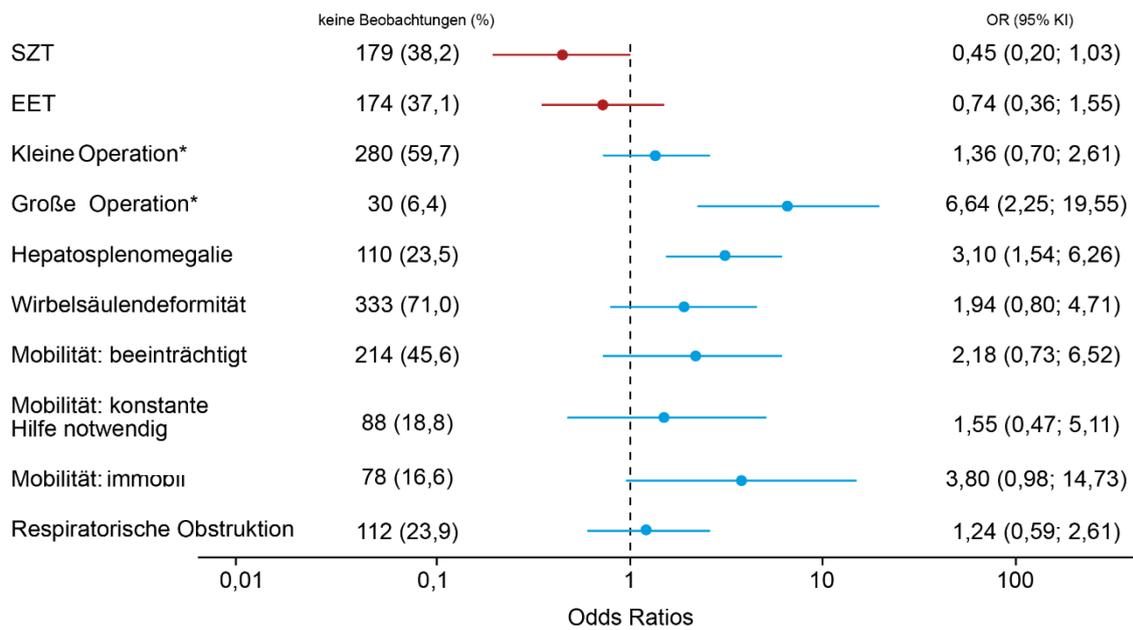


Abbildung 3. Prädiktoren für anästhesieassoziierte Komplikationen aus einem multivariablen Modell basierend auf automatisierter Variablenselektion via LASSO-Regression.

*Referenz: Diagnostik und Intervention

Abkürzungen: EET, Enzyersatztherapie; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; SZT, allogene Stammzelltransplantation.

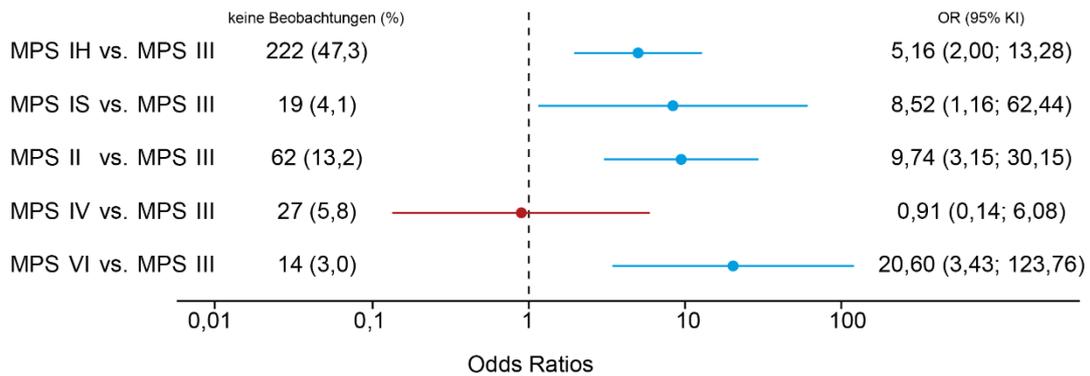


Abbildung 4. Prädiktoren für anästhesieassoziierte Komplikationen von einem multivariablen Modell basierend auf dem Krankheitstyp.

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; MPS, Mukopolysaccharidose; OR, Odds Ratio.

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie traten bei fast einem Viertel der analysierten Fälle anästhesieassoziierte Komplikationen auf. Respiratorische Komplikationen (50,3%) und ein schwieriges Atemwegsmanagement (35,1%) waren dabei die häufigsten. Interessanterweise zeigen die vorliegenden Daten, dass das Auftreten von anästhesieassoziierten Komplikationen mittels eines Modells, das auf den Krankheitsmanifestationen basiert, besser vorhergesagt werden kann, als mit einem ausschließlich auf den Genotypen (MPS 1-7) basierenden Modell. Als wichtigste Risikofaktoren wurden die Hepatosplenomegalie, die eingeschränkte Mobilität und die geplante große Operation identifiziert. Eine zukünftige Berücksichtigung dieser erstmalig beschriebenen Prädiktoren im anästhesiologischen Management könnte die Antizipation von Komplikationen bei Patient:innen mit MPS verbessern und somit eine Verbesserung in der Durchführung präventiver Maßnahmen ermöglichen.

Die aktuelle Arbeit ist eine der größten Fallserien, die bisher zu den multisystemischen Krankheitsmanifestationen von Patient:innen mit MPS veröffentlicht wurden (Arn et al., 2015, Beck et al., 2014, Montaña et al., 2007). Zudem ist sie mit 484 ausgewerteten Anästhesien die größte Studie, die bisher zu dem Anästhesierisiko von Patient:innen mit MPS publiziert wurde. Es ist die erste Studie, die patientenindividuelle präoperative Risikofaktoren, die für die hohe peri- und postoperative Morbidität verantwortlich sind (Moretto et al., 2018), systematisch beschreibt. Darüber hinaus liefert die vorliegende Arbeit, in der Literatur bisher kaum vorkommende, detaillierte Beschreibungen der Krankheitsmanifestationen von transplantierten MPS IH- Patient:innen sowie von Patient:innen mit MPS III. Wirbelsäulenpathologien werden erstmals für alle MPS-Typen systematisch beschrieben.

Vorrangige Indikation für eine Anästhesie bei Patient:innen mit MPS sind kleine Operationen (49%) und diagnostische Maßnahmen (22%). Welche Eingriffe bei MPS-Patient:innen erforderlich sind, hängt von den dominierenden Krankheitsmanifestationen ab.

Die vorliegende, auf verhältnismäßig großem Patientenkollektiv basierende Arbeit, spezifiziert die verschiedenen MPS-typischen Krankheitsmanifestationen und fokussiert sich dabei auf jene, die anästhesierelevant sind. Entsprechend der deutschlandweiten Verteilung der MPS-Typen (Zhou et al., 2020) waren Patient:innen mit MPS III,

gefolgt von MPS I in der hier betrachteten Kohorte am häufigsten, der Anteil der MPS I-Patient:innen ist dabei höher. In diesem Zusammenhang ist zu bemerken, dass die Abteilung für pädiatrischen Stammzelltransplantationen des UKE auf metabolische Krankheiten spezialisiert ist und das ICLD daher möglicherweise mehr MPS I-Patient:innen betreut, als es ohne diese Spezialisierung der Fall wäre. Das betrachtete Patientenkollektiv schließt eine große Gruppe von stammzelltransplantierten MPS I-Patient:innen ein, deren somatischen Manifestationen bisher in der Literatur eher selten beschrieben wurden (Beck et al., 2014, Kiely et al., 2017, Thomas et al., 2010).

Ein überaus häufiges Merkmal der MPS IH-Patient:innen (davon 68% stammzelltransplantiert) war die faziale Dysmorphie. Diese Manifestation war ebenfalls in der großen Registerstudie von Beck und Kollegen das häufigste Symptom bei MPS I und scheint daher bei fast allen MPS I-Patient:innen, auch bei den transplantierten, vorzukommen. Weitere kraniofaziale Manifestationen, wie die Makroglossie (62,5%) und die Tonsillenhyperplasie (53,1%) kamen bei den hier betrachteten MPS IH-Patient:innen sogar öfter vor als in der Registerstudie (Makroglossie 41,3%; Tonsillenhyperplasie 28,6%). Darüber hinaus litten in der vorliegenden Arbeit fast alle MPS IH-Patient:innen (96,9%) unter motorischen Einschränkungen, die Z-Scores für Gewicht und Größen waren im negativen Bereich. Patienten mit MPS I sind körperlich also deutlich entwicklungsverzögert.

Die Rate an kardialen Manifestationen betrug in der MPS IH-Kohorte 84,4% und entspricht damit in etwa jener von Kiely und Kollegen (83,3%) (Kiely et al., 2017). Die 3 in der vorliegenden Studie betrachteten MPS IS-Patient:innen zeigten alle kardiale Auffälligkeiten. Auch Thomas und Kollegen beschreiben kardiale Manifestationen bei dem Großteil der von ihnen analysierten MPS IS-Patient:innen (87,9% mit Klappenanomalien, 12,9% mit Kardiomyopathien und 10% mit Herzinsuffizienz) (Thomas et al., 2010). Kardiale Pathologien sind somit bei allen Verlaufsformen der MPS I von zentraler Bedeutung. Entsprechend sollte eine kardiale Diagnostik unbedingt im Rahmen der routinemäßigen Verlaufsuntersuchungen durchgeführt werden, insbesondere bei bevorstehender Narkose.

Bisher in der Literatur beschriebene, respiratorische Manifestationen umfassen vor allem jene der oberen Atemwege, wie bspw. Schnarchen, Schlafapnoen oder eine reaktive Atemwegserkrankung (Beck et al., 2014, Kiely et al., 2017). Die in dieser Studie gewonnenen Daten zeigen, dass auch die Lungenfunktion betroffen sein kann. Über ein

Drittel der MPS IH-Patient:innen zeigten Hinweise auf eine restriktive Lungenerkrankung, 18,8% zeigten Zeichen einer Obstruktion.

Organomegalien stellen ebenfalls eine relevante Manifestation bei MPS I-Patient:innen dar. In der vorliegenden Kohorte konnten diese bei über zwei Drittel der MPS IH-Patient:innen (67,7%) festgestellt werden. Auch Beck und Kollegen fanden bei 70% der nicht-transplantierten MPS IH-Patient:innen eine Hepatomegalie (Beck et al., 2014). Bei Patient:innen mit MPS IS ist das Vorkommen in beiden Kohorten geringer (vorliegende Studie mit 33,3%, Beck und Kollegen mit 48%) und auch bei den von Thomas und Kollegen betrachteten MPS IS-Patient:innen wurde nur in 42,3% der Fälle eine Hepatomegalie beschrieben (Thomas et al., 2010). Als weitere gastrointestinale Manifestation bei MPS I zeigte sich in der vorliegenden Kohorte bei 4 der MPS IH-Patient:innen (12,5%) eine klinisch apparente Dysphagie. Kieley und Kollegen fanden diese bei einem wesentlich größeren Anteil (45,5%) der MPS IH-Patient:innen (Kiely et al., 2017). Insgesamt gibt es wenige Hinweise zu dem Vorkommen von Dysphagie bei MPS I (Kiely et al., 2017, Thomas et al., 2010, Beck et al., 2014).

Von den MPS III-Patient:innen zeigten über die Hälfte eine klinisch manifeste Dysphagie (n=19). Die Störung des Schluckakts geht oftmals mit dem Verlust der motorischen Fähigkeiten einher, welche sicherlich durch die bei diesem Typen vorherrschende Neurodegeneration ausgelöst wird. Sie äußert sich nach einer Studie von Delgadillo und Kollegen im durchschnittlichen Alter von 10,8 Jahren. Die Notwendigkeit einer Sondenernährung kann als Spätstadium der Krankheit angesehen werden und wird von einigen Patient:innen in der zweiten Lebensdekade benötigt (Delgadillo et al., 2013). Da die vorliegende Studie einen Querschnittscharakter aufweist, wird die Lebenszeitprävalenz für Dysphagie im hier betrachteten Kollektiv vermutlich unterschätzt. Dieses relevante Symptom sollte im Rahmen der routinemäßigen Verlaufskontrollen, insbesondere bei MPS I- und MPS III-Patient:innen, erfragt und gegebenenfalls diagnostisch abgeklärt werden.

Der natürliche Verlauf von MPS III wurde bisher vor allem bezüglich des Verhaltens und der neurokognitiven Entwicklung beschrieben (Shapiro et al., 2017a, Shapiro et al., 2017b). Aus der vorliegenden Arbeit lassen sich Aussagen zu somatischen Manifestationen dieses Krankheitstyps ableiten, welche bisher in nur wenigen Arbeiten untersucht wurden (Malm and Månsson, 2010, Lin et al., 2018, Buhrman et al., 2014).

Bedenkt man, dass für MPS III bisher keine zugelassene Therapie existiert, sind Informationen zum natürlichen Verlauf umso wichtiger, da nur anhand dieser die Wirkung neuer Therapien beurteilt werden kann. Zudem ist ein umfassendes Wissen, vor allem bezüglich der somatischen Manifestationen, essenziell, um eine bevorstehende Anästhesie adäquat vorbereiten und das potenzielle Risiko abschätzen zu können. Fast alle MPS III-Patient:innen zeigten neben der neurokognitiven Entwicklungsstörung, faziale Dysmorphien (94,6%) als sichtbares Symptom. Auch im Patientenkollektiv von Malm und Kollegen wurde bei 15 von 19 Patient:innen faziale Dysmorphien beschrieben, die zusammen mit der Entwicklungsverzögerung im durchschnittlichen Alter von 3,5 Jahren zur Diagnosestellung beitrug (Malm and Månsson, 2010). Mehr als Dreiviertel (78,4%) der in dieser Arbeit betrachteten MPS III-Patienten zeigten Einschränkungen in der Mobilität. Gleichzeitig lagen die Z-Scores für Gewicht (0,7) und Körpergröße (0,2) im Normbereich. Diese in Kontrast stehenden Beobachtungen sprechen dafür, dass die bei diesem MPS-Typ vorherrschende Neurodegeneration und nicht die wie bei anderen MPS-Typen vorrangigen skelettale Manifestationen, für die Mobilitätseinschränkungen ursächlich zu sein scheint.

Weitere häufige Manifestationen bei MPS III sind die Hepato- und Splenomegalie (67% - 79%) (Buhrman et al., 2014, Lin et al., 2018). Diese könnten Ausdruck der bisher fehlenden kausalen Therapieoptionen dieses MPS-Typs sein. Auch beinahe zwei Drittel der hier betrachteten Patientengruppe mit MPS III zeigten eine relevante Organomegalie (64,9%), wobei diese die Atemmechanik nicht zu beeinträchtigen scheint, da keiner der Patient:innen unter einer restriktiven Lungenfunktionsstörung litt. Auch Muehlbach und Kollegen (Muehlbach et al., 2011) berichten, dass MPS III-Patient:innen nur selten primäre pulmonale Krankheitsmanifestationen aufweisen, bis schließlich die zentralnervösen Manifestationen so ausgeprägt sind, dass es im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf sekundär zu rezidivierenden Pneumonien kommt. Weitere respiratorische Manifestationen betreffen, wie auch bei MPS I, vor allem die oberen Atemwege und umfassen etwa die Makroglossie, Tonsillenhyperplasie, Laryngomalazie oder Tracheomalazie (Lin et al., 2018).

Echokardiographisch konnte bei einem großen Teil der MPS III-Patient:innen (48,9%) kardiale Pathologien festgestellt werden. Dieser Anteil entspricht in etwa jenem der von Lin und Kollegen untersuchten Patient:innen (50%) (Lin et al., 2018). Sogar 60%

der von Wilhelm und Kollegen untersuchten Kinder zeigten Auffälligkeiten im Echokardiogramm. Hierbei fielen vor allem Veränderungen an den Aorten- und Mitralklappen auf, wobei letztere vor allem ältere Kinder betrafen. Die kardialen Beteiligungen waren insgesamt eher milden Charakters (Wilhelm et al., 2018), wie auch in unserem Patientenkollektiv.

Eine zentrale Erkenntnis der vorliegenden Arbeit ist, dass Symptome, die den oberen Atemweg betreffen, wie Makroglossie, OSAS und Atemwegsobstruktion, bei allen MPS-Typen vorkommen. Diese Tatsache spiegelt sich auch in dem erhöhten Risiko für das Auftreten eines schwierigen Atemwegs für fast alle MPS-Typen wider. Interessanterweise hatten MPS III-Patient:innen trotz dessen, dass auch sie verhältnismäßig häufig von Manifestationen am oberen Atemweg betroffen waren, viel seltener einen schwierigen Atemweg als die übrigen MPS-Typen. Dahingegen sind nach aktuellen Daten Patient:innen mit MPS I (MPS IH 16,5%; MPS IS 25%) und MPS II (21%) vorrangig durch einen schwierigen Atemweg gefährdet. Auch die am häufigsten vorkommenden respiratorischen Komplikationen traten vor allem bei MPS II-Patient:innen auf. Entsprechend dazu sind bei diesen 3 MPS-Typen Manifestationen den Atemweg betreffend besonders häufig (MPS IH: 62,5% Makroglossie, 59,4% Lungenfunktionsstörung; MPS II: 68,8% Makroglossie, 75% Lungenfunktionsstörung). Auch Berger und Kollegen (Berger et al., 2013) betonen die Häufigkeit von respiratorischen Problemen bei MPS. Dennoch scheinen diese Manifestationen, gemäß dem Phänoytp-Modell, nicht zu dem bei diesen MPS-Typen besonders hohen Anästhesierisiko beizutragen, da das Modell keines der Atemwegsmanifestationen als Prädiktor selektiert hat. In diesem Zusammenhang ist anzunehmen, dass Pathologien in den Lungenfunktionsuntersuchungen möglicherweise unterschätzt wurden. Patient:innen, die fähig waren diese Untersuchung durchzuführen, bildeten eine eigene Patientengruppe bezüglich des Alters, des MPS-Typs und der Schwere der Krankheit, welche auch die Schwere der kognitiven Einschränkung umfasste. War diese sehr groß oder der Patient bzw. die Patientin sehr jung konnte die tatsächliche Lungenfunktion durch die angewandten Untersuchungen nicht adäquat abgebildet werden. Aus diesem Grund wurden respiratorische Manifestationen als Prädiktoren möglicherweise unterschätzt. Darüber hinaus wurden bei Patient:innen mit OSAS und Notwendigkeit zur nicht-invasiven Maskenbeatmung besondere Sicherheitsvorkehrungen getroffen. Es erfolgte bspw. postoperativ die vorsorgliche Verlegung auf die Intensivstation, wodurch möglicherweise

postoperative Komplikationen vermieden werden konnten. Der Einfluss dieser Krankheitsmanifestation wurde daher eventuell ebenfalls unterschätzt. Interessanterweise war die Komplikationsrate für respiratorische Ereignisse bei Patient:innen mit MPS IS höher als bei Patient:innen mit MPS IH. Dies steht im Kontrast zu der klinisch zumeist milderen Verlaufsform von MPS IS verglichen mit MPS IH.

Bisher existieren wenige detaillierte Angaben zu Wirbelsäulenerkrankungen der verschiedenen MPS-Typen (Remondino et al., 2019). Betrachtet man die potenziell schwerwiegenden Komplikationen bei Wirbelsäulenpathologien (Remondino et al., 2019), ist die korrekte präoperative Lagerung unablässig und dafür das Wissen über das Vorhandensein einer Pathologie obligat. In der vorliegenden Studie erlitten 2 Patient:innen, trotz entsprechender Vorkehrungen, ein temporär neurologisches Defizit oder sogar eine Tetraplegie. Patient:innen mit MPS IVA haben aufgrund ihres skelettalen Phänotyps mit typischen Manifestationen wie der Wirbelsäulendeformität, der Hypoplasie des Dens axis und der atlantoaxialer Instabilität, ein besonders hohes Risiko für das Erleiden einer Myelopathie während einer Anästhesie (Theroux et al., 2012, Tomatsu et al., 2012, Charrow et al., 2015). Die Häufigkeit solcher Pathologien zeigt sich auch im vorliegenden Patientenkollektiv, 83% der MPS IVA Patient:innen wiesen Pathologien der Halswirbelsäule auf.

Auch MPS VI-Patient:innen scheinen während einer Anästhesie für das Erleiden einer Myelopathie gefährdet zu sein, da jeder der 4 in der vorliegenden Arbeit betrachteten MPS VI-Patient:innen entweder eine zervikale Spinalkanalstenose, eine Instabilität der Halswirbelsäule oder die Kombination aus beidem aufwies. Solanki und Kollegen untersuchten eine größere Kohorte mit 134 MPS VI-Patient:innen und fanden bei 75,4% Stenosen am kraniozervikalen Übergang (Solanki et al., 2016).

Eine weitere für schwerwiegende Wirbelsäulenpathologien gefährdete Gruppe scheinen MPS IH-Patient:innen zu sein. In der vorliegenden Studie wiesen 43,8% eine Instabilität der Halswirbelsäule und sogar 65,6% eine zervikale Spinalkanalstenose (n=21) auf, von denen beinahe ein Drittel (n=6) dekomprimiert werden mussten. Auch Thomas und Kollegen berichten von 8 MPS IS-Patient:innen mit Myelopathien (Thomas et al., 2010). Veränderungen an der Halswirbelsäule bei MPS I-Patient:innen sind in der Literatur selten beschrieben (Tandon et al., 1996), könnten anlässlich der aktuell vorliegenden Häufigkeiten aber unterschätzt sein. Betroffene Patient:innen sind nicht nur für neurologische Defizite im Rahmen einer Myelopathie gefährdet, sondern

auch für eine Hypoxie aufgrund der erschwerten Intubation durch die eingeschränkten Lagerungsmöglichkeiten (Solanki et al., 2016, Remondino et al., 2019).

Die beschriebenen Pathologien an der Halswirbelsäule führen dazu, dass betroffene Patient:innen oftmals große Operationen (einschließlich spinaler Eingriffe) benötigen. Diese wurden in der aktuell betrachteten Kohorte bei Patient:innen mit MPS VI (17%) und MPS IV (10%) am häufigsten durchgeführt.

Nicht nur Pathologien der Halswirbelsäule, sondern auch Wirbelsäulendeformitäten, wie eine Skoliose oder Kyphose, sind anästhesiologisch relevant und kommen vor allem bei Patient:innen mit MPS I (94,3%) und MPS II (50%) vor. Pruszczynski und Kollegen berichten von 2 Patient:innen mit ausgeprägten Kyphosen, die im Rahmen von nicht-spinalen Operationen (untere Extremitäten) Querschnittssyndrome erlitten (Pruszczynski et al., 2015). Entsprechen sollte bei Wirbelsäulenpathologien jeder Höhe gründlich auf die korrekte präoperative Lagerung geachtet und wie auch von Solanki et. Al. postuliert, zumindest bei elektiven Eingriffen und vorbekannter Wirbelsäulenmanifestation ein intraoperatives Neuromonitoring als Standard etabliert werden (Solanki et al., 2016).

Die Rate an anästhesieassoziierten Komplikationen (22,7%) entspricht in etwa jener, die die vorherige Studie des UKE (25,6%) ermittelt hatte (Dohrmann et al., 2020). Die Komplikationsrate variiert zwischen den einzelnen MPS-Typen und ist bei Patient:innen mit MPS II (38,7%), gefolgt von MPS VI (31,8%) und MPS I (27,4%) am höchsten. Bei Patient:innen mit MPS III war die Komplikationsrate (7,2%) nur geringfügig höher als in der gesunden pädiatrischen Bevölkerung: 0,14-5,2% (Habre et al., 2017, Kurth et al., 2014). Die postoperative Mortalität (bis 30 Tage nach der Anästhesie) im Gesamtkollektiv ist mit 0,4% erhöht verglichen mit jener gesunder Kinder (0,1%) (Habre et al., 2017). Eine hohe postoperative Mortalität wurde bereits von Arn und Kollegen beschrieben. Sie berichten von einer Kohorte von 196 verstorbenen MPS-Patient:innen, von denen sich 30 innerhalb eines Monats vor dem Todeszeitpunkt einer Operation unterzogen hatten (Arn et al., 2012). Passend zum oben beschriebenen niedrigeren anästhesiologischen Gesamtrisiko von MPS III-Patient:innen, beschreiben Cingi und Kollegen eine im Vergleich zu der gesunden pädiatrischen Bevölkerung erhöhte Rate postoperativer Komplikationen (24%), aber eine niedrigere als bei Patient:innen

mit anderen MPS-Typen (Cingi et al., 2016). Der Vergleich dieser Zahlen ist nur eingeschränkt interpretierbar, da die Definitionen der Ereignisse in den verschiedenen Studien nicht identisch sind und kann somit nur eine grobe Tendenz aufzeigen.

Bemerkenswert ist, dass die Komplikationsrate innerhalb des Studienzeitraums von 17 Jahren gesunken ist. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass das klinische und möglicherweise speziell das anästhesiologische Management von MPS-Patient:innen über die Zeit sicherer geworden ist. Da das ICLD, als Teil des UKE, ein auf MPS spezialisiertes Zentrum ist, hat auch die anästhesiologische Abteilung des UKE einen hohen Durchlauf an MPS-Patient:innen. Diese Tatsache ermöglicht es den Anästhesisten Erfahrung mit dieser selten vorkommenden Krankheit zu sammeln und die anästhesiologische Patientenversorgung zu verbessern. Dass ein mit MPS erfahrendes Anästhesie-Team essenziell ist, wurde bereits von anderen Arbeitsgruppen dargelegt (Moretto et al., 2018, Charrow et al., 2015). Die Reduktion der Komplikationsrate im Verlauf mag auch darin begründet sein, dass die Schwere der Krankheitsausprägungen mit der Verbesserung der klinischen Betreuung rückläufig sein könnte (u.a. frühere Diagnosestellung, standardisierte diagnostische Verlaufskontrollen, neue kausale Therapieoptionen).

Das Genotyp-Modell zeigt, dass Patient:innen mit MPS II, gefolgt von Patient:innen mit MPS VI und MPS I, am gefährdetsten für anästhesieassoziierte Komplikationen sind. Das Phänotyp-Modell, welches auf individuellen Krankheitsmanifestationen basiert, hat die beste Vorhersagekraft für anästhesieassoziierte Komplikationen. Die Hepatosplenomegalie, die Immobilität und die geplante große Operation wurden als wichtigste präoperative Risikofaktoren identifiziert. Eine denkbare Erklärung für die Hepatosplenomegalie als Risikofaktor ist eine mögliche Einschränkung der Atemmechanik (Restriktion) durch eine Verlagerung des Zwerchfells nach kranial. Auch die eingeschränkte Mobilität könnte die Atemmechanik im Sinne einer Minderbelüftung durch verminderte Veränderung der Körperposition negativ beeinflussen. Große Operationen beeinflussen die Herzkreislauffunktionen aufgrund ihrer Invasivität umfassender als kleine und könnten deswegen als Prädiktor identifiziert worden sein. Darüber hinaus stellen Manifestationen wie Hepatosplenomegalie und Immobilität ein Surrogat für ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium oder eine unzulängliche Therapie des Individuums dar. Damit sind möglicherweise nicht die Hepatosplenomegalie oder die Immobilität die eigentlichen Risikofaktoren, sondern das generell fortgeschrittene Krankheitsstadium.

Interessanterweise wurden sowohl das Alter und das Geschlecht als auch der MPS-Typ durch die automatisierte Variablenselektion (LASSO) als relevante Prädiktoren ausgeschlossen. Diese Ergebnisse widersprechen teilweise jenen von Scaravalli und Kollegen, die das höhere Patientenalter, jedoch keine weiteren patientenindividuellen Merkmale, als Risikofaktor identifizieren konnten (Scaravilli et al., 2018).

Da dies eine explorative Studie ist, können die Ergebnisse des multivariablen Modells nicht generalisiert oder auf andere Kohorten übertragen und deswegen auch nicht für klinische Zwecke verwendet werden. Für die Praxis nützlich wäre ein Score, mit dessen Hilfe die präoperativ erfassten Krankheitsmanifestationen automatisiert und standardisiert in eine individuelle Risikoabschätzung für anästhesieassoziierte Komplikationen transferiert werden könnte. Um einen solchen Score zu erstellen wäre eine externe Validierung notwendig, es müsste also optimalerweise eine multizentrische, prospektive Studie durchgeführt werden.

Das Phänoytp-Modell zeigt, dass krankheitsspezifische Therapien einen protektiven Effekt auf anästhesieassoziierte Komplikationen haben. Die SZT ist mit einer relevanten Risikoreduktion assoziiert. Auch die Studie von Kirkpatrick und Kollegen legt dar, dass die SZT sogar mit einer sehr großen Verminderung des Risikos für Atemwegskomplikationen einhergeht (14% MPS IH Patient:innen mit SZT vs. 31% Gesamtkohorte) (Kirkpatrick et al., 2012). Besonders die Stammzelltransplantation in einem jungen Alter (< 2 Jahren) und damit auch in einem frühen Krankheitsstadium scheint protektiv zu sein (Frawley et al., 2012). Der positive Effekt der SZT könnte möglicherweise dadurch begründet sein, dass sich respiratorische Manifestationen, insbesondere solche obstruktiven Charakters, durch die SZT verringern lassen (Yeung et al., 2009). Interessanterweise war das Risiko für anästhesieassoziierte Komplikationen bei MPS IH- und MPS IS-Patient:innen ähnlich stark erhöht, trotz des bei MPS IH deutlich schwereren natürlichen Verlaufs. Da in dieser Studie 68% der MPS IH-Patient:innen Rezipienten einer Stammzelltransplantation waren und damit einen modifizierten Verlauf aufweisen, könnte hieraus geschlossen werden, dass das Risiko dieser Patient:innen durch die Therapie dem der MPS IS-Patient:innen angeglichen wurde. Ob auch die EET tatsächlich einen protektiven Effekt erzielt, bleibt unklar, betrachtet man die kleine Effektgröße und das breite Konfidenzintervall der vorliegenden Daten (OR 0,74; KI 0,36-1,55). Aus anderen Arbeiten ergeben sich Hinweise, dass die EET allein nicht mit einer verminderten Rate an schwierigem Atemwegsmanagement bei MPS I, II und

VI assoziiert ist (Kirkpatrick et al., 2012, Frawley et al., 2012). Auch bei EET nach bereits früh erfolgter SZT konnte kein Zusammenhang der EET und einem niedrigeren Anästhesierisiko festgestellt werden (Megens et al., 2014). Frawley und Kollegen ermittelten sogar ein erhöhtes Risiko für anästhesieassoziierte Zwischenfälle bei MPS II-Patient:innen, die erst in fortgeschrittenem Alter mit einer EET begonnen hatten. In Anbetracht der Progredienz der Krankheit lag bei diesen Patient:innen womöglich bereits ein fortgeschrittenes und bei Beginn der Therapie bereits irreversibles Krankheitsstadium vor (Frawley et al., 2012). Dass darin möglicherweise die Ursache der erhöhten Komplikationsrate liegt, wird durch die Tatsache unterstützt, dass ein früher Beginn der EET mit einer größtmöglichen allgemeinen Wirksamkeit einhergeht (Muenzer, 2014). Die Studie von Frawley und Kollegen legte andererseits dar, dass die EET einen positiven Effekt auf die Maskenbeatmung hat (12,5% schwierige Maskenbeatmung bei Patient:innen mit EET vs. 26,7% bei nicht-therapierten Patient:innen) (Frawley et al., 2012). Möglicherweise wird der protektive Effekt dieser Therapie auf das Anästhesierisiko bislang unterschätzt.

Das anästhesiologische Management hat ebenfalls großen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen bei MPS-Patient:innen. So konnte eine Studie von Dohrmann und Kollegen darlegen, dass das Atemwegsmanagement der wichtigste technische Faktor für das Auftreten von anästhesieassoziierten Komplikationen ist (Dohrmann et al., 2020). Dabei geht der Gebrauch der Videolaryngoskopie und der fiberoptischen Intubation mit der geringsten Rate eines Wechsels der Technik einher (Moretto et al., 2018, Dohrmann et al., 2020). Interessanterweise wurde in der vorliegenden Studie trotz des Gebrauchs dieser indirekten Intubationstechniken als primäre Atemwegssicherung, das Atemwegsmanagement verhältnismäßig häufig als schwierig beschrieben (12,4%). Bei MPS-Patient:innen bleibt somit, trotz der Anwendung empfohlener Sicherheitsvorkehrungen, ein erhöhtes Risiko bestehen. Da die vorliegende Studie präoperative Risikofaktoren identifizieren wollte, wurden Informationen zum perioperativen Management (z.B. Atemwegsmanagement, Dauer der Anästhesie) nicht in die Analysen miteinbezogen. Aus diesem Grund ist es nicht möglich, aus den vorliegenden Daten, konkrete Empfehlungen für das intraoperative anästhesiologische Management abzuleiten. Betrachtet man den Zeitpunkt der Komplikationen in der vorliegenden Studie fällt auf, dass ein großer Anteil (37,4%) erst postoperativ auftrat und in 41% dieser Fälle mehr als eine Komplikation auftrat. Dabei waren die häufigsten eben-

falls atemwegsassoziiert und umfassten im Wesentlichen die respiratorische Insuffizienz und die akute Atemwegsobstruktion. Die hohe Inzidenz postoperativer Komplikationen kann sicherlich zu der Rechtfertigung einer niederschweligen Indikation einer postoperativen Intensivüberwachung herangezogen werden.

Die Limitationen der vorliegenden Arbeit liegen zum einen in der retrospektiven Natur der Arbeit begründet. Die Dokumentation und damit auch die der Komplikationen könnten lückenhaft erfasst und damit unterschätzt sein. Zum anderen setzt sich der primäre Endpunkt dieser Studie aus mehreren Variablen zusammen, sodass nicht differenziert werden kann, welcher Einflussfaktor für welche der Komplikationen verantwortlich war. Des Weiteren wurden aufgrund des Studiendesigns und des primären Endpunktes nur Patient:innen eingeschlossen, die mindestens einen anästhesiologischen Kontakt hatten. Daraus könnte sich ein Selektionsbias ergeben haben, da aufgrund des bekannt hohen Anästhesierisikos bei MPS, die Indikation für eine Anästhesie zumeist sehr streng gestellt und kritisch überdacht wurde. Entsprechend könnte das tatsächliche Ausmaß der anästhesierelevanten Manifestation höher sein. Um die vorliegenden Ergebnisse extern zu validieren, stärker generalisierbar zu machen und einen klinisch anwendbaren Score zu entwickeln, wäre eine multizentrische, prospektive Studie wünschenswert.

6 Zusammenfassung

Prognostische Faktoren für die hohe Prävalenz von anästhesieassoziierten Komplikationen bei Patient:innen mit Mukopolysaccharidosen sind bislang unzureichend untersucht. Insbesondere ist unklar, welche Rolle der jeweilige Genotyp und die Krankheitsmanifestationen in diesem Zusammenhang spielen. Das primäre Ziel dieser Studie war es Risikofaktoren für anästhesieassoziierten Komplikationen zu identifizieren und dafür zwei multivariable Risikoprädiktionsmodelle zu entwickeln, eins basierend auf dem Krankheitstyp (Genotyp) und eins basierend auf den Krankheitsmanifestation (Phänotyp), um diese anschließend miteinander zu vergleichen. Ein sekundäres Ziel der Studie war es in einer großen Kohorte von Patient:innen mit MPS Krankheitsmanifestationen zu identifizieren und dabei insbesondere somatische Ausprägungen bei MPS III, sowie Wirbelsäulenpathologien und kardiovaskuläre Manifestationen bei allen MPS-Typen systematisch zu charakterisieren und zu quantifizieren.

Zur Beantwortung unserer Fragestellung führte wir in zwei Studienzentren (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf [UKE] und Altonaer Kinderkrankenhaus [AKK]) im Studienzeitraum von April 2002 bis Oktober 2018 eine retrospektive Kohortenstudie durch, in der klinische Befunde aus der präoperativen multidisziplinären Diagnostik und Aufzeichnungen zu anästhesiologischen Prozeduren systematisch ausgewertet wurden. Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) Regression wurde zur Selektion geeigneter Kovariablen verwendet. Zwei multivariable gemischt logistische Regressionsmodelle, das „Genotyp-Modell“ und das „Phänotyp-Modell“, wurden erstellt. Die Flächen unter den Grenzwertoptimierungskurven (AUC) und das Akaike-Informationskriterium mit Korrektur für kleine Fallzahlen (AICs) wurden zur vergleichenden Analyse der Anpassungsgüte und der Performance der Modelle verwendet.

Wir identifizierten 99 Patient:innen, die im Studienzeitraum im UKE oder AKK mit der verifizierten Diagnose MPS in Behandlung waren und mindestens eine dokumentierte anästhesiologische Maßnahme erhalten hatten. 484 Fälle (anästhesiologische Maßnahmen) wurden in die Kohortenstudie eingeschlossen, 469 Fälle konnten zur Modellentwicklung verwendet werden. In 22,7% (109/484) der Fälle trat mindestens eine anästhesieassoziierte Komplikation auf.

Das Phänotyp-Modell identifizierte die geplante große Operation (Odds Ratio [OR] 6,64; 95%-Konfidenzintervall [KI] 2,25–19,55), die Hepatosplenomegalie (OR 3,10; KI

1,54–6,26) und die Immobilität (OR 3,80; KI 0,98–14,73) als die relevantesten Risikofaktoren, während die stattgehabte allogene Stammzelltransplantation (OR 0,45; KI 0,20–1,03) ein risikoreduzierender (protektiver) Faktor war. Die prädiktive Performance des Phänotyp-Modells war besser als die des Genotyp-Modells (AUC 0,880 versus 0,834 und AICc 460,4 vs. 467,7 [kleinere Werte besser]).

Die systematische Querschnittsanalyse der somatischen Krankheitsmanifestationen in unserer Studienkohorte zeigte eine Inzidenz von 70,7% für kardiale Manifestationen, 64,6% für Wirbelsäulendeformitäten [1], 42,4% für zervikale Spinalkanalstenosen [2] und 24,2% für Instabilitäten der Halswirbelsäule [3]. Wirbelsäulenpathologien kamen dabei nicht nur bei MPS IV, sondern auch bei MPS IH ([1] 96,9%, [2] 65,6%, [3] 43,8%) und MPS VI ([1] 100%, [2] 85,7%, [3] 57,1%) vermehrt vor. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Patient:innen mit MPS III, neben den in der Literatur vorbeschriebenen neurokognitiven Defiziten (100%), auch einige weitere Manifestationen zeigten: 94,6% mit fazialer Dysmorphie, 78,4% mit eingeschränkter Mobilität, 64,9% mit relevanter Organomegalie.

Einzelne Krankheitsmanifestation und insbesondere Surrogate eines fortgeschrittenen Krankheitsstadiums (Hepatosplenomegalie und Immobilität) können für die Prädiktion des Risikos anästhesieassoziierten Komplikationen bei Patient:innen mit MPS verwendet werden. Unsere Daten zeigen, dass eine stattgehabte allogene Stammzelltransplantation ein protektiver Faktor ist. Darüber hinaus legen unsere Daten dar, dass eine Risikoevaluation auf dem Boden der vorliegenden Krankheitsmanifestationen gegenüber einer reinen Betrachtung des Genotyps überlegen zu sein scheint.

7 Abstract

Prognostic factors for the high prevalence of anaesthesia-related complications in patients with mucopolysaccharidosis have not been investigated sufficiently so far. In particular it is unclear what role the respective genotype and disease manifestations play in this context.

The primary objective of this study was to systematically identify anaesthesia-related complications and therefore to develop two multivariable risk prediction models, one based on disease type (genotype), and one based on disease manifestations (phenotype), in order to compare them with each other. A secondary objective of the study was to identify disease manifestations in a large cohort of patients with MPS, especially to systematically characterize and quantify somatic manifestations in MPS III as well as spinal pathologies and cardiovascular manifestations in all types of MPS.

In order to answer our questions, we conducted a retrospective cohort study in two study centers (University Medical Center Hamburg-Eppendorf [UKE] and Children's Hospital Altona [AKK]) during the study period from April 2002 to October 2018, in which clinical findings from preoperative multidisciplinary diagnostics and records of anaesthesiological procedures were systematically evaluated. Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression was used to select suitable covariables. Two multivariable mixed logistic regression models, the "genotype model" and the "phenotype model" were created. The area under the receiver operator curve (AUC) and the Akaike information criterion with correction for small case numbers (AICs) were used for the comparative analysis of the goodness of fit and the performance of the models.

We identified 99 patients who were treated at the UKE or AKK with the verified diagnosis of MPS during the study period and who had received at least one documented anaesthesiological intervention. 484 cases (anaesthesiological procedures) were included in the cohort study, 469 cases could be used for model development. In 22.7% (109/484) of the cases, at least one anaesthesia-related complication occurred.

The phenotype model identified scheduled major surgery (odds ratio [OR] 6.64; 95% confidence interval [CI] 2.25–19.55), hepatosplenomegaly (OR 3.10; CI 1.54–6.26) and immobility (OR 3.80; CI 0.98–14.73) as the most relevant predictors, while allogeneic stem cell transplantation (OR 0.45; CI 0.20–1.03) was a risk-reducing (protective)

factor. The forecast performance of the phenotype model was better than that of the genotype model (AUC 0.880 versus 0.834 and AICc 460.4 vs. 467.7 [smaller values better]).

The systematic cross-sectional analysis of somatic disease manifestations in our study cohort shows an incidence of 70.7% for cardiac manifestations, 64.6% for spinal deformities [1], 42.4% for cervical spine stenosis [2] and 24.2% for cervical spine instabilities [3]. Spinal pathologies occurred not only in MPS IV, but also in MPS IH ([1] 96.9%, [2] 65.6%, [3] 43.8%) and MPS VI ([1] 100%, [2] 85.7%, [3] 57.1%). Furthermore, it could be shown that patients with MPS III, in addition to the neurocognitive deficits (100%) described before in the literature, also showed other manifestations: 94.6% with facial dysmorphism, 78.4% with impaired mobility, 64.9% with relevant organomegaly.

Disease manifestations and especially surrogates of an advanced stage of the disease (hepatosplenomegaly and immobility) can be used to predict the risk of anaesthesia-related complications in patients with MPS. Our data show that a conducted allogeneic stem cell transplantation is a protective factor. In addition, our data show that a risk prediction based on the present disease manifestations seems to be superior to a solitary consideration of the genotype.

8 Abkürzungsverzeichnis

AIC	Akaike-Informationskriteriums
AKK	Altonaer Kinderkrankenhaus
AUC	area under the curve
EET	Enzyersatztherapie
GAGs	Glykosaminoglykane
ICLD	Internationale Centrum für Lysosomale Speicherkrankheiten
KI	Konfidenzintervalle
LASSO	Least-Absolute-Shrinkage-Selector-Operator
MPS	Mukopolysaccharidose
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratios
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
REML	Restricted-Maximum-Likelihood
ROC curve	receiver operating characteristic curve
SD	Standardabweichung
SZT	Allogene Stammzelltransplantation
TIVA	Totale Intravenöse Anästhesie
UKE	Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

9 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1. KLASSIFIKATION DER MUKOPOLYSACCHARIDSEN.	4
TABELLE 2. ERHOBENE KRANKHEITSMANIFESTATIONEN UND QUELLE DES UNTERSUCHUNGSBEFUNDES.	16
TABELLE 3. KLASSIFIKATION DER KARDIOLOGISCHEN MANIFESTATIONEN.	16
TABELLE 4. KLASSIFIZIERUNG DER PROZEDUREN.	17
TABELLE 5. ZUSAMMENSETZUNG DES PRIMÄREN KOMBINIERTEN ENDPUNKTES.	18
TABELLE 6. EINGESCHLOSSENE VARIABLEN IN DAS ANFANGSMODELL.	21
TABELLE 7. PATIENTENMERKMALE JE NACH MPS-TYP.	27
TABELLE 8. ZERVIKALE WIRBELSÄULENPATHOLOGIEN JE NACH MPS-TYP.	30
TABELLE 9. MERKMALE DER ANÄSTHESIOLOGISCHEN PROZEDUREN.	32
TABELLE 10. ANÄSTHESIEASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN JE NACH MPS-TYP.	33
TABELLE 11. POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN.	35

10 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1. FLUSSBILD DES EINSCHLUSSPROZESSES.....	22
ABBILDUNG 2. KOMPLIKATIONSRATE ÜBER DIE ZEIT.....	36
ABBILDUNG 3. PRÄDIKTOREN FÜR ANÄSTHESIEASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN AUS EINEM MULTIVARIABLEN MODELL BASIEREND AUF AUTOMATISIERTER VARIABLENSELEKTION VIA LASSO-REGRESSION.....	38
ABBILDUNG 4. PRÄDIKTOREN FÜR ANÄSTHESIEASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN VON EINEM MULTIVARIABLEN MODELL BASIEREND AUF DEM KRANKHEITSTYP.	38

11 Literaturverzeichnis

- 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.
- BAEHNER, F., SCHMIEDESKAMP, C., KRUMMENAUER, F., MIEBACH, E., BAJBOUJ, M., WHYBRA, C., KOHLSCHÜTTER, A., KAMPMANN, C. & BECK, M. 2005. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis*, 28, 1011-7.
- BATES, D., MÄCHLER, M., BOLKER, B. & WALKER, S. 2015. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*, 67, 1 - 48.
- BAZINET, A. & POPRADI, G. 2019. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol*, 26, 187-191.
- BECK, M., ARN, P., GIUGLIANI, R., MUENZER, J., OKUYAMA, T., TAYLOR, J. & FALLET, S. 2014. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med*, 16, 759-65.
- 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.
- BUHRMAN, D., THAKKAR, K., POE, M. & ESCOLAR, M. L. 2014. Natural history of Sanfilippo syndrome type A. *J Inherit Metab Dis*, 37, 431-7.
- CHARROW, J., ALDEN, T. D., BREATHNACH, C. A. R., FRAWLEY, G. P., HENDRIKSZ, C. J., LINK, B., MACKENZIE, W. G., MANARA, R., OFFIAH, A. C., SOLANO, M. L. & THEROUX, M. 2015. Diagnostic evaluation, monitoring, and perioperative management of spinal cord compression in patients with Morquio syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism*, 114, 11-18.
- 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.
- 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.
- DELGADILLO, V., O'CALLAGHAN MDEL, M., GORT, L., COLL, M. J. & PINEDA, M. 2013. Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain. *Orphanet J Rare Dis*, 8, 189.
- DOHRMANN, T., MUSCHOL, N. M., SEHNER, S., PUNKE, M. A., HAAS, S. A., ROEHER, K., BREYER, S., KOEHN, A. F., ULLRICH, K., ZÖLLNER, C. & PETZOLDT, M. 2020. Airway management and perioperative adverse events in children with mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses: A retrospective cohort study. *Paediatr Anaesth*, 30, 181-190.
- EISENGART, J. B., PIERPONT, E. I., KAIZER, A. M., RUDSER, K. D., KING, K. E., PASQUALI, M., POLGREEN, L. E., DICKSON, P. I., LE, S. Q., MILLER, W. P., TOLAR, J., ORCHARD, P. J. & LUND, T. C. 2019. Intrathecal enzyme replacement for Hurler syndrome: biomarker association with neurocognitive outcomes. *Genet Med*, 21, 2552-2560.
- FIADJOE, J. E., NISHISAKI, A., JAGANNATHAN, N., HUNYADY, A. I., GREENBERG, R. S., REYNOLDS, P. I., MATUSZCZAK, M. E., REHMAN, M. A., POLANER, D. M., SZMUK, P., NADKARNI, V. M., MCGOWAN, F. X., JR., LITMAN, R. S. & KOVATSI, P. G. 2016. Airway management complications in children with difficult tracheal intubation from the Pediatric Difficult Intubation (PeDI) registry: a prospective cohort analysis. *Lancet Respir Med*, 4, 37-48.
- FILOCAMO, M. & MORRONE, A. 2011. Lysosomal storage disorders: molecular basis and laboratory testing. *Hum Genomics*, 5, 156-69.
- 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.
- GALIMBERTI, C., MADEO, A., DI ROCCO, M. & FIUMARA, A. 2018. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Italian Journal of Pediatrics*, 44, 133.
- GIESELMANN, V. 1995. Lysosomal storage diseases. *Biochim Biophys Acta*, 1270, 103-36.

- GIUGLIANI, R., DALLA CORTE, A., POSWAR, F., VANZELLA, C., HOROVITZ, D., RIEGEL, M., BALDO, G. & VAIRO, F. 2018. Intrathecal/Intracerebroventricular enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses: efficacy, safety, and prospects. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 6, 403-411.
- GULER, H. & GULER, E. O. 2021. Mixed Lasso estimator for stochastic restricted regression models. *J Appl Stat*, 48, 2795-2808.
- HABRE, W., DISMA, N., VIRAG, K., BECKE, K., HANSEN, T. G., JÖHR, M., LEVA, B., MORTON, N. S., VERMEULEN, P. M., ZIELINSKA, M., BODA, K., VEYCKEMANS, F., KLIMSCHA, W., KONECNY, R., LUNTZER, R., MORAWK-WINTERSPERGER, U., NEIGER, F., RUSTEMEYER, L., BRESCHAN, C., FREY, D., PLATZER, M., GERMANN, R., OEDING, J., STOEGERMÜLLER, B., ZIEGLER, B., BROTTATSCH, P., GUTMANN, A., MAUSSER, G., MESSERER, B., TOLLER, W., VITTINGHOFF, M., ZANGL, G., SEIDEL-AHYAI, N., HOCHHOLD, C., KROESS, R., PAAL, P., CNUUDE, S., COUCKE, P., LOVENIERS, B., MITCHELL, J., KAHN, D., PIROTTE, T., PREGARDIEN, C., VEYCKEMANS, F., COPPENS, M., DE HERT, S., HEYSE, B., NECKEBROEK, M., PARASHCHANKA, A., VAN LIMMEN, J., VAN DEN EYNDE, N., VANPETEGHEM, C., WYFFELS, P., LALOT, M., LECHAT, J.-P., STEVENS, F., CASAER, S., DE GROOTE, F., DE POOTER, F., DE VILLÉ, A., GERIN, M., MAGASICH, N., SANCHEZ TORRES, C., VAN DEENEN, D., BERGHMANS, J., HIMPE, D., ROOFTHOFT, E., JOUKES, E., SMITZ, C., VAN REETH, V., HUYGENS, C., LAUWERYNS, J., DE SMET, K., NAJAFI, N., POELAERT, J., VAN DE VELDE, A., VAN MOSSEVELDE, V., BEKAVAC, I., BUTKOVIC, D., HELI LITVIC, D., KEROVEC SORIC, I., MARETIC, H., MOSCATELLO, D., POPOVIC, L., MICICI, S., STUCK TUS, I., KALAGAC FABRIS, L., SIMURINA, T., SULEN, N., KESIC-VALPOTIC, G., DJAPIC, D., ŽUREK, J., JURECKOVA, L., MACKOVA, I., SKACEL, M., WEINLICOVA, S., DIVÁK, J., FRELICH, M., URBANEC, R., BISKUPOVA, V., et al. 2017. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5, 412-425.
- HALL, C. W., LIEBAERS, I., DI NATALE, P. & NEUFELD, E. F. 1978. Enzymic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders. *Methods Enzymol*, 50, 439-56.
- KIELY, B. T., KOHLER, J. L., COLETTI, H. Y., POE, M. D. & ESCOLAR, M. L. 2017. Early disease progression of Hurler syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, 12, 32-32.
- KIRKPATRICK, K., ELLWOOD, J. & WALKER, R. W. 2012. Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) and anesthesia: the impact of bone marrow transplantation, enzyme replacement therapy, and fiberoptic intubation on airway management. *Paediatr Anaesth*, 22, 745-51.
- KRISHNA, S. G., BRYANT, J. F. & TOBIAS, J. D. 2018. Management of the Difficult Airway in the Pediatric Patient. *Journal of pediatric intensive care*, 7, 115-125.
- KURTH, C. D., TYLER, D., HEITMILLER, E., TOSONE, S. R., MARTIN, L. & DESHPANDE, J. K. 2014. National pediatric anesthesia safety quality improvement program in the United States. *Anesth Analg*, 119, 112-121.
- LIN, H. Y., CHUANG, C. K., LEE, C. L., TU, R. Y., LO, Y. T., CHIU, P. C., NIU, D. M., FANG, Y. Y., CHEN, T. L., TSAI, F. J., HWU, W. L., LIN, S. J., CHANG, T. M. & LIN, S. P. 2018. Mucopolysaccharidosis III in Taiwan: Natural history, clinical and molecular characteristics of 28 patients diagnosed during a 21-year period. *Am J Med Genet A*, 176, 1799-1809.
- MADOFF, L. U., KORDUN, A. & CRAVERO, J. P. 2019. Airway management in patients with mucopolysaccharidoses: The progression toward difficult intubation. *Paediatr Anaesth*, 29, 620-627.
- MALIK, V., NICHANI, J., ROTHERA, M. P., WRAITH, J. E., JONES, S. A., WALKER, R. & BRUCE, I. A. 2013. Tracheostomy in mucopolysaccharidosis type II (Hunter's Syndrome). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 77, 1204-8.
- MALM, G. & MÅNSSON, J. E. 2010. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease) in Sweden: clinical presentation of 22 children diagnosed during a 30-year period. *Acta Paediatrica*, 99, 1253-1257.
- MEGENS, J. H., DE WIT, M., VAN HASSELT, P. M., BOELEN, 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.
- MEYER, A., KOSSOW, K., GAL, A., MÜHLHAUSEN, 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.

- MONTAÑO, 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.
- MORETTO, A., BOSATRA, M. G., MARCHESINI, L. & TESORO, S. 2018. Anesthesiological risks in mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*, 44, 116.
- MUENZER, J. 2011. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*, 50, v4-v12.
- MUENZER, J. 2014. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*, 111, 63-72.
- MUENZER, J., HENDRIKSZ, C. J., FAN, Z., VIJAYARAGHAVAN, S., PERRY, V., SANTRA, S., SOLANKI, G. A., MASCELLI, M. A., PAN, L., WANG, N., SCIARAPPA, K. & BARBIER, A. J. 2016. A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. *Genet Med*, 18, 73-81.
- MUHLEBACH, M. S., WOOTEN, W. & MUENZER, J. 2011. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses. *Paediatr Respir Rev*, 12, 133-8.
- NEUFELD, E. F. & MUENZER, J. 2019. The Mucopolysaccharidoses. In: VALLE, D. L., ANTONARAKIS, S., BALLABIO, A., BEAUDET, A. L. & MITCHELL, G. A. (eds.) *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill Education.
- OSTHAUS, W. A., HARENDZA, T., WITT, L. H., JUTTNER, B., DIECK, T., GRIGULL, L., RAYMONDOS, K. & SUMPELMANN, R. 2012. Paediatric airway management in mucopolysaccharidosis 1: a retrospective case review. *Eur J Anaesthesiol*, 29, 204-7.
- PARKINSON-LAWRENCE, E. J., SHANDALA, T., PRODOEHL, M., PLEW, R., BORLACE, G. N. & BROOKS, D. A. 2010. Lysosomal storage disease: revealing lysosomal function and physiology. *Physiology (Bethesda)*, 25, 102-15.
- PETERS, C., BALTHAZOR, M., SHAPIRO, E. G., KING, R. J., KOLLMAN, C., HEGLAND, J. D., HENSLEE-DOWNEY, J., TRIGG, M. E., COWAN, M. J., SANDERS, J., BUNIN, N., WEINSTEIN, H., LENARSKY, C., FALK, P., HARRIS, R., BOWEN, T., WILLIAMS, T. E., GRAYSON, G. H., WARKENTIN, P., SENDER, L., COOL, V. A., CRITTENDEN, M., PACKMAN, S., KAPLAN, P., LOCKMAN, L. A., ANDERSON, J., KRIVIT, W., DUSENBERY, K. & WAGNER, J. 1996. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood*, 87, 4894-902.
- PETERS, C., SHAPIRO, E. G., ANDERSON, J., HENSLEE-DOWNEY, P. J., KLEMPERER, M. R., COWAN, M. J., SAUNDERS, E. F., DEALARCON, P. A., TWIST, C., NACHMAN, J. B., HALE, G. A., HARRIS, R. E., ROZANS, M. K., KURTZBERG, J., GRAYSON, G. H., WILLIAMS, T. E., LENARSKY, C., WAGNER, J. E. & KRIVIT, W. 1998. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood*, 91, 2601-8.
- PLATT, F. M., D'AZZO, A., DAVIDSON, B. L., NEUFELD, E. F. & TIFFT, C. J. 2018. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*, 4, 27.
- PRUSZCZYNSKI, B., MACKENZIE, W. G., ROGERS, K. & WHITE, K. K. 2015. Spinal Cord Injury After Extremity Surgery in Children With Thoracic Kyphosis. *Clin Orthop Relat Res*, 473, 3315-20.
- REMONDINO, R. G., TELLO, C. A., NOEL, M., WILSON, A. F., GALARETTO, E., BERSUSKY, E. & PIANTONI, L. 2019. Clinical Manifestations and Surgical Management of Spinal Lesions in Patients With Mucopolysaccharidosis: A Report of 52 Cases. *Spine Deform*, 7, 298-303.
- RUSSO, S. G. & BECKE, K. 2015. Expected difficult airway in children. *Current Opinion in Anesthesiology*, 28.
- SAWAMOTO, K., STAPLETON, M., ALMÉCIGA-DÍAZ, C. J., ESPEJO-MOJICA, A. J., LOSADA, J. C., SUAREZ, D. A. & TOMATSU, S. 2019. Therapeutic Options for Mucopolysaccharidoses: Current and Emerging Treatments. *Drugs*, 79, 1103-1134.
- 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.
- SHAPIRO, E. G., ESCOLAR, M. L., DELANEY, K. A. & MITCHELL, J. J. 2017a. Assessments of neurocognitive and behavioral function in the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*, 122s, 8-16.
- SHAPIRO, E. G., JONES, S. A. & ESCOLAR, M. L. 2017b. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations - Neurological signs and symptoms. *Mol Genet Metab*, 122s, 1-7.
- SINGMANN, H. & KELLEN, D. 2019. An Introduction to Mixed Models for Experimental Psychology.

- 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. 2016. Cervical cord compression in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI): Findings from the MPS VI Clinical Surveillance Program (CSP). *Mol Genet Metab*, 118, 310-8.
- STOLTZFUS, J. C. 2011. Logistic Regression: A Brief Primer. *Academic Emergency Medicine*, 18, 1099-1104.
- TANDON, V., WILLIAMSON, J. B., COWIE, R. A. & WRAITH, J. E. 1996. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). *J Bone Joint Surg Br*, 78, 938-44.
- 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.
- THOMAS, J. A., BECK, M., CLARKE, J. T. & COX, G. F. 2010. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis*, 33, 421-7.
- TIBSHIRANI, R. 1996. Regression Shrinkage and Selection via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 58, 267-288.
- TOMATSU, S., MACKENZIE, W. G., THEROUX, M. C., MASON, R. W., THACKER, M. M., SHAFFER, T. H., MONTANO, A. M., ROWAN, D., SLY, W., ALMECIGA-DIAZ, C. J., BARRERA, L. A., CHINEN, Y., YASUDA, E., RUHNKE, K., SUZUKI, Y. & ORII, T. 2012. Current and emerging treatments and surgical interventions for Morquio A syndrome: a review. *Res Rep Endocr Disord*, 2012, 65-77.
- TSUCHIYA, M., TERAJ, H., MIZUTANI, K., FUNAI, Y., TANAKA, K., YAMADA, T., MORI, T. & NISHIKAWA, K. 2019. General Anesthesia Management for Adult Mucopolysaccharidosis Patients Undergoing Major Spine Surgery. *Med Princ Pract*, 28, 581-585.
- 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.
- WALKER, R. W., DAROWSKI, M., MORRIS, P. & WRAITH, J. E. 1994. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children. *Anaesthesia*, 49, 1078-84.
- WHITE, K. K., BOMPADRE, V., GOLDBERG, M. J., BOBER, M. B., CHO, T. J., HOOVER-FONG, J. E., IRVING, M., MACKENZIE, W. G., KAMPS, S. E., RAGGIO, C., REDDING, G. J., SPENCER, S. S., SAVARIRAYAN, R. & THEROUX, M. C. 2017. Best practices in perioperative management of patients with skeletal dysplasias. *Am J Med Genet A*, 173, 2584-2595.
- WILHELM, C. M., TRUXAL, K. V., MCBRIDE, K. L., KOVALCHIN, J. P. & FLANIGAN, K. M. 2018. Natural history of echocardiographic abnormalities in mucopolysaccharidosis III. *Mol Genet Metab*, 124, 131-134.
- WRAITH, J. E. 2013. Mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *Handb Clin Neurol*, 113, 1723-9.
- XU, H. & REN, D. 2015. Lysosomal physiology. *Annu Rev Physiol*, 77, 57-80.
- YANG, C. & WANG, X. 2021. Lysosome biogenesis: Regulation and functions. *J Cell Biol*, 220.
- 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.
- ZHOU, J., LIN, J., LEUNG, W. T. & WANG, L. 2020. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable & Rare Diseases Research*, 9, 1-9.

12 Danksagung

Ich möchte mich bei allen Menschen aufrichtig bedanken, die mich auf dem Weg zum Durchführen und Verfassen dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Martin Petzold, für die Teilhabe in seinem großartigen Team, dem Überlassen des spannenden Themas und der tatkräftigen Richtungsweisung während des Projekts danken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Frau Dr. med Luise Ammer, die mich auf dem manchmal holprigen Weg zum Verfassen dieser Arbeit, mit all ihrer Tatkraft unterstützt, mir zu jeder Zeit und bei jeder Fragestellung mit ihrem großen Fachwissen zur Seite gestanden hat und ohne die ich diese Arbeit niemals hätte bewältigen und vollenden können.

Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. med. Thorsten Dohrmann für die große Unterstützung in der Diskussion sinnvoller Inhalte und dem Einbringen seines umfassenden Fachwissens zu statistischen Sachverhalten danken.

Für die komplexen statistischen Analysen und Auswertungen möchte ich Frau Ozga danken, ohne die diese großartigen Ergebnisse niemals zu Stande gekommen wären.

Auch dem gesamten Team des ICLD gilt mein großer Dank, insbesondere Frau PD Dr. med. Nicole Muschol, ohne deren Zutun ich niemals in die Welt der lysosomalen Speicherkrankheiten gefunden hätte.

Danken möchte ich auch meiner Mutter, Lydia Lang, und meinem Vater Heribert Lang, ohne deren großmütige Unterstützung dieses Studium und das Verfassen dieser Doktorarbeit niemals möglich gewesen wären und die mir insbesondere in arbeitsintensiven Zeiten immer Mut gemacht und mich aufgebaut haben.

Ebenfalls danken möchte Stuart Mühlmann, Ann-Kathrin Bigalke und Leonie Schettler, die mich während meiner gesamten Promotion mit viel Geduld ermutigt und mir emotional immer zur Seite gestanden haben.

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Annika Dang

Unterschrift: