

Handlungsempfehlung zur Anästhesie bei **Angelman-Syndrom**

Erkrankung: Angelman syndrome

ICD 10: Q93.5

Synonyme: (Happy) puppet syndrome

Übersicht: Beim Angelman-Syndrom (AS) handelt es sich um eine neurogenetische Störung. Eine schwere Entwicklungsstörung geht dabei einher mit einer Dysfunktion von Bewegung oder Gleichgewicht. Ein „fröhliches Erscheinungsbild“ bestimmt das Auftreten der Betroffenen (häufiges Lächeln oder Lachen, Händeflattern usw.). Patienten und Patientinnen mit AS sprechen nicht oder nur sehr wenig, was für Sprachverständnis und nonverbale Kommunikation nicht gilt. In mehr als 80% der Fälle ist AS assoziiert mit Mikroenzephalie, Epilepsie und einem abnormalen Enzephalogramm (große Amplituden, langsame spike waves, triphasische Schwingungen). Zwanzig bis 80 % der AS-Patienten und -Patientinnen zeigen im klinischen Erscheinungsbild Zungenpressen, Prognathie, große Zahnabstände, Strabismus, Skoliose und eine Faszination für Wasser. Mädchen mit AS ähneln in der frühen Kindheit klinisch mitunter Patientinnen mit einem Rett-Syndrom, so dass es bei Mädchen schwierig sein kann, die Syndrome zu differenzieren.

Genetisch ist das AS verwandt mit dem Prader-Willi-Syndrom (PWS), da beide Syndrome auf Veränderungen in derselben chromosomalen Region (15q11.2-13) beruhen und dem genetischen Imprinting unterliegen. Die Bedingungen zur Ausprägung der Syndrome unterscheiden sich jedoch, da bei AS eine maternale Disruption des von der Mutter stammenden UBE3A-Gens vorliegt, während das Prader-Willi-Syndrom hervorgerufen wird durch eine Disruption multipler Genom-Bestandteile auf dem vom Vater stammenden Chromosom: Das PWS-Gen ist „abgestellt“ auf dem mütterlich vererbten Chromosom 15. Wenn jedoch die beschädigte Region maternalen Ursprungs ist, ist das paternale Gen „abgestellt“, so dass der Patient oder die Patientin ein AS ausbildet.

Immer wenn eine chromosomale Deletion auf 15q11.2-13 vorliegt, kann diese begleitend in einer Deletion von GABRA5, GABRB3 und GABRAG3 resultieren. Aus diesem Grund kann es so sein, dass der GABA-Rezeptor abnormal ausgeprägt ist. Man nimmt an, dass solche abnormalen GABA-Rezeptoren verantwortlich sind für unvorhergesehene Reaktionen auf GABA-Agonisten.

Medizinisches Wissen entwickelt sich kontinuierlich weiter. Neue Erkenntnisse sind in diesem Text eventuell nicht abgebildet.



Empfehlungen sind keine Regeln oder Gesetze; sie stellen das Rahmenwerk der klinischen Entscheidungsfindung dar.

Jeder Patient ist einzigartig; die klinische Betreuung muss sich nach den individuellen Gegebenheiten richten.

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



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

Typische operative Eingriffe

Oralchirurgie; orthopädische Chirurgie (Skoliose); Ophthalmologie (Strabismus) und Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde.

Anästhesieverfahren

Abnormale GABA-Rezeptor-Dosierungen und hypothetisch auch Dysregulationen am NMDA- oder AMPA-Rezeptor (bezogen auf die Disruption des UBE3A-Gens) können Probleme bereiten bei der Gabe einiger Anästhetika. Es gibt aber keinen zwingenden Beweis, dass bestimmte Substanzen bzw. Hypnotika besser geeignet sind als andere. Deshalb kann sowohl eine balancierte Anästhesie als auch eine Totale Intravenöse Anästhesie (TIVA) angewandt werden. Man sollte dabei jedoch die Wirkdauer der eingesetzten Substanzen bedenken. Die Anwendung von Dexmedetomidin als Hypnotikum im Rahmen einer TIVA unter intraoperativem neurophysiologischem Monitoring erwies sich in einem Fallbericht als sinnvoll.

Prinzipiell gibt es keine Kontraindikation für die Anwendung von Regionalanästhesie. Wegen der Entwicklungsverzögerung der Patienten und Patientinnen und ihres oft agitierten Verhaltens ist jedoch damit zu rechnen, dass es technisch schwierig sein könnte, eine spinale oder epidurale Anästhesie zu verabfolgen. Außerdem könnte die Platzierung einer epiduralen Kanüle erschwert sein bei Vorliegen einer Skoliose.

Notwendige ergänzende Diagnostik (neben der Regelversorgung)

Wenn anamnestisch eine Bradykardie bekannt ist, sollte die kardiale Funktion untersucht werden. In den Fällen, in denen schwere oder häufig epileptische Anfälle auftreten, sollte ein Kinderneurologe / eine Kinderneurologin zu Rate gezogen werden. Co-Morbiditäten, die zu perioperativen Komplikationen führen könnten, sollten evaluiert werden.

Die Kommunikation mit den Eltern der Patienten und Patientinnen sollte von Anfang an eng sein, da die Fähigkeit zum verbalen Austausch bei den Betroffenen gar nicht oder nur sehr gering ausgeprägt sind.

Besondere Vorbereitung des Atemwegsmanagements

Anatomische oropharyngeale Abweichungen oder solche des Gesichtsschädels wie eine hervorstehende Zunge, Überbiss und Prognathie treten beim AS oft auf und haben die Tendenz, im Alter zuzunehmen. Ihre Evaluation durch den Anästhesisten oder die Anästhesistin sollte obligatorisch sein, obwohl es keinen Hinweis darauf gibt, dass besondere Intubationsprobleme zu erwarten sind.

Besondere Vorbereitungen für Transfusionen oder Gabe von Blutprodukten

Nicht berichtet.

Besondere Vorbereitungen bezüglich der Antikoagulation

Nicht berichtet.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Lagerung, Transport und Mobilisierung

Nicht berichtet.

Interaktion von chronischer Erkrankung und Anästhetika

Nicht berichtet.

Anästhesiologisches Vorgehen

Es gibt keine Hinweise darauf, dass irgendwelche Substanzen vermieden werden sollten.

Wenn Muskelrelaxantien verwendet werden, sollte eine Antagonisierung mit Cholinesterasehemmern vermieden werden wegen der Gefahr einer Bradykardie. Sollte die Anwendung eines Cholinesterasehemmers als unumgänglich erscheinen, muss deren Gabe unbedingt ergänzt werden um die Verabfolgung eines Anticholinergikums. Das Auftreten einer Bradykardie ist als potentiell lebensbedrohlich beschrieben worden beim AS. Die Anwendung von Sugammadex könnte Bradykardien hervorrufen, scheint aber prinzipiell praktikabel zu sein.

Besonderes oder zusätzliches Monitoring

Ein Narkoseüberhang sollte vermieden werden. Das Monitoring der neuromuskulären Blockade ist notwendig. Damit ist auch gewährleistet, dass eine Antagonisierung mit Cholinesterasehemmern vermieden werden kann.

Mögliche Komplikationen

Kinder mit AS können synkopieren als Folge eines erhöhten Vagotonus bei einem Lachanfall. Es liegen zwei Fallberichte vor, in denen AS-Patienten/Patientinnen eine schwere Bradykardie erlitten unter Allgemeinanästhesie. Eine vorherige Gabe von Atropin oder Glycopyrrolat zur Vermeidung einer Bradykardie während eines Eingriffs in Allgemeinanästhesie ist vorgeschlagen worden. Zu bedenken ist, dass eine Bradykardie in diesem Kontext nicht in jedem Fall auf die Gabe von Atropin anspricht. Um die Erhöhung des Vagotonus zu vermeiden, sollte die Indikation für eine Laparoskopie sehr streng gestellt werden.

Postoperative Versorgung

Eine intensivmedizinische Überwachung ist nur im Einzelfall indiziert. Die Länge des Aufenthalts auf einer PACU unterscheidet sich nicht von derjenigen bei anderen Patienten und Patientinnen. Die Notwendigkeit zur postoperativen Überwachung hängt wie in anderen Kontexten auch von der Prozedur und dem präoperativen Zustand der Patienten und Patientinnen ab.

Bei fehlender verbaler Kommunikation ist das Ausmass des postoperativen Schmerzes besonders sorgfältig zu evaluieren. Das „fröhliche“ Erscheinungsbild der Patienten und Patientinnen kann zur Fehlinterpretation verleiten. Deshalb ist der Austausch mit den Eltern von besonderer Bedeutung, um Schmerz zu detektieren und insbesondere auch, um die Bedeutung von Unruhe und Agitation im jeweiligen Fall ermessen zu können.

Krankheitsassoziierte Notfälle und Auswirkungen auf Anästhesie und Erholung

Obwohl Epilepsien häufig assoziiert sind mit dem AS, gibt es keine Hinweise auf die Auslösung von Krampfanfällen durch Anästhesie bei Patienten und Patientinnen mit AS.

Die bedrohlichste Komplikation ist die Bradykardie unter Narkose als Folge eines erhöhten Vagotonus, der nur verzögert auf die Gabe von Atropin anspricht. Zu ergänzen ist jedoch, dass in beiden bislang publizierten Studien zur Anästhesie bei Patienten und Patientinnen mit AS, die keine Fallberichte sind (Berlin/Deutschland; Nashville, Tennessee/ USA), kein Fall von Bradykardie zu verzeichnen gewesen ist (in Summe 13 Patienten/Patientinnen, 31 Narkosen). Bekanntlich kann die postoperative respiratorische Funktion eingeschränkt sein, wenn besondere Umstände vorliegen wie z.B. ein OSAS – dies gilt selbstredend auch für Patienten und Patientinnen mit AS.

Ambulante Anästhesie

Ambulante Anästhesie ist möglich, wenn der Eingriff selbst keine längere Phase der Überwachung nach sich zieht. Die einschlägigen Leitlinien sollten hierbei eingehalten werden. Dies gilt insbesondere für die Oralchirurgie.

Geburtshilfliche Anästhesie

Nicht berichtet.

Literatur

1. Angelman H. 'Puppet' Children. A Report on Three Cases. *Develop Med Child Neurol* 1965;7:681–688
2. Asahina N, Shiga T, Egawa K, et al. [11 C] Flumazenil Positron Emission Tomography Analyses of Brain Gamma-Aminobutyric Acid Type A Receptors in Angelman Syndrome. *J Pediatr* 2008;152:546–549
3. Bevinetto CM, Kaye AD. Perioperative considerations in the patient with Angelman syndrome. *J Clin Anesth* 2014;26:75–79
4. Biro P, Vagts D, Schultz U, Pasch T. *Anästhesie bei seltenen Erkrankungen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Medizin 2005
5. Bower BD, Jeavons PM. The 'Happy Puppet' Syndrome. *Arch Dis Childh* 1976; 42: 198–302
6. Bruni O, Ferri R, D'Agostino G, et al. Sleep disturbances in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Brain Dev* 2004;26:233–240
7. Buckley RH, Dinno N, Weber P. Angelman Syndrome: Are the Estimates Too Low? *Am J Med Genet* 1998;80:385–390
8. Bujok G, Knapik P. Angelman syndrome as a rare anaesthetic problem. *Pediatric Anesthesia* 2004;14:279–285
9. Buntinx IM, Hennekam CM, Brouwer OF, et al. Clinical Profile of Angelman Syndrome at Different Age. *Am J Med Genet* 1995;56:176–183
10. Chamberlain SJ, Lalande M. Angelman Syndrome, a Genomic Imprinting Disorder of the Brain. *J Neurosci* 2010;30:9958–9963
11. Cheron B, Servais L, Wagstaff J, Dan B. Fast cerebellar oscillation associated with ataxia in a mouse model of Angelman syndrome. *Neuroscience* 2005;130:631–637
12. Clayton-Smith J. Clinical Research on Angelman Syndrome in the United Kingdom: Observations on 82 Affected Individuals. *Am J Med Genet* 1993;46:12–15
13. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003;40:87–95
14. Clayton-Smith J, Pembrey ME. Angelman syndrome. *J Med Genet* 1992;29:412–415
15. Dan B. *Angelman Syndrome*. London: Mac Keith Press 1992
16. Dan B. Angelman syndrome: Current understanding and research prospects. *Epilepsia* 50 2009;2331–2339
17. Didden R, Korzilius H, Smits MG, Curfs LM. Sleep problems in individuals with Angelman syndrome. *Am J Ment Retard* 2004;109:275–284
18. Douchin S, Do-Ngoc D, Rossignol AM, et al. Syndrome d'Angelman et hypertonie vagale sévère. À propos de trois observations pédiatriques. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93:559–563
19. Egawa K, Asahina N, Shiraishi H, et al. Aberrant somatosensory-evoked responses imply GABAergic dysfunction in Angelman syndrome. *NeuroImage* 2008;39:593–599
20. Errando CL. Comments on a case report of Angelman syndrome anaesthesia. *Anaesthesia* 2008;63:1145–1146
21. Errando CL, Murcia M, Gimeno A, Herrera R. Anestesia en un caso de síndrome de Angelman. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2007;54:566–569
22. Gardner JC, Turner CS, Ririe DG. Vagal hypertonia and anesthesia in Angelman syndrome. *Pediatr Anesth* 2008;18:348–349
23. Greer PL, Hanayama R, Bloodgood BL, et al. The Angelman Syndrome Protein Ube3A Regulates Synapse Development by Ubiquitinating Arc Cell 2010;140:704–716
24. Gupta N, Samra T, Kaur R, et al. Genetic heterogeneity of Angelman syndrome and its significance to the anaesthesiologist. *Saudi Journal of Anesthesia* 2015;9:105–106
25. Ishii H, Petrenko AB, Tobita T, et al. Anaesthesia and orphan disease: marked attenuation of motor evoked potentials by high-dose dexmedetomidine in a child with Angelman syndrome undergoing scoliosis surgery. *EJA* 2015;32:587–589
26. Jurd R, Abras M, Lambert S, et al. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA-A receptor beta3 subunit. *FASEB* 2003;17:250–252
27. Kara B, Karaman B, Özmen M, et al. Angelman syndrome: clinical findings and follow-up data of 14 patients. *Turk J Pediatr* 2008;50:137–142
28. Kemper M, Alonso Pérez J, Gómez Curiel JF, et al. Anestesia general en un paciente con síndrome de Angelman. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2010;57:126–127
29. Kim BS, Yeo JS, Kim SO. Anesthesia of a dental patient with Angelman syndrome - A case report. *Korean J Anesthesiol* 2010;58:207–210

30. Laan LAEM, den Boer A, Hennekam RCM, et al. Angelman Syndrome in Childhood. *Am J Med Genet* 1996;66:356–360
31. Laan LAEM, Vein AA. Angelman syndrome: is there a characteristic EEG? *Brain Dev* 2005;27:80–87
32. Landsman IS, Mitzel HM, Peters SU, Bitchell TJ. Are children with Angelman syndrome at high risk for anesthetic complications? *Pediatr Anesth* 2012;22:263–267
33. Lehman NL. The ubiquitin proteasome system in neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2009; 118:329–347
34. Maguire M. Anaesthesia for an adult with Angelman syndrome. *Anaesthesia* 2009;64:1250–1253
35. Makris A, Kalampokini A, Tsagkaris M. Anesthesia considerations for an adult patient with Angelman syndrome. *J Clin Anesth* 2018;46:65–66
36. Mayhew JE. Anesthetic management in a child with Angelman syndrome. *Pediatr Anesth* 2010;20:674–679
37. Murakami C, Nahás Pires Corrêa MS, et al. Dental treatment of children with Angelman syndrome: a case report. *Spec Care Dentist* 2008;28:8–11
38. Nicholls RD. Genomic imprinting and candidate genes in the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Curr Opin Genet Dev* 1993;3:445–456
39. Nicholls RD. New Insights Reveal Complex Mechanisms Involved in Genomic Imprinting. *Am J Hum Genet* 1994;54:733–740
40. Ohshita N, Tomiyama Y, Iseki A, et al. Anesthetic management of a child with Angelman's syndrome [Japanese; summary]. *Masui* 2010;59:484–486
41. Patil JJ, and Sindhakar S. Angelman syndrome and anesthesia. *Pediatr Anesth* 2008;18: 1219– 1220
42. Pelc K, Boyd SG, Cheron G, Dan B. Epilepsy in Angelman syndrome. *Seizure* 2008;17:211–217
43. Pelc K, Cheron G, Dan B. Behavior and neuropsychiatric manifestations in Angelman syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:577–584
44. Ramanathan KR, Muthuswamy D, Jenkins BJ. Anaesthesia for Angelman syndrome. *Anaesthesia* 2008;63:659–661
45. Reish O, King RA. Letter to the Editor: Angelman Syndrome at an Older Age. *Am J Med Genet* 1995;57:510–511
46. Reynolds DS, Rosahl TW, Cirone J, et al. Sedation and Anesthesia Mediated by Distinct GABA-A Receptor Isoforms. *J Neurosci* 2003; 23:8608–8617
47. Richman DM, Gernat E and Teichman H. Effects of social stimuli on laughing and smiling in young children with Angelman syndrome. *Am J Ment Retard* 2006;111:442–446
48. Roden WH, Peugh LD, Jansen LA. Altered GABA-A receptor subunit expression and pharmacology in human Angelman syndrome cortex. *Neuroscience Letters* 2010;483:167–172
49. Rosado Fuentes E, Martínez Navas Á, Laguillo Cadenas JL, et al. Anestesia subaracnoidea en un paciente con síndrome de Angelman. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2009;56:56–57
50. Strachan R, Shaw R, Burrow C, et al. Experimental functional analysis of aggression in children with Angelman syndrome. *Res Dev Disabil* 2009;30:1095–1106
51. Thomson AK GE, Bittles AH. A long-term population-based clinical and morbidity profile of Angelman syndrome in Western Australia: 1953-2003. *Disabil Rehabil* 2006;28:299–305
52. Thomson AK, Glasson EJ, Bittles AH. A long-term population-based clinical and morbidity profile of Angelman syndrome in Western Australia: 1953-2003. *Disabil Rehabil* 2006;28:299–305
53. Van Buggenhout G, Fryns JP. Angelman syndrome (AS, MIM 105830). *Eur J Hum Genet* 2009;17:1367–1373
54. Vanagt WY, Pulles-Heintzberger CF, Vernooij K, et al. Asystole during Outbursts of Laughing in a Child with Angelman Syndrome. *Pediatr Cardiol* 2005;26:866–868
55. Warner ME, Martin DP, Warner MA, et al. Anesthetic Considerations for Angelman Syndrome: Case Series and Review of the Literature. *Anesth Pain Med* 2017;7(5):e57826
56. Weeber EJ, Jiang YH, Elgersma Y, et al. Derangements of Hippocampal Calcium / Calmodulin-Dependent Protein Kinase II in a Mouse Model for Angelman. *Mental Retardation Syndrome. J Neurosci* 2003;23:2634–2644
57. Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J, et al. Angelman Syndrome: Consensus for Diagnostic Criteria. *Am J Med Genet* 1995;56:237–238
58. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, et al. Conference Report: Angelman Syndrome 2005: Updated Consensus for Diagnostic Criteria. *Am J Med Genet* 2006;140A:413–418

59. Williams CA, and Friars JL. The Angelman ('happy puppet') syndrome. Am J Med Genet 2008;11:453–460
60. Witte W, Nobel. C, Hilpert J. Anästhesie beim Angelman-Syndrom. Anaesthesist 2011;60: 633–640.

Letzte Änderung: April 2019

Diese Handlungsempfehlung wurde erstellt von:

Autor/en

Wilfried Witte, Anästhesist, Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfallmedizin, Transfusionsmedizin und Schmerztherapie, Evangelisches Klinikum Bethel gGmbH, v. Bodelschwinghsche Stiftungen Bethel, Bielfeld, Deutschland
wilfried.witte@evkb.de

Erklärung zu Interessenkonflikten: Der/die Autor/en erklärt hiermit, keine finanziellen oder anderweitige Interessenkonflikte zu haben. Die Handlungsempfehlung wurde nicht gesponsort.

Reviews erfolgten durch:

Reviewer 1

Ira Landsman, Anästhesist, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA
ira.landsman@Vanderbilt.Edu

Reviewer 2

Charles Williams, Kinderarzt/ Medizinische Genetik, University of Florida, Gainesville, USA
willicx@peds.ufl.edu

Editorial Review 2019

Tino Münster, Department of anaesthesiology and intensive care medicine, Hospital Barmherzige Brüder, Regensburg, Germany
Tino.Muenster@barmherzige-regensburg.de

Erklärung zu Interessenkonflikten: Die Reviewer erklären hiermit, keine finanziellen oder anderweitige Interessenkonflikte zu haben. Die Handlungsempfehlung wurde nicht gesponsort.

Übersetzung ins Deutsche

Wilfried Witte, Anästhesist, Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfallmedizin, Transfusionsmedizin und Schmerztherapie, Evangelisches Klinikum Bethel gGmbH, v. Bodelschwinghsche Stiftungen Bethel, Bielfeld, Deutschland
wilfried.witte@evkb.de
