

Anaesthesist 2011 · 60:633–640
 DOI 10.1007/s00101-011-1873-4
 Online publiziert: 16. März 2011
 Eingegangen: 26. September 2010
 Überarbeitet: 24. Januar 2011
 Angenommen: 15. Februar 2011
 © Springer-Verlag 2011

W. Witte¹ · C. Nobel² · J. Hilpert¹

¹ Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin

² Institut für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Kieferchirurgie und plastische Gesichtschirurgie, Bereich Oralmedizin, zahnärztliche Röntgenologie und Chirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin

Anästhesie beim Angelman-Syndrom

Seltene Erkrankungen wie das Angelman-Syndrom (AS) sind für die Anästhesiologie eine Herausforderung. Sie zwingen den Anästhesisten, sich vor Beginn der Narkose oder der Regionalanästhesie ein Bild von den Besonderheiten der seltenen Krankheit zu machen.

Orphanet

In der internationalen Literatur fallen seltene Erkrankungen unter die englische Bezeichnung „health orphans“. Erst seit den 1980er Jahren werden Therapien bei Erkrankungen, die eine Inzidenz von weniger als 1:2000 aufweisen, erforscht [41]. Eine 1997 in Paris gegründete vorrangig humangenetische Arbeitsgruppe namens „Orphanet“, die inzwischen auch von der Europäischen Kommission unterstützt wird, hat es sich zum Ziel gesetzt, organisatorische und wissenschaftliche Informationen zu seltenen Erkrankungen digital zur Verfügung zu stellen (<http://www.orpha.net>).

Einem längeren Diskussionsprozess innerhalb des Arbeitskreises Kinderanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) entstammte schließlich der Plan, angelehnt an Orphanet eine Datenbank „mit relevanten Informationen zur Anästhesie und perioperativen Phase bei seltenen Erkrankungen“ – OrphanAnaesthesia – zu erstellen, die sich nunmehr in den Anfängen befindet. Im Frühjahr 2009 ist eine entsprechende Vereinbarung mit Orphanet geschlossen worden [44].

Ausgangspunkt der Überlegungen des Arbeitskreises war die Feststellung, dass öffentliche Datenbanken wie wikipedia für diesen Zweck nicht infrage kommen könnten, „da keinerlei Kontrolle über Inhalte und Änderungen“ bestünden [42].

Angelman-Syndrom

Versucht man sich aktuell ein Bild zu machen, wie beispielsweise der Wissensstand zur Anästhesie beim seltenen AS ist, stößt man auf die Probleme, die OrphanAnaesthesia dereinst beseitigen soll. Ein einschlägiges deutschsprachiges Nachschlagewerk führt das Syndrom in seinem Index auf, hat ihm jedoch (noch) keinen eigenen Eintrag widmen können [3]. Es existiert nur eine einzige – aus Belgien stammende – wissenschaftliche Monografie zum AS, die jedoch keine Aussagen zur Anästhesie enthält [13].

Die erste publizierte anästhesiologische Fallbeschreibung zum AS stammt aus Fukuoka (Japan) und ist 2001 erschienen [1]. Seitdem sind ihr 12 weitere gefolgt, die jedoch alle je nur einen einzelnen Fall beschreiben. In diesem Beitrag werden die Angaben zur Anästhesie bei AS-Patienten in der Literatur ausgewertet, um sie dann den eigenen Erfahrungen gegenüberzustellen.

Namensgebung

Die Erstbeschreibung des Krankheitsbilds stammt von dem englischen Pädiater Harry Angelman (1915–1996). Als Angelman das Manuskript der Beschrei-

bung von 3 Fällen, deren Ähnlichkeit ihn nach genauer Beobachtung veranlasste, von einem Syndrom auszugehen, bereits in Grundzügen verfasst hatte, war es eine Urlaubsreise nach Italien, die ihn zu der ersten Syndrombezeichnung führe. Im Museo di Castelvecchio in Verona sah er sich ein Gemälde von Giovanni Francesco Caroto (1470 bis um 1546) an, das den Titel trägt „Bildnis eines Kindes mit einer Zeichnung“ (http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ritratto_di_fanciullo_con_disegno_Giovanni_Francesco_Caroto.jpg, **Abb. 1**).

Angelman inspirierte dabei nicht der abgebildete lächelnde Junge zu seiner Syndrombezeichnung, sondern die skizzenhafte Kinderzeichnung auf dem Blatt, das dieser in Händen hielt [13]. Den Gegenstand der Zeichnung nahm er als Puppe wahr, was analog zu der Kennzeichnung der 3 Kinder als „puppet children“ führte: „Their flat heads, jerky movements, protruding tongues and bouts of laughter give them a superficial resemblance to puppets, an unscientific name but one which may provide for easy identification“ [2].

Zwei weitere Fälle veranlassten 1 bzw. 2 Jahre später 2 Kinderärzte aus Birmingham dazu, vom „happy puppet syndrome“ zu sprechen; dadurch hoben sie besonders das fröhliche Erscheinungsbild und das häufige scheinbar unmotivierte Lachen der Patienten hervor [4]. Die verniedlichende Bezeichnung rief gleichwohl auch Kritik hervor, sodass sich schließlich das Eponym „Angelman-Syndrom“ durchzusetzen begann [52], das gleich-



Abb. 1 ▲ „Bildnis eines Kindes mit einer Zeichnung“ von Giovanni Francesco Caroto (1470 bis um 1546), Museo di Castelvecchio, Verona. (Quelle: Wikipedia)

wohl ungewollt auch einen bildhaften Aspekt aufweist.

Genetik

Das AS wird in der Datenbank der „Online Mendelian Inheritance in Man“ (OMIM) unter der Nummer 105830 geführt (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>). Clayton-Smith u. Laan [11] gehen von einer Inzidenz von 1:10.000 bis 1:40.000 aus. In Westberlin sind unter den 178.840 Geburten der Jahre 1977–1986 11 Kinder mit einem AS diagnostiziert worden; dies entspricht einer ungefähren Inzidenz von 1:16.000 [46]. Thomson et al. [45] haben in einer Langzeitanalyse für Westaustralien eine Inzidenz von 1:40.000 bestimmt, dabei jedoch auch das Kriterium eines Intelligenzquotienten <40 vorausgesetzt. Da man davon ausgehen muss, dass viele AS-Patienten gar nicht als solche diagnostiziert werden [6], bleiben die Angaben zur Inzidenz vage [38]. Die Lebenserwartung ist durch die Erkrankung – nach jetzigem Wissensstand – nicht eingeschränkt. Mitte der 1990er Jahre war der älteste Patient mit nachgewiesenem AS 76 Jahre alt [8].

Nachdem das AS lange Zeit kaum Beachtung gefunden hatte, nahm seine Erforschung ab Mitte der 1980er Jahre stark zu, als Ergebnisse aus der Genetik und der klinischen Neurophysiologie nähere Erkenntnisse zum Krankheitsbild lieferten [14]. Ausschlaggebend waren charakteristische EEG-Veränderungen, die 1988 zu-

erst beschrieben wurden, und molekular-genetische sowie zytogenetische Abweichungen auf Chromosom 15, die seit 1987 untersucht werden [12]. Pathogenetisch ist das „genomic imprinting“ von Bedeutung. Es ist als eine verschiedenartige Genexpression definiert, die von dem mütterlichen (maternalen) oder väterlichen (paternalen) Genursprung abhängt [13]. Das AS ist zwar klinisch am ehesten dem Rett-Syndrom verwandt, steht jedoch genetisch in enger Verwandtschaft zum Prader-Willi-Syndrom [31]. In beiden Fällen sind Gene auf dem Chromosomensegment 15q11–q13 betroffen. Fehlerhafte „imprints“ aus diesem Segment führen zum AS, wenn sie maternalen Ursprungs sind [32].

Seit Längerem ist bekannt, dass Gene, die für 3 Untereinheiten des γ -Aminobuttersäure-A- (GABA_A -)Rezeptors codieren, in der 15q11–q13-Region liegen [13], sodass eine Anfälligkeit von GABA -vermittelten Prozessen durch das AS postuliert wird. Es mehreren sich inzwischen jedoch die Anzeichen, dass (auch) andere Rezeptoren durch Fehlfunktionen, die von dieser chromosomalen Region im Rahmen des AS ausgehen, betroffen sein können. So sind im Tiermodell N-Methyl-D-A- (NMDA-)Rezeptoren mit UBE3A -Störungen in Verbindung gebracht worden [9, 49]. Hierbei steht UBE3A für Ubiquitin-Protein-Ligase E3A [21]. Maternales UBE3A ist, anders als paternales, im Kleinhirn und im Hippocampus aktiv [27].

Anfang des Jahres 2010 ist ein UBE3A -Substrat namens „Arc“ identifiziert worden. Arc ist ein synaptisches Protein, das die Internalisierung eines anderen Glutamaterezeptors, „ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor“ (AMPA, [20]), reguliert. Hypothetisch werden infolge dieser Untersuchungen am Tiermodell kognitive Störungen bei AS-Patienten auf NMDA- oder AMPA-Dysregulationen zurückgeführt.

Krankheitsbild

Eine erste Konsensuskonferenz von Experten des AS, an der auch Angelman selbst noch teilgenommen hat, erstellte 1995 eine Übersicht der Diagnosekriterien des AS [50], die 10 Jahre später überarbeitet wurde ([51]; ■ **Tab. 1**).

Beim AS liegen immer Entwicklungsverzögerungen vor, die sich jedoch erst später deutlich bemerkbar machen, sodass in der Neonatalperiode die Diagnose des AS nicht gestellt wird. In den ersten 6 Lebensmonaten fallen die Kinder häufig durch Probleme beim Füttern auf. Bewegungstörungen, die von unsicherem, ruckartigem Gang bis hin zu ausgeprägten Ataxien und Tremor reichen können, stellen sich nach und nach ein.

Was beim ersten Kontakt, z. B. in der präoperativen Visite, am meisten ins Auge sticht, ist ein immer anzutreffender auffälliger Verhaltensphänotyp („behavioural phenotype“). Dieser Phänotyp besteht aus häufigem Lachen und Lächeln, das nicht oder meistens nicht mit einem entsprechenden Anlass im Zusammenhang steht oder zu stehen scheint (Lachparoxysmen; [39]). Dies ist z. B. mit leichter Erregbarkeit, Hyperaktivität und häufigem Rudern mit den Händen („hand flapping“) gepaart. Die meisten AS-Patienten begeistern sich für Wasser, Spiegel und knisternde Geräusche, ohne dass der Grund klar wäre [30, 51].

Der indirekte Mechanismus verweist darauf, dass das fröhlich wirkende Auftreten des AS-Patienten möglicherweise situativ auch aggressive Elemente enthalten kann [43], auf jeden Fall aber nicht Ausdruck dessen sein muss, dass das Kind sich wohlfühlt und fröhlich ist. Im Einzelfall ist schwer zu beantworten, wann und wie stark die Patienten körperliche Schmerzen empfinden, da der verbale Ausdruck in der Regel ausfällt, während der Verhaltensphänotyp in die Irre führen kann. Inwieweit das AS den autistischen Störungen zuzurechnen ist, ist in der Diskussion [36].

Die Patienten sprechen – häufig ihre ganzes Leben lang – nicht oder nur wenige Wörter, während ihre Fähigkeit zur nonverbalen Kommunikation vergleichsweise gut ausgeprägt sein kann [47]. Auch muss die Fähigkeit des Sprachverständnisses nicht gleich schlecht sein wie die Fähigkeit des eigenen verbalen Sprachausdrucks [13].

Das „Angelman-Gesicht“ ist nicht uniform. Hypertelorismus oder Epikanthusfalten können auftreten. Häufiger ist eine Prognathie, ein großer Mund mit weit voneinander entfernt stehenden Zähnen.

W. Witte · C. Nobel · J. Hilpert

Anästhesie beim Angelman-Syndrom

Zusammenfassung

Das Angelman-Syndrom (AS) ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1:10.000 bis 1:40.000, der ein fehlerhaftes genetisches „imprinting“ im Chromosomensegment 15q11–q13 zugrunde liegt. Ergebnisse experimenteller Studien legen nahe, dass davon der γ -Aminobuttersäure-A- ($GABA_A$ -) Rezeptor, aber auch der N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) oder der „ α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic-acid-receptor“- (AMPA-)Rezeptor betroffen sein können. Die Patienten fallen durch ihr fröhliches Erscheinungsbild bei stark eingeschränkter oder fehlender verbaler Kommunikation auf. Ruckartige, fahriges Bewegungsmuster liegen regelmäßig vor. Die meisten Hospitalisierungen sind durch Epilepsien bedingt; die häufigsten operativen Eingriffe finden in der Zahnheilkunde

statt. Die erste publizierte anästhesiologische Fallbeschreibung stammt aus dem Jahr 2001. In diesem Beitrag werden die bislang veröffentlichten Fälle mit 6 Patienten einer Berliner anästhesiologischen Klinik verglichen, die im Zeitraum von 14 Jahren 15 Anästhesien erhalten hatten. Basierend darauf lassen sich Empfehlungen für die Narkoseführung bei Patienten mit AS ableiten. Die wichtigsten vital bedrohlichen Komplikationen sind Bradykardien bei einem potenziell erhöhten Vagotonus, die zur Asystolie führen können und auf Atropin verzögert ansprechen. Die Anwendung bradykardisierender Medikamente sollte vermieden werden; eine Antagonisierung der neuromuskulären Blockade sollte unterbleiben. Die Indikation für laparoskopische Eingriffe ist streng zu stellen. Ausgehend

von den vorliegenden Erfahrungen ist nicht mit vermehrten Intubationsproblemen zu rechnen. Balancierte Anästhesien sind ebenso wie totale intravenöse Anästhesien problemlos verabfolgt worden. Anhaltspunkte dafür, dass eine bestimmte anästhesiologische Substanzgruppe oder ein Hypnotikum Vorteile gegenüber anderen aufweist, liegen nicht vor. Die Wirkdauer der Substanzen sollte jeweils bedacht werden. Die Abschätzung perioperativer Schmerzen ist schwierig, da die üblichen Beurteilungskriterien nicht angewendet werden können.

Schlüsselwörter

Anästhetika · Epilepsie · Mentale Retardierung · Bradykardie · „Genomic imprinting“

Anesthesia and Angelman syndrome

Abstract

Angelman syndrome (AS) is a rare neurodevelopmental disorder with an incidence of 1:10,000–1:40,000 caused by deficient genetic imprinting in the chromosomal segment 15q11–q13. Experimental data suggest that the gamma-aminobutyric acid A ($GABA_A$) receptor as well as the N-methyl-D-aspartate (NMDA) or α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptors may be affected by this condition. The first description of the syndrome goes back to 1965 when the British pediatrician Harry Angelman (1915–1996) recognized similar clinical features in three children. Angelman's description of puppet children was changed to happy puppet syndrome 2 years later before this euphemistic denotation was replaced by the concept Angelman syndrome over the years. Angelman syndrome is characterized by ataxia, jerky movements especially hand flapping, a seizure disorder with a characteristic electroencephalogram (EEG), severe learning difficulties, a happy disposition, lack of verbal communication and dysmorphic facial features. Most hospitalizations are caused by epilepsy and the most common indications for surgical procedures are in dental medicine. The first anesthesiology case report to be published dates back to 2001. A total of 13 cases have now been published and in 11 cases the age was registered (mean age 11.6 years, standard deviation 11.7 and 2 outliers aged 27 and 40 years). In this paper, the published case reports are contrasted with 15

cases of anesthesia in 6 patients with AS who underwent surgery during 14 years of routine operations at a Berlin anesthesiology clinic (mean age 15.9 years, standard deviation 4.2 with no outliers). Besides neurosurgical and orthopedic operations most were dental interventions. Summarized, these cases of anesthesia and the results of the published case reports allow the formulation of guidelines for administration of anesthesia in AS cases but do not permit conclusions on which method of anesthesia is the safest for AS patients. For the preoperative consultation and anesthetization, communication with the patients requires the aid of parents or other relatives. Water and reflecting surfaces may be used to gain contact with AS patients. Patients with AS feel pain like any other person although they are frequently smiling and laughing and this has to be considered especially in major surgery (e.g. scoliosis surgery). The most important life-threatening complication is bradycardia due to vagal hypertension which can lead to asystole with delayed response to atropine. None of the Berlin patients had severe bradycardia but the complication has to be taken into consideration. The use of drugs to ensure complete reversal of neuromuscular relaxation should be avoided because anticholinergic agents could cause bradycardia. The use of sugammadex in cases of AS has not been tested. To avoid elevation of the vagal tone, the indications for laparoscopy have to be considered very careful-

ly. There is no evidence that any drug or hypnotic may be more appropriate or advantageous. Balanced anesthesia and total intravenous anesthesia are possible but the duration of drug effect has to be taken into account. If ketamine is used the side-effects of the drug (psychomimetic reactions, muscular rigidity) should be prevented by the consistent administration of propofol, midazolam or thiopental. Usually AS patients are agitated so that regional anesthesia techniques are difficult to administer. If regional anesthesia does have considerable advantages over general anesthesia in a particular case, peripheral regional anesthesia should be preferred, especially because scoliosis is often present. There is no evidence that AS patients cause more intubation problems but because of facial dysmorphism accurate evaluation is needed in advance. This is even more important for older AS patients because the dysmorphism tends to accelerate during the course of life. Although epilepsy is the primary feature of AS, not every EEG alteration indicates the presence of epilepsy. The advantage in using neuromonitoring for measuring the depth of anesthesia is limited. Administration of anticonvulsants must be continued if they were used preoperatively.

Keywords

Anesthetics · Epilepsy · Mental retardation · Bradycardia · Genomic imprinting

Tab. 1 Klinische Befunde des Angelman-Syndroms. (Nach [51])

A. Immer vorliegend
<ul style="list-style-type: none"> – Funktionell schwerwiegende Entwicklungsverzögerung – Störungen der Motorik – Verhaltensauffälligkeiten – Beeinträchtigung des Sprachvermögens, häufig keine verbale Sprache
B. Häufig vorliegend (in mehr als 80% der Fälle)
<ul style="list-style-type: none"> – Eingeschränktes Schädelwachstum – Krampfanfälle – Charakteristische EEG-Veränderungen
C. Assoziiert (20–80% der Fälle)
<ul style="list-style-type: none"> – Abgeflachter Hinterkopf – Vorstehende Zunge, unruhige Zungenbewegungen – Probleme beim Füttern – Prognathie, großer Mund, große Zahnabstände – Vermehrter Speichelfluss – Strabismus – Hypopigmentierte Haut – Hyperaktive untere Extremitäten – Flektierte Armposition – Breitbasiger Gang – Erhöhte Hitzeempfindlichkeit – Schlafstörungen – Faszination für Wasser und für knisternde Gegenstände – Abweichende Essensgewohnheiten – Bei älteren Kindern: Fettsucht – Strabismus – Skoliose
EEG Elektroenzephalogramm.

Die Zunge wird oft unruhig im Mund bewegt; Hypersalivation ist nicht selten [10]. Die Gesichtsauffälligkeiten sind im Alter in der Regel markanter als bei Kindern mit AS [25].

In mehr als 80% der AS-Fälle kommt es im Alter von 2 Jahren zur Ausbildung einer Mikrozephalie. Ebenso häufig sind pathologische EEG-Befunde feststellbar, die bereits in den ersten beiden Lebensjahren vorliegen können. Die EEG-Veränderungen – große Amplituden, langsame „spike waves“ und triphasische Wellen – treten isoliert oder in Kombination auf. Nicht alle EEG-Veränderungen weisen auf das Vorliegen einer Epilepsie [26]. Die meisten Hospitalisierungen bei AS erfolgen wegen einer Epilepsie [35]. Die Epilepsie beginnt meistens im 1. bis 3. Lebensjahr, häufig als Fieberkrampf. Es können fokale und generalisierte Epilepsien sein; hierbei imponieren Letztere als

Myoklonie, Absence, atonische, tonische oder tonisch-klonische Krämpfe. Die gesamte medikamentöse Therapie bei Patienten mit AS ist symptomatisch.

Zu den Erscheinungen, die in 20–80% der Fälle auftreten, gehören z. T. hartnäckige Schlafprobleme [15]. Dabei handelt es sich nicht ausschließlich um Einschlaf- und Durchschlafstörungen; es treten auch Enuresis, Bruxismus oder Somnambulismus auf [5]. Weitere, in bis zu 80% der Fälle vorkommende klinische Merkmale sind Anomalien der Augen (insbesondere Strabismus), Adipositas (allerdings eher bei älteren Kindern) oder Skoliose [51], die im höheren Alter tendenziell zunimmt [8]. Angeborene Herzfehler gehören per se nicht zu den Charakteristika des AS. Es kann jedoch ein erhöhter Vagotonus vorliegen, der, beispielsweise durch anfallsartiges Lachen getriggert, imstande ist, Synkope und ventrikuläre Asystolie auszulösen, wie dies bei je einem Kind aus den Niederlanden und Frankreich beschrieben wurde [16, 48].

Fallvorstellungen aus der Literatur

Die vorliegenden Fallberichte zur Anästhesie bei AS-Patienten betreffen überwiegend oralchirurgische Eingriffe. Im internationalen Schrifttum sind bislang 13 Anästhesien bei Patienten mit AS beschrieben worden. In 12 Fällen handelt es sich um Narkosen, in einem Fall um eine (rückenmarknahe) Regionalanästhesie (Stand 27.07.2010). Der jüngste Patient war 3 Jahre alt; 3 Patienten waren 12 Jahre alt. Es gibt 2 „Ausreißer“, Patienten mit 27 und 40 Jahren; 2-mal sind keine Angaben zum Alter gemacht worden. Insgesamt liegt der Mittelwert bei 11,6 Jahren, die Standardabweichung bei 11,7 Jahren. In einem Fall ist die Operation, die stattfand, nicht benannt worden [29].

In einem Fall war eine kraniale Magnetresonanztomographie- (c-MRT-) Untersuchung vorgenommen worden [22]. In 2 Fällen waren Strabismusoperationen durchgeführt worden; hierbei war einmal eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) angewendet worden, und in beiden Fällen wurde keine spezifische „Postoperative-nausea-and-vomiting“- (PONV-)Prophylaxe vermerkt [33, 34]. Eine Operation war gynäkologisch [19],

eine traumatologisch [40], 2 otorhinolaryngologisch [1, 24], und 5 Operationen waren durch zahnärztliche Behandlung bedingt [7, 17, 18, 23, 28, 37]. Zwei Fallberichte beziehen sich auf ein- und dieselbe Narkose [17, 18].

Der Fall, in dem eine Regionalanästhesie vorgenommen worden war, stammt aus Sevilla. Die AS-Patientin war 27 Jahre alt und hatte wegen einer Epilepsie mit Myoklonien eine Vierfachmedikation (Levetiracetam, Clobazam, Valproinsäure und Zonisamid) erhalten. Bei Zustand nach osteosynthetischer Versorgung einer pertrochanteren Femurfraktur mit Verdacht auf Wundinfektion musste das Osteosynthesematerial entfernt werden. Eine Skoliose war bekannt; erschwerend war eine respiratorische Globalinsuffizienz mit rezidivierenden Aspirationspneumonien hinzugekommen. Bei Eintreffen im OP hatte die Patientin unter Sauerstoffsufflation eine periphere Sauerstoffsättigung von 100% (ohne Insufflation von 78–83%). Zur Prämedikation hatte sie 3 mg Midazolam i.v. in 1-mg-Schritten und 0,05 mg Fentanyl erhalten. Die Anlage einer Spinalanästhesie war in gestützt sitzender Position gelungen (10 mg 0,5%iges isobares Bupivacain mit 1:200.000 Adrenalin; [40]).

Bei den Narkosen hatte 9-mal die Einleitung mit Sevofluran stattgefunden, und die Narkose war 11-mal mit Sevofluran aufrechterhalten worden – nur in einem Fall war eine TIVA zur Anwendung gekommen [33]. In 4 Fällen waren Neostigmin oder Pyridostigmin in Kombination mit Glycopyrronium standardmäßig zur Antagonisierung der neuromuskulären Blockade eingesetzt worden [23, 28, 34, 37]. In einem Fall war Thiopental [7], in 2 Fällen Ketamin zum Einsatz gekommen. In einem dieser Fälle hatte eine Einleitung mit Propofol und Ketamin stattgefunden, die Narkose war mit Sevofluran und Fentanyl fortgeführt worden, jeweils in – nichtangegebenen – geringen Dosierungen, um die Narkose über verschiedene Rezeptortypen auszuführen (GABA_A, NMDA, Opiat; [17, 18]).

Im anderen Fall handelte es sich um eine 40-jährige Patientin zur Zahnbehandlung, die Antiepileptika (Valproinsäure, Lamotrigin) und andere Medikamente (Medroxyprogesteronacetat, Fol-

säure) einnahm. Ihr waren 4 mg/kgKG Ketamin (bei 50 kgKG) i.m. als Prämedikation verabreicht worden. Nach einer Antagonisierung der neuromuskulären Blockade, die die Herzfrequenz nicht beeinflusst hatte, war bei der Patientin in der Aufwachphase, die 30 min gedauert hatte, eine Muskelrigidität an Oberkörper, Rumpf und Armen, kombiniert mit einem chaotischen Atemmuster und Ateminsuffizienz, aufgetreten. Einen nachvollziehbaren Grund dafür haben die Autoren nicht benennen können [28]. Ketamin könnte zwar prinzipiell für die Symptomatik angeschuldigt werden, die geringe Menge spräche aber dagegen.

Bei einer der beiden Schieloperationen (ein 12-jähriger Junge ohne Epilepsie oder muskuläre Atrophie) hatte es 1 h gedauert, bis eine suffiziente Spontanatmung und basale kognitive Funktionen zurückgekehrt waren. Dies wurde noch kompliziert, da der Junge agitiert war, auf die Larynxmaske gebissen und sich die i.v.-Kanüle gezogen hatte. Auch in diesem Fall war die neuromuskuläre Blockade antagonisiert worden [34].

Bei einem anderen 12-jährigen Jungen war während einer Zahnoperation nach 65-minütiger Operationsdauer eine Bradykardie mit einer Herzfrequenz von 40/min aufgetreten. Es war nicht zu einer Arrhythmie gekommen, der Blutdruck war stabil geblieben. Auf insgesamt 0,6 mg Atropin hin hatte sich eine verzögerte Reaktion ergeben, die Bradykardie hatte nach ca. 2 min sistiert [7].

Der spektakulärste Fall hatte sich während einer explorativen Laparotomie bei einem 9-jährigen Mädchen mit einem Ovarialtumor von 3,5×3-cm-Größe ereignet. Wegen saisonaler Allergien hatte sie Cetirizin und Montelukast sowie außerdem probiotische Substanzen eingenommen; die Anamnese auf maligne Hyperthermie hatte keinen Befund ergeben. Prämediziert mit 0,5 mg/kgKG Midazolam war mit Sevofluran und Lachgas eingeleitet worden. Als Muskelrelaxans war Rocuronium verwendet worden. Nach 45-s-Insufflation des Pneumoperitoneums war es zur Bradykardie gekommen. Atropin (0,4 mg) hatte daran wenig geändert. Die Operation war unterbrochen und das Pneumoperitoneum abgelassen worden. Daraufhin war

es zur Asystolie gekommen. Diese war sofort mit Herzdruckmassage und der Gabe von 10 µg/kgKG Adrenalin therapiert worden. Nach 90-sekündiger kardiopulmonaler Reanimation war eine Sinustachykardie eingetreten. Es waren weitere kleine Dosen Adrenalin und – empirisch – Diphenhydramin und Methylprednisolon als Antiallergika verabreicht worden. Die transösophageale Echokardiographie hatte keine Auffälligkeiten ergeben. Ein arterieller Zugang war angelegt worden. Dann hatte man sich dazu entschieden, die Operation fortzuführen. Postoperativ war das Mädchen auf der pädiatrischen Intensivstation bis zum vierten postoperativen Tag intubiert. Die Vasopressortherapie konnte stufenweise reduziert und beendet werden. Am 8. postoperativen Tag war die Patientin entlassen worden. Sie hatte keine neurologischen Schäden davongetragen [19].

Intubationsschwierigkeiten gab es nur bei einem 3-jährigen Jungen, anlässlich einer MRT-Untersuchung. Die Platzierung einer Larynxmaske der Größe 2 und dann Größe 1,5 war erschwert, weil es zu einer oropharyngealen Blutung gekommen war, sodass man sich zur orotrachealen Intubation entschieden hatte. Diese hatte sich bei Vorliegen einer (für das AS eher unüblichen) Retrognathie und der typischen kindlichen subglottischen Enge schwierig gestaltet, war jedoch schließlich mit einem Tubus mit Innendurchmesser 3 mm ohne Blockung gelungen [19].

Narkosen bei Patienten mit Angelman-Syndrom in Berlin

Da experimentelle Daten nicht vorliegen, muss die Sicherheit von Anästhesieverfahren mithilfe empirischer Daten evaluiert werden. Die eigenen Erfahrungen bei Patienten mit AS beruhen vorrangig auf Narkosen für oralchirurgische Eingriffe bei 6 von 7 S-Patienten, die sich im Rahmen einer Spezialsprechstunde für Menschen mit Behinderungen vorstellten. Oralchirurgische Eingriffe sind die häufigsten operativen Eingriffe bei AS-Patienten [45].

Im Zeitraum vom 01.01.1995 bis zum 31.07.2009 waren in der Sprechstunde 631 Patienten vorstellig geworden. Von den 7 AS-Patienten waren 6 zahnärztlich-

chirurgisch versorgt worden. Alle Eingriffe hatten in Allgemeinanästhesie stattgefunden. Die diesbezüglichen Narkoseunterlagen (Prämedikationsprotokolle und Narkoseprotokolle) wurden ausgewertet. Davon ausgehend wurden andere operative Eingriffe bei diesen Patienten eruiert und die vorhandenen Protokolle, die eigene oder die Erfahrungen anderer Kollegen der Klinik dokumentieren, ausgewertet. Damit ergeben sich 15 Narkosen, die sich auf 11 Eingriffe mit zahnärztlich-chirurgischer Indikation, eine neurochirurgische und 2 traumatologische Operationen beziehen. Ein Patient hatte außerdem eine Analgosedierung zur MRT-Diagnostik erhalten.

Ein größerer orthopädischer Eingriff bei einer Patientin ist auf Grundlage der vorliegenden Unterlagen einer anderen Klinik in die Auswertung miteinbezogen worden. Die Darlegungen der Unterlagen dieser Klinik decken sich im Resultat mit den Aussagen der Mutter der Patientin (Gespräch am 02.06.2010). Die Patienten werden nummeriert in **Tab. 2** aufgeführt. Da weder allgemein noch bei den „Berliner“ Patienten eine geschlechtsbezogene Häufung des AS festgestellt werden kann, ist das Geschlecht der Patienten hier nicht eigens gekennzeichnet worden.

Bei keinem der Patienten hatte es Intubationsschwierigkeiten gegeben. In der Regel war orotracheal intubiert, einmal nasotracheal (Patient 1, erster Eingriff) worden; in seltenen Fällen war eine Larynxmaske (LAMA classic) gelegt worden. Beatmungsprobleme waren nicht aufgetreten. In einem Fall (Patient 1, vierter Eingriff) war eine TIVA mit Propofol und Remifentanyl verabreicht worden. Ansonsten handelte es sich um balancierte Anästhesien (Propofol, Thiopental, Isofluran, Sevofluran, Midazolam, Fentanyl). Muskelrelaxanzien waren, wenn sie eingesetzt wurden, nicht antagonisiert worden.

Die gefürchteten Bradykardien waren nicht zu verzeichnen. Arterielle Hypotonien konnten durch die Dosisanpassung des Narkotikums und eine zurückhaltende Gabe von Vasopressoren behoben werden. In einem Fall (Patient 6, dritter Eingriff) war additiv Midazolam bei Benzodiazepindauermedikation eingesetzt worden, um die kreislaufdepressive Wirkung des entsprechend niedriger dosierten in-

Tab. 2 Ausgewählte Patienten mit Angelman-Syndrom und deren Behandlung

Patient	Alter bei den Eingriffen (Lj.)	Anamnese	Narkose	Operation
1	16., 17., 18.	Refluxösophagitis bei Hiatushernie; therapierefraktäre Epilepsie (Grand Mal, Petit Mal 1- bis 2-mal/Jahr)	Balancierte Anästhesie; TIVA in Neurochirurgie Einleitung: Propofol Aufrechterhaltung: 2-mal Isofluran, einmal Sevofluran, einmal Propofol und Remifentanyl (TIVA) Anmerkungen: 2-mal „rapid sequence induction“ (RSI) mit Succinylcholin als Muskelrelaxans; beim ersten Eingriff nasotracheale Intubation	16./17. Lj. 3 Eingriffe Oralchirurgie 18. Lj. Implantation eines N.-vagus-Stimulators
2	10., 15., 16.	Epilepsie (2 Jahre nach erstem Eingriff anfallsfrei); 10. Lj. 45 kgKG, 15. Lj. ca. 85 kgKG, 16. Lj. ca. 100 kgKG	Balancierte Anästhesie Einleitung: Propofol, 2-mal Sevofluran Aufrechterhaltung: Isofluran in Sauerstoff-Lachgas-Gemisch, einmal zusätzlich Propofol; MRT: nur Sevofluran Anmerkungen: 10. Lj. kooperativ, 15. Lj. agitiert, 16. Lj. „stark unkooperativ“; bei letztem Eingriff intraoperativ Gabe von zwei Fünftel einer Ampulle Akrinor, d. h. 80 mg Cafedrin, 4 mg Theodrenalin	3 oralchirurgische Eingriffe, eine MRT-Untersuchung
3	19.	Epilepsie, anfallsfrei unter Valproinsäure und Ethosuximid	Balancierte Anästhesie Einleitung: Propofol Aufrechterhaltung: Isofluran	Oralchirurgie (1 Eingriff)
4	9., 11.	Patient im Rollstuhl, über Beckengurt fixiert, motorisch unruhig	Balancierte Anästhesie Einleitung: Propofol Aufrechterhaltung: Isofluran in Sauerstoff-Lachgas-Gemisch Anmerkungen: erster Eingriff mit Muskelrelaxierung (Mivacurium); zweiter Eingriff Prämedikation Midazolam nasal (vor Ort)	Oralchirurgie (2 Eingriffe)
5	11.	Zustand nach mehreren oralchirurgischen Eingriffen	Balancierte Anästhesie Einleitung: Propofol Aufrechterhaltung: Sevofluran in Sauerstoff-Lachgas-Gemisch Anmerkungen: Prämedikation i.m.-Gabe von Midazolam und Ketamin	Oralchirurgie (1 Eingriff)
6				
– Operation I	17.	Epilepsie (letzter generalisierter Anfall 2 Jahre zuvor), Medikation: Clobazam 10 mg 2-mal täglich.; Z. n. Tonsillektomie 5. Lj., Z. n. oralchirurgischem Eingriff. Konnte zu diesem Zeitpunkt „lange Spaziergänge“ unternehmen	Balancierte Anästhesie Einleitung: Propofol, Fentanyl (0,8 mg) Aufrechterhaltung: Isofluran in Sauerstoff-Lachgas-Gemisch Anmerkungen: Prämedikation 3 mg Midazolam p.o.; jugulärer zentraler Venenkatheter, radialer arterieller Zugang; zur Ausleitung Antagonisierung mit 0,1 mg Naloxon i.v.; auf Intensivstation 2 Fremdblutkonserven	Orthopädie: fünfstündige Skolioseoperation (thorakale Liberation Th5–11, Rippenplastik, dorsale Spondylodese mit Instrumentierung Th3 bis L4)
– Operation II	21.	Epilepsie (zuletzt vor einem Jahr eine Absence), Medikation: Clobazam morgens 5 mg, abends 10 mg; „sehr weitsichtig“	Balancierte Anästhesie Einleitung: Propofol Aufrechterhaltung: Isofluran Anmerkungen: postoperativ Clindamycin	Oralchirurgie
– Operation III	21.	Arbeitsunfall in Werkstatt, fraglich, ob infolge einer Absence; Medikation s. Operation II	Balancierte Anästhesie Einleitung: Thiopental, Fentanyl Aufrechterhaltung: Isofluran (zusätzlich Midazolam) Anmerkungen: EMLA-Pflaster auf beiden Handrücken; Prämedikation 2 mg Midazolam (vor Ort); intraoperativ Gabe von 20 µg Noradrenalin i.v.; Larynxmaske	Traumatologie: offene Reposition und interne Fixation bei dislozierter Schaftfraktur des Os metacarpale IV
– Operation IV	22.	Medikation s. Operation II	Balancierte Anästhesie Einleitung: Sevofluran, Propofol Aufrechterhaltung: Isofluran in Sauerstoff-Lachgas-Gemisch, Fentanyl Anmerkungen: inhalative Einleitung, da „nicht kooperativ“; kein EMLA-Pflaster; intraoperativ 10 µg Noradrenalin i.v.; Larynxmaske	Traumatologie: geplante Materialentfernung 6 Monate nach Osteosynthese

EMLA „eutectic mixture of local anesthetic“, Lj. Lebensjahr, MRT Magnetresonanztomographie, TIVA totale intravenöse Anästhesie, Z. n. Zustand nach.

halativen Narkotikums zu mindern. Hatte eine medikamentös eingestellte Epilepsie vorgelegen, war diese konsequent fortgeführt worden. Es war in keinem Fall zum Auftreten von Krampfäquivalenten gekommen. Die Patienten waren alle umgehend aus der Narkose aufgewacht. Perioperative Komplikationen waren nicht aufgetreten.

Die Verständigung mit den Patienten war erschwert, da diese entweder nicht oder nur wenige Wörter gesprochen haben. Unruhe und Unkooperativität waren in jedem Fall mit in das Konzept zur Narkoseeinleitung einzubeziehen. Verständigungsprobleme hatten auch Auswirkungen gehabt, wenn es um die Evaluation von Schmerzniveaus ging. Bei Patientin 6 (erster Eingriff) findet sich in der Epikrise der operativen Disziplin die Bemerkung: „Bei Entlassung ist ..., soweit beurteilbar, schmerzfrei.“ Bei einem anderen Eingriff derselben Patientin (dritter Eingriff) ist im Durchgangsarztbericht dokumentiert: „Vs. nicht kommunikationsfähig, daher keine adäquate Schmerzäußerung.“ Intraoperativ war für die postoperative Phase in der Regel Novaminsulfon eingesetzt worden.

Die Fallberichte, die bislang publiziert wurden, zeichnen sich häufig durch Besonderheiten aus, die ihre Publikation sinnvoll erscheinen ließ. In den Fällen, in denen das nicht zutraf, reichte das Lebensalter der Patienten bis in das Einschulungsalter (in 2 Fällen ist jedoch kein Alter genannt worden; [17, 18, 29]). Die „Berliner Fälle“ erweitern das Spektrum bekannter Fälle insofern, als dass sie einer Kohorte entsprechen, die im Verlauf von ca. 15 Jahren aus einem Routinebetrieb herausgefiltert wurden. Es kam zu keinen Besonderheiten. Das Lebensalter der Patienten lag außerdem über dem Einschulungsalter. Der jüngste Patient war 9, der älteste 22 Jahre alt. Das Durchschnittsalter liegt bei 15,9 Jahren, die Standardabweichung beträgt 4,2 Jahre.

Fazit für die Praxis

Auf Grundlage der Erfahrungen in der anästhesiologischen Betreuung von Patienten mit AS können folgende Feststellungen getroffen und Empfehlungen ausgesprochen werden:

1. Die Fallbeispiele aus der eigenen Klinik und aus der internationalen Literatur liefern ebenso wie der Wissensstand über das Krankheitsbild insgesamt keine Antwort auf die Frage, welche Anästhesie bei Patienten mit AS als die sicherste gelten kann. Insofern gelten die folgenden Aussagen als Richtschnur, die auf Plausibilität gründet.
2. Bei der Kommunikation mit den Patienten sollten die Eltern so weit wie möglich eingebunden werden.
3. Patienten mit AS, die nicht sprechen und immerzu lächeln, haben genauso Schmerzen wie andere Patienten. Dies ist insbesondere bei größeren Eingriffen zu bedenken. Indirekte Parameter wie Unruhe oder Erfahrungswissen der Eltern müssen zur Evaluation des Schmerzniveaus beachtet bzw. miteinbezogen werden.
4. Knisterndes, Reflektierendes oder Wasser können vielleicht auf die eine oder andere Weise im Umgang mit den AS-Patienten gewinnbringend eingesetzt werden.
5. Die wichtigste vital bedrohliche Komplikation sind Bradykardien bei einem potenziell erhöhten Vagotonus, die zur Asystolie führen können und auf Atropin verzögert ansprechen.
6. Muskelrelaxanzien sollten so wenig wie möglich zum Einsatz kommen, um eine Antagonisierung mit Verwendung von Parasympatholytika so weit wie möglich zu vermeiden. In den Fällen, in denen eine Relaxierung unumgänglich ist, erscheint eine obligatorische „Train-of-Four“- (TOF-)Messung als unabdingbar. Über die Anwendung von Sugammadex zur Antagonisierung bei AS-Patienten liegen keine Erfahrungen vor.
7. Im Hinblick auf den möglichen erhöhten Vagotonus bleibt zu überlegen, ob laparoskopische Operationen strengen Indikationen vorbehalten sein sollten.
8. Die vorliegenden Fälle liefern keinen Anhaltspunkt für häufig anzutreffende Intubationsschwierigkeiten bei AS-Patienten. Aufgrund der möglichen vielfältigen Abweichungen von Gesicht und Oropharynx ist eine sorgfältige Evaluation vor jeder Narkose wichtig. Da die Anomalien die Tendenz haben, im höheren Alter zuzunehmen, ist dies auch bei erwachsenen AS-Patienten wichtig.
9. Veränderungen im EEG treten v. a. bei kindlichen AS-Patienten regelmäßig auf. Ihr Krankheitswert ist schwer zu ermessen, da sie nicht notwendigerweise eine vorliegende oder drohende Epilepsie anzeigen. Deshalb ist ein intraoperatives Neuromonitoring bei AS-Patienten in seinem Aussagewert kaum zu gewichten. Eine kinderneurologische Evaluation ist ggf. zum Operationstermin anzustreben. Antiepileptika müssen perioperativ weitergegeben werden.
10. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass eine bestimmte medikamentöse Substanzgruppe (z. B. ein Hypnotikum) per se substanzielle Nachteile gegenüber einer anderen aufweist. Im Hinblick auf eine möglicherweise verlängerte Aufwachzeit sollte jedoch die Wirkdauer der Präparate bedacht werden. Darüberhinaus ist die Dosis insbesondere dann relevant, wenn eine potenziell bradykardisierende Wirkung (z. B. Reflexbradykardie bei Noradrenalin) nicht ausgeschlossen werden kann.
11. Balancierte Anästhesien und TIVA sind möglich. Substanzen mit einer kurzen An- und Abflutungszeit sind zu bevorzugen. Neueste genetische Ansätze unterstützen nicht die These, dass man sich in der Frage, welche Substanzen vermieden werden sollten, ausschließlich auf die Wirkung des GABA_A-Rezeptors konzentrieren sollte [28].
12. Wenn Ketamin eingesetzt wird, sollte man die unerwünschten Wirkungen des Präparats (psychomimetische Reaktionen, Muskelrigidität) durch die begleitende Gabe von Propofol, Thiopental oder Midazolam unterbinden.
13. Regionalanästhesieverfahren sind bei AS-Patienten, die in der Regel nicht sprechen und unruhig sind, eine Herausforderung. Sollte im konkreten Fall doch einig für sie spre-

chen, so sind Verfahren der peripheren Regionalanästhesie zu bevorzugen – dies insbesondere wegen der häufigen Skoliose.

14. Zu bedenken ist: Kleinkinder mit AS sind oft noch nicht als solche diagnostiziert; bei erwachsenen behinderten Patienten ist die Diagnostik eventuell nie erfolgt.

Korrespondenzadresse

Dr. W. Witte



Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
wilfried.witte@charite.de

Danksagung. Der Erstautor dankt der Medizinischen Bibliothek der Charité, Campus Benjamin Franklin (Bianka Buttler-Altenpohl, Esther-Maria Krone und andere), für die Beschaffung von Literatur.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Abe K, Minami K, Nishimura M et al (2001) Anesthetic management for a child with Angelman syndrome. *J Japan Soc Clin Anesth* 221:46–48
- Angelman H (1965) Puppet children. A report on three cases. *Dev Med Child Neurol* 7:681–688
- Biro P, Vagts D, Schultz U et al (2005) Anästhesie bei seltenen Erkrankungen. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
- Bower BD, Jeavons PM (1967) The „happy puppet“ syndrome. *Arch Dis Child* 42:198–302
- Bruni O, Ferri R, D'Agostino G et al (2004) Sleep disturbances in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Brain Dev* 26:233–240
- Buckley RH, Dinno N, Weber P (1998) Angelman syndrome: are the estimates too low? *Am J Med Genet* 80:385–390
- Bujok G, Knapik P (2004) Angelman syndrome as a rare anaesthetic problem. *Pediatr Anesth* 14:279–285
- Buntinx IM, Hennekam CM, Brouwer OF et al (1995) Clinical profile of Angelman syndrome at different age. *Am J Med Genet* 56:176–183
- Cheron B, Servais L, Wagstaff J et al (2005) Fast cerebellar oscillation associated with ataxia in a mouse model of Angelman syndrome. *Neuroscience* 130:631–637
- Clayton-Smith J (1993) Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: observations on 82 affected individuals. *Am J Med Genet* 46:12–15
- Clayton-Smith J, Laan L (2003) Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 40:87–95
- Clayton-Smith J, Pembrey ME (1992) Angelman syndrome. *J Med Genet* 29:412–415
- Dan B (Hrsg) (2008) Angelman syndrome. MacKeith, London
- Dan B (2009) Angelman syndrome: current understanding and research prospects. *Epilepsia* 50:2331–2339
- Didden R, Korzilius H, Smits MG et al (2004) Sleep problems in individuals with Angelman syndrome. *Am J Ment Retard* 109:275–284
- Douchin S, Do-Ngoc D, Rossignol AM et al (2000) Syndrome d'Angelman et hypertonie vagale sévère. À propos de trois observations pédiatriques. *Arch Mal Coeur Vaiss* 93:559–563
- Errando CL (2008) Comments on a case report of Angelman syndrome anaesthesia. *Anaesthesia* 63:1145–1146
- Errando CL, Murcia M, Gimeno A et al (2007) Anesthesia en un caso de síndrome de Angelman. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 54:566–569
- Gardner JC, Turner CS, Ririe DG (2008) Vagal hypertonia and anesthesia in Angelman syndrome. *Pediatr Anesth* 18:348–349
- Greer PL, Hanayama R, Bloodgood BL et al (2010) The Angelman syndrome protein Ube3A regulates synapse development by ubiquitinating arc. *Cell* 140:704–716
- Kara B, Karaman B, Özmen M et al (2008) Angelman syndrome: clinical findings and follow-up data of 14 patients. *Turk J Pediatr* 50:137–142
- Kemper M, Alonso Pérez J, Gómez Curiel JF et al (2010) Anesthesia general en un paciente con síndrome de Angelman. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 57:126–127
- Kim BS, Yeo JS, Kim SO (2010) Anesthesia of a dental patient with Angelman syndrome – A case report. *Korean J Anesthesiol* 58:207–210
- Kurihara M, Otsuki M, Hattori H et al (2003) Anesthetic management of a child with Angelman syndrome. *J Japan Soc Clin Anesth* 23:273–275
- Laan LAEM, den Boer A, Hennekam RCM et al (1996) Angelman syndrome in childhood. *Am J Med Genet* 66:356–360
- Laan LAEM, Vein AA (2005) Angelman syndrome: is there a characteristic EEG? *Brain Dev* 27:80–87
- Lehman NL (2009) The ubiquitin proteasome system in neuropathology. *Acta Neuropathol* 118:329–347
- Maguire M (2009) Anaesthesia for an adult with Angelman syndrome. *Anaesthesia* 64:1250–1253
- Mayhew JE (2010) Anesthetic management in a child with Angelman syndrome. *Pediatr Anesth* 20:674–679
- Murakami C, Nahás Pires Corrêa MS, Nahás Pires Corrêa F, Nahás Pires Corrêa JP (2008) Dental treatment of children with Angelman syndrome: a case report. *Spec Care Dentist* 28:8–11
- Nicholls RD (1993) Genomic imprinting and candidate genes in the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Curr Opin Genet Dev* 3:445–456
- Nicholls RD (1994) New insights reveal complex mechanisms involved in genomic imprinting. *Am J Hum Genet* 54:733–740
- Ohshita N, Tomiyama Y, Iseki A et al (2010) Anesthetic management of a child with Angelman's syndrome. *Masui* 59:484–486
- Patil JJ, Sindhakar S (2008) Angelman syndrome and anesthesia. *Pediatr Anesth* 18:1219–1220
- Pelc K, Boyd SG, Cheron G et al (2008) Epilepsy in Angelman syndrome. *Seizure* 17:211–217
- Pelc K, Cheron G, Dan B (2008) Behavior and neuropsychiatric manifestations in Angelman syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 4:577–584
- Ramanathan KR, Muthuswamy D, Jenkins BJ (2008) Anaesthesia for Angelman syndrome. *Anaesthesia* 63:659–661
- Reish O, King RA (1995) Letter to the editor: Angelman syndrome at an older age. *Am J Med Genet* 57:510–511
- Richman DM, Gernat E, Teichman H (2006) Effects of social stimuli on laughing and smiling in young children with Angelman syndrome. *Am J Ment Retard* 111:442–446
- Rosado Fuentes E, Martínez Navas Á, Laguillo Cadenas JL et al (2009) Anesthesia subaracnoidea en un paciente con síndrome de Angelman. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 56:56–57
- Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A (2008) Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet* 371:2039–2041
- Schmidt J, Becke K, Strauß J (2007) Aus dem Wiss. Arbeitskreis Kinderanästhesie: Arbeitsbericht 2006 (Januar – Dezember 2006). *Anesthesiologie Intensivmedizin* 48:495–498
- Strachan R, Shaw R, Burrow C et al (2009) Experimental functional analysis of aggression in children with Angelman syndrome. *Res Dev Disabil* 30:1095–1106
- Strauß J, Becke K (2009) Orphan anaesthesia – ein zukunftsweisendes Projekt. *Anesthesiologie Intensivmedizin* 50:703–706
- Thomson AK, Glasson EJ, Bittles AH (2006) A long-term population-based clinical and morbidity profile of Angelman syndrome in Western Australia: 1953–2003. *Disabil Rehabil* 28:299–305
- Tyler K (1994) Genetische Aspekte zur Ätiologie des Angelman Syndroms. Institut für Humangenetik. Freie Universität Berlin, Berlin, S 90
- Van Buggenhout G, Fryns JP (2009) Angelman syndrome (AS, MIM 105830). *Eur J Hum Genet* 17:1367–1373
- Vanagt WY, Pulles-Heintzberger CF, Vernooij K et al (2005) Asystole during outbursts of laughing in a child with Angelman syndrome. *Pediatr Cardiol* 26:866–868
- Weeber EJ, Jiang YH, Elgersma Y et al (2003) Derangements of hippocampal calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in a mouse model for Angelman mental retardation syndrome. *J Neurosci* 23:2634–2644
- Williams CA, Angelman H, Clayton-Smith J et al (1995) Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 56:237–238
- Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J et al (2006) Conference report: Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 140A:413–418
- Williams CA, Friars JL (1982) The Angelman („happy puppet“) syndrome. *Am J Med Genet* 11:453–460