

Maligne Hyperthermie

Hyperthermie maligne

Thierry Girard^a, Hans F. Ginz^b, Albert Urwyler^a

^a Departement Anästhesie, Universitätskliniken, Universitätsspital Basel

^b Abteilung Anästhesie, Operative Intensivstation, Kliniken des Landkreises, Lörrach, Deutschland

Quintessenz

● Die maligne Hyperthermie (MH) ist eine seltene, potentiell letale Anästhesiekomplikation, welche bei genetisch prädisponierten Personen durch inhalative Anästhetika oder Succinylcholin ausgelöst wird.

● Eine MH-Krise muss rasch erkannt und unspezifische (Kühlung, Sauerstoffzufuhr), sowie spezifische (Dantrolen) therapeutische Massnahmen unverzüglich initiiert werden. Dantrolen gehört zu den obligaten Notfallmedikamenten jeder Anästhesieabteilung, welche inhalative Anästhetika und/oder Succinylcholin verwendet.

● Als subklinische Myopathie verursacht die maligne Hyperthermie in Abwesenheit von Triggersubstanzen keine Symptome.

● Die Identifikation von Anlageträgern erfolgt durch den In-vitro-Kontrakturtest. Hierzu ist eine in Regionalanästhesie durchgeführte, offene Muskelbiopsie aus dem M. quadriceps notwendig.

● Die genetische Prädisposition wird autosomal dominant vererbt. In rund 50% kann die Ursache in Mutationen im Kalziumkanal des sarkoplasmatischen Retikulums der Skelettmuskelzelle (Ryanodinrezeptor) gefunden werden.

● Seit kurzem kann bei bestimmten Personen auch eine molekulargenetische Testung angeboten werden. Aufgrund der Heterogenetik kann die maligne Hyperthermie molekulargenetisch nachgewiesen, jedoch nicht ausgeschlossen werden. Im Falle einer negativen genetischen Analyse muss ein Kontrakturtest durchgeführt werden.

● Eine Abklärung auf maligne Hyperthermie ist bei Personen mit durchgemachter Episode, sowie bei Verwandten von maligne Hyperthermie empfindlichen Personen sinnvoll. Das von der Europäischen MH-Gruppe anerkannte Diagnostikzentrum der Schweiz befindet sich in Basel.

Quintessence

● *L'hyperthermie maligne (HM) est une complication de l'anesthésie rare, potentiellement mortelle, provoquée par les anesthésiques en inhalation ou la succinylcholine chez des personnes génétiquement prédisposées.*

● *Une crise d'HM doit être rapidement diagnostiquée et les traitements non spécifiques (refroidissement, oxygène) et spécifiques (Dantrolen) doivent être mis en route sans délai. Le Dantrolen fait partie des médicaments d'urgence obligatoires de tout service d'anesthésie utilisant des anesthésiques en inhalation et/ou la succinylcholine.*

● *Etant une myopathie subclinique, l'hyperthermie maligne ne provoque aucun symptôme en l'absence de substances déclenchantes.*

● *L'identification des porteurs de cette hérédité se fait par test de contracture in vitro. Il faut pour cela effectuer une biopsie musculaire du quadriceps à ciel ouvert et en anesthésie locale.*

● *Cette prédisposition génétique est autosomale dominante. Dans quelque 50% des cas, la cause se situe dans des mutations du canal du calcium du réticulum sarcoplasmique de la cellule musculaire squelettique (récepteur de la ryanodine).*

● *Un test de génétique moléculaire existe depuis quelque temps pour des personnes sélectionnées. Du fait de son hétérogénéité, l'hyperthermie maligne peut être confirmée, mais non exclue par la génétique moléculaire. Si l'analyse génétique est négative, il faut effectuer un test de contracture.*

● *Le diagnostic d'hyperthermie maligne est indiqué chez les personnes ayant fait un épisode, de même que chez les parents de personnes susceptibles à l'hyperthermie maligne. Le centre de diagnostic reconnu par le Groupe HM européen se trouve à Bâle.*

Traduction Dr G.-A. Berger




CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 1204 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 1205 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Geschichte der malignen Hyperthermie

Erste Fallberichte letaler intra- oder postoperativer Temperaturanstiege stammen aus dem frühen 20. Jahrhundert [1]. Es dauerte jedoch noch 60 Jahre, bis eine genetische Prädisposition mit dominantem Erbgang erkannt wurde [2]. Der rasche und hohe intraoperative Temperaturanstieg sowie der häufig letale Verlauf führten zur Bezeichnung «maligne Hyperthermie». Die maligne Hyperthermie (MH) gehört zu den ersten Erkrankungen aus der Gruppe der pharmakogenetischen Krankheitsbilder: Bei klinisch gesunden Personen kommt es aufgrund einer genetischen Prädisposition nach Applikation von auslösenden Pharmaka zu einem dramatischen, lebensbedrohlichen Ereignis.

Klinische Symptomatik und Therapie

Die maligne Hyperthermie wird durch spezifische Triggersubstanzen ausgelöst. Dazu gehören sämtliche inhalative Anästhetika (Äther, Chloroform, Halothan, Enfluran, Isofluran, Desfluran, Sevofluran), sowie das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin. Bei prädisponierten Personen kommt es zu einem dramatischen Anstieg im Metabolismus der Skelettmuskulatur. Dieser führt zu einer Zunahme von Herzfrequenz, Kohlendioxidproduktion, Laktat und Wärmeproduktion. Während Tachykardie und gesteigerte Kohlendioxidproduktion zu den Frühsymptomen einer malignen Hyperthermie gehören, kommt es erst im späteren Verlauf zu einer Temperaturerhöhung. Allgemein kann die klinische Symptomatik einer MH-Episode in Zeichen einer erhöhten Muskelaktivität (generalisiert erhöhter Muskeltonus, Masseterspasmus, erhöhte Kreatinkinase, Myoglobinurie und Hyperkaliämie) sowie Zeichen des erhöhten Metabolismus (Azidose, Anstieg der Körpertemperatur) eingeteilt werden (Tab. 1 ) . Selten sind

sämtliche Symptome vorhanden und kein einziges ist per se pathognomonisch für eine maligne Hyperthermie. Frühsymptome wie Tachykardie und Hyperkapnie sind unspezifisch und können zum Beispiel auch bei chirurgischem Stress, inadäquater Anästhesietiefe oder einer thyreotoxischer Krise auftreten. Die Diagnose einer MH-Episode ist demnach schwierig und trotzdem sind ein rasches Erkennen und ein unverzüglicher Therapiebeginn prognostisch entscheidend. Nach sofortigem Sistieren der Triggersubstanzen besteht die symptomatische Therapie aus externer Kühlung, Applikation von 100% Sauerstoff mit hohem Atemminutenvolumen, Therapie der Azidose, sowie Einlage eines Blasenkatheters und Aufrechterhaltung der Diurese. Von therapeutischer und diagnostischer Bedeutung sind Laboruntersuchungen – sowohl während der akuten Episode als auch im Verlauf: arterielle Blutgasanalyse, Kreatinkinase, Kalium, Myoglobin im Blut, Myoglobin im Urin. Als spezifische Therapie steht der Kalziumkanalblocker Dantrolen zur Verfügung, welcher ursprünglich zur Therapie spastischer neuromuskulärer Erkrankungen entwickelt wurde [3]. Ein initialer Bolus von 2,5 mg/kg Körpergewicht wird so oft wiederholt, bis die klinische Symptomatik und Azidose rückläufig sind. Eine theoretische Maximaldosis von 10 mg/kg Körpergewicht muss im Einzelfall bei Persistieren der Symptomatik überschritten werden. Anschliessend wird eine Dantrolenapplikation von 10 mg/kg/24 h für 24 Stunden empfohlen. Eine postoperative intensivmedizinische Betreuung der Patienten ist obligat. Die Therapie einer Episode einer malignen Hyperthermie ist personalintensiv: Eine Flasche Dantrolen enthält 20 mg Wirksubstanz und 3 g Mannitol. Bei einem 85 kg schweren Patienten beträgt die Initialdosis von 2,5 mg/kg 212,5 mg, dies entspricht 11 Flaschen Dantrolen, welche mit Aqua dest. aufgelöst werden müssen. Dank der Dantrolentherapie ist die Mortalität einer MH-Episode von 70 bis 80% auf heute unter 10% gesunken. Dantrolen gehört somit in ausreichender Menge zu den obligaten Notfallmedikamenten jeder Anästhesieabteilung, welche inhalative Anästhetika und/oder Succinylcholin verwendet.

Tabelle 1. Klinische Symptomatik einer malignen Hyperthermie-Episode.

Zeichen der erhöhten Muskelaktivität
*Generalisiert erhöhter Muskeltonus (Rigor)
*Masseterspasmus (Trismus)
Erhöhte Kreatinkinase (CK)
Myoglobinämie
Myoglobinurie
Zeichen des erhöhten Metabolismus
*Hyperkapnie
*Tachykardie
Azidose
Hyperthermie
*mögliche Frühsymptomatik.

Zusammenfassung der klinischen Symptomatik einer malignen Hyperthermie (MH) Krise. Die mit einem Stern bezeichneten Symptome gehören zu den möglichen Frühsymptomen. Die Klinik einer MH-Krise ist sehr variabel, selten sind alle Zeichen vorhanden und keines der aufgeführten Zeichen ist für eine maligne Hyperthermie beweisend.

Pathophysiologie

Ein Tiermodell ermöglichte einen genaueren Einblick in die Pathophysiologie der malignen Hyperthermie. Untersuchungen beim MH-positiven Schwein zeigten einen gegenüber Kontrolltieren erhöhten Kalziumanstieg in Skelettmuskulaturzellen, wenn diese Halothan oder Koffein exponiert wurden [4]. Der Ryanodinrezeptor stellt den Kalziumkanal des sarkoplasmatischen Retikulums dar, welches seinerseits als Kalziumspeicher dient. In engem Kontakt zum Ryanodinrezeptor steht der Dihydropyridinrezeptor, welcher

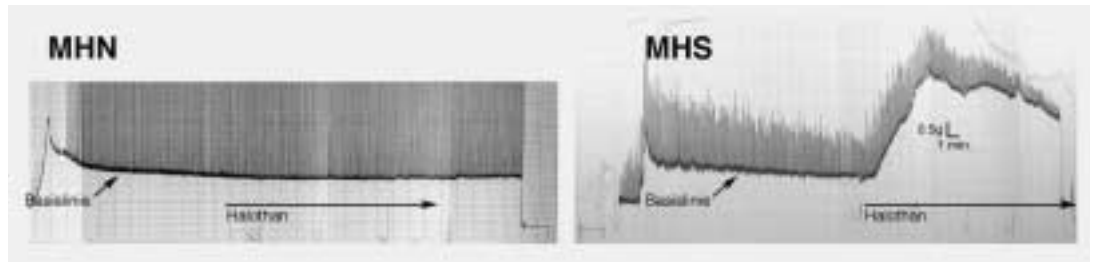


Abbildung 1.

Die Abbildung zeigt ein negatives (MHN) und ein positives (MHS) Resultat des In-vitro-Kontrakturtest (IVCT). Aus einer offenen Muskelbiopsie werden Muskelbündel getrennt, welche in einem Testbad aufgespannt und elektrostimuliert werden. Die «spikes» der Elektrostimulation sind in beiden Kurven erkennbar. Sobald sich eine stabile Basislinie etabliert hat, wird der Muskel ansteigenden Konzentrationen von Halothan (0,5%, 1%, 2% und 3%) ausgesetzt. Beim normalen Muskel (MHN) bleibt die Basislinie stabil, während es beim MH-positiven Muskel (MHS) zur Kontraktur und damit zum Anheben der Basislinie kommt. Eine Kontraktur von 0,2 g oder mehr bei mindestens 2% Halothan gilt als pathologisch.

ein Sensor ist für die elektrischen Signale der motorischen Endplatte und diese an den Ryanodinrezeptor weiterleitet. Veränderungen in diesen zwei Rezeptoren, wie auch in zahlreichen andern Proteinen der myoplasmatischen Kalziumregulation könnten Ursprung der Kalziumregulationsstörung in der Skelettmuskelzelle und somit der malignen Hyperthermie sein [5]. Tatsächlich haben molekulargenetische Untersuchungen Veränderungen am Ryanodinrezeptor als Ursache der malignen Hyperthermie identifiziert.

Diagnostik

Als subklinische Myopathie ist die maligne Hyperthermie im Alltag und in der klinischen Untersuchung bei Anlageträgern nicht erkennbar. Ohne Kontakt zu Triggersubstanzen kann die Veranlagung zur malignen Hyperthermie nur mit spezifischen Untersuchungsmethoden diagnostiziert werden. Das Ziel einer präsymptomatischen Diagnostik ist es, eine Empfindlichkeit für eine maligne Hyperthermie zu bestätigen oder auszuschliessen, bevor es zum Kontakt mit Triggersubstanzen kommt [6]. Die präsymptomatische Diagnostik ist relevant, weil alternative, sichere Anästhesieverfahren zur Verfügung stehen. So sind sowohl die total intravenöse Anästhesie (TIVA) als auch Regionalanästhesieverfahren für MH-empfindliche Personen unbedenklich [7]. Der In-vitro-Kontrakturtest (IVCT) wurde als spezifischer Test entwickelt und durch das Protokoll der *European Malignant Hyperthermia Group* (EMHG) standardisiert [8]. Für den IVCT ist eine offene, invasive Muskelbiopsie notwendig, welche aus dem M. quadriceps entnommen wird. In Regional- oder triggerfreier Allgemeinanästhesie wird ca. 4 g Muskulatur entnommen und unverzüglich im Labor in feine Muskelstreifen getrennt. Diese werden in einem Testbad eingespannt, elektrostimuliert und jeweils zwei Muskelbündel werden ansteigenden Konzentrationen von Halothan respektive Koffein ausgesetzt. Der vitale Muskel kontrahiert

sich bei Applikation der Testsubstanzen. Eine Kontraktur von 0,2 g oder mehr bei ≤ 2 mM Koffein respektive $\leq 2\%$ Halothan ist als pathologische Kontraktur definiert worden (Abb. 1). Eine pathologische Kontraktur in mindestens einem Koffein- und einem Halothantest führt zur Diagnose MH-empfindlich («MH susceptible» = MHS). Das Ausbleiben einer pathologischen Kontraktur in allen vier Tests führt zur Diagnose MH-negativ (MHN). Kommt es nur unter Halo-

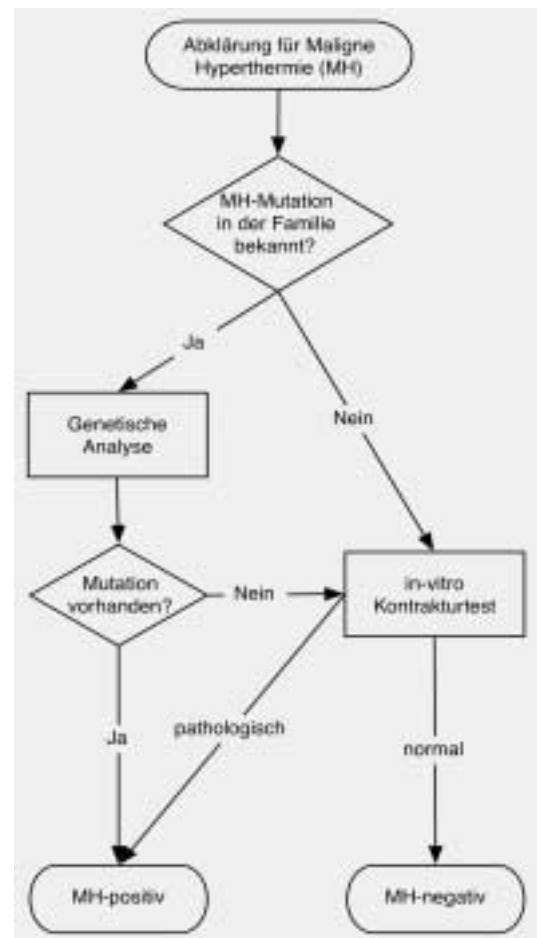


Abbildung 2. Diagnostik der malignen Hyperthermie.

than oder Koffein, jedoch nicht bei beiden Testsubstanzen, zu einer pathologischen Kontraktur, so wird die Diagnose «MH equivocal» (MHE) gestellt. Diese Gruppe beinhaltet Personen, welche klinisch als MH-empfindlich und durch Trigger-substanzen gefährdet sind, wissenschaftlich jedoch als Personen mit unklarer Diagnose betrachtet werden.

Ein diagnostischer Test auf maligne Hyperthermie muss aufgrund der potentiellen Letalität eine hohe Sensitivität ausweisen, um das Risiko falsch negativer Resultate möglichst gering zu halten [9]. Sensitivität und Spezifität des IVCT wurden in den 90er Jahren durch die EMHG untersucht. Für Personen, welche eine MH-Episode überlebten, und eine Kontrollgruppe wurde eine sehr hohe Sensitivität von 99–100% bei einer akzeptablen Spezifität von 94% errechnet [10].

Genetik

In den frühen 90er Jahren konnte das Gen des Ryanodinrezeptors (RYR1) als primärer Lokus der MH-Empfindlichkeit identifiziert werden [11, 12]. Das RYR1-Gen befindet sich auf dem Chromosom 19 (Position 19q13.1) und kodiert für eines der grössten Proteine im menschlichen Körper. Die genomische DNA-Sequenz dieses Genes besteht aus 160 000 Basenpaaren und seine 106 Exon kodieren für ein Protein aus 5038 Aminosäuren [13, 14]. Vier solche Proteine bilden den Ryanodinrezeptor. Alle MH-positiven Schweine sind homozygot für den Austausch eines Cytosin gegen ein Thymin an der Position 1843, welches zum Ersatz der Aminosäure Arginin durch Zystein an der Position 615 führt [15]. Eine analoge Mutation (C->T 1840, Arginin->Zystein 614) wurde bei MH-positiven Menschen entdeckt. Im Gegensatz zum Schwein, zeigt die maligne Hyperthermie beim Menschen einen dominanten Erbgang. Etwa die Hälfte aller MH-Familien zeigen eine positive Linkage zum Gen des RYR1. Eine Vielzahl von Mutationen wurde bisher auf diesem Gen identifiziert. Diese gruppieren sich in drei Regionen: von Aminosäure 25 bis 614, von Aminosäure 1787 bis 2458 und am C-terminalen Ende, welches für den transmembranen Anteil des Rezeptors kodiert.

Zusätzlich zum Chromosom 19q13.1 wurde auch ein Linkage zu den Chromosomen 1q32, 7q11.23–q21.1, 3q13.1, 5q und 17q11.2 etabliert. Mit Ausnahme des Chromosoms 1q32 konnte bei all diesen Lokalisationen bisher kein konkretes Gen identifiziert werden. An der Position 1q32 befindet sich das Gen, welches für die α 1- und die α 2/ δ -Untereinheit des Dihydropyridinrezeptors (DHPR) kodiert. In der α 1-Untereinheit des DHPR wurde auch in einer MH-Familie aus Frankreich eine MH-assoziierte Mutation entdeckt [16].

Genetische Diagnostik

Im Vergleich zur normalen Gensequenz veränderte einzelne Basenpaare («single nucleotide polymorphism», SNP oder «snip») können entweder funktionell bedeutungslose Zufallsbefunde sein oder relevante Veränderungen in der Aminosäuresequenz bewirken, welche ihrerseits krankheitsauslösend sein können. Die Charakterisierung einer solchen genetischen Variation als krankheitsauslösend oder kausativ für die maligne Hyperthermie ist somit relevant. Die Kausalität verschiedener Mutationen wurde in diversen Experimenten nachgewiesen [17–19]. Die EMHG hat 2001 Richtlinien zur molekulargenetischen Diagnose einer MH-Empfindlichkeit publiziert [20]. Vierzehn kausative Mutationen sind gemäss diesen Richtlinien zur molekulargenetischen Diagnostik zugelassen. Wenn in der Familie der zu untersuchenden Person bereits eine MH-assoziierte Mutation bekannt ist, kann eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt werden. Aus einer Blutprobe oder einem Wangenabstrich wird genomische DNA isoliert und auf die «Familienmutation» hin untersucht. Das Vorhandensein dieser Mutation beweist eine MH-Empfindlichkeit. Da bei ca. 50% der MH-Familien die genetische Ursache weiterhin unbekannt ist, kann auf Grund einer negativen genetischen Diagnostik die maligne Hyperthermie nicht ausgeschlossen werden. Kann die in der Familie vorhandene Mutation nicht nachgewiesen werden, so muss sich die untersuchte Person einer Muskelbiopsie mit anschließendem IVCT unterziehen. Aufgrund der Heterogenetik erlaubt es nur der Kontrakturtest, mit Sicherheit eine negative MH-Diagnose zu stellen.

Häufigkeit der Malignen Hyperthermie

Die Häufigkeit einer Prädisposition für maligne Hyperthermie ist kaum zu bestimmen. Da MH-positiv Personen in Abwesenheit von Trigger-substanzen asymptomatisch sind, kann die Häufigkeit lediglich aufgrund klinischer Episoden und aufgrund der Resultate spezifischer Tests (IVCT, Molekulargenetik) geschätzt werden. Erschwerend wird die Schätzung zusätzlich durch die Tatsache, dass die klinische Penetranz bei Kontakt mit Triggersubstanzen nicht bei 100% liegt. So existieren Fallberichte von fulminanten MH-Krisen bei Personen, welche zuvor schon mehrere problemlose Anästhesien mit Trigger-substanzen erhalten hatten [21]. Eine problemlose Allgemeinanästhesie in der Anamnese schliesst also eine Empfindlichkeit für maligne Hyperthermie keineswegs aus. Ausserdem ist die klinische Symptomatik einer MH-Episode nicht immer eindeutig. Das intraoperative Monitoring hat sich verändert: Heute gehört die Messung von EKG, arterieller Sauerstoffsättigung

und Kapnographie zum Standardmonitoring. Anhand dieses Monitorings kann der Hypermetabolismus mit vermehrtem Sauerstoffverbrauch, CO₂-Produktion und Temperaturanstieg rascher erkannt werden. Zusammen mit einer höheren Sensibilisierung der Anästhesisten auf maligne Hyperthermie, verbesserter therapeutischer Optionen (Dantrolen) hat das sensitivere intraoperative Monitoring dazu geführt, dass in der westlichen Welt die Inzidenz fulminanter MH-Episoden abgenommen hat.

Eine dänische Analyse ergab eine Inzidenz fulminanter MH-Episoden von 1:62000 Allgemeinanästhesien mit Triggersubstanzen. Der Verdacht auf maligne Hyperthermie wurde bei 1:4200 Allgemeinanästhesien mit Triggersubstanzen geäussert [22]. In Frankreich wurden bei einer genetischen Analyse von 106 MH-Familien bei 6 Familien zwei verschiedene MH-Mutationen gefunden. Hieraus wurde eine Inzidenz von MH-Mutationen von 1:2000 bis 1:3000 errechnet [23].

Klinische Myopathien und maligne Hyperthermie

Patienten mit klinischen Myopathien wie zum Beispiel einer Muskeldystrophie vom Typ Duchenne oder Becker, einer Myotonia congenita oder «central core disease» (CCD) können beim Kontakt mit Triggersubstanzen eine MH-ähnliche Symptomatik entwickeln. Von diesen Myopathien besteht jedoch nur bei der CCD ein genetischer Zusammenhang mit der malignen Hyperthermie. Bei beiden Krankheitsbildern wurde kausative Mutationen im RYR1 Gen identifiziert. Grundsätzlich sollte jedoch die Verwendung inhalativer Anästhetika und insbesondere des depolarisierenden Myorelaxans Succinylcholin bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen vermieden werden.

Malignes neuroleptisches Syndrom

Zwischen der malignen Hyperthermie und dem malignen neuroleptischen Syndrom bestehen gewisse symptomatische Ähnlichkeiten. Bei beiden Krankheitsbildern kommt es zu Tachykardie, Tachypnoe, Muskelrigidität (bis zur Rhabdomyolyse) und Hyperthermie. Dantrolen kann im akuten Stadium in beiden Situationen lebensrettend sein. Die Pathophysiologie und die Ätiologie sind jedoch völlig verschieden. Die Grundlage des malignen neuroleptischen Syndroms ist ein zentraler Mangel an Dopamin – ausgelöst durch antidopaminerge psychoaktive Pharmaka (Neuroleptika). Auch ein abruptes Absetzen von dopaminergem Anti-Parkinsonmedikation kann einen vergleichbaren Effekt haben. Werden die auslösenden Medikamente sistiert, so ist das maligne neuroleptische Syndrom über eine Zeitdauer von 7–10 Tagen vollständig regre-

dient. Trotz der ähnlichen Symptomatik besteht zwischen dem malignen neuroleptischen Syndrom und der malignen Hyperthermie kein Zusammenhang.

Wer soll sich auf Maligne Hyperthermie testen lassen?

Aufgrund der aufwendigen und invasiven Diagnostik kann heute kein allgemeines präoperatives Screening auf eine MH-Empfindlichkeit angeboten werden. Die präsymptomatische Diagnostik beschränkt sich auf Risikopersonen. Hier unterscheiden wir zwischen Indexpatienten, also Personen, welche selber ein MH-verdächtiges Ereignis hatten, und Personen aus einer Familie mit bekannter maligner Hyperthermie.

Indexpatienten

Treten bei einem Patienten perioperativ Zeichen einer möglichen MH-Episode auf, so stellt sich die Frage, ob diese Person bezüglich maligner Hyperthermie abgeklärt werden soll. Aufgrund von Anästhesieprotokoll, perioperativ erhobener Laborwerte sowie der Familienanamnese wird die Indikation zur Abklärung gestellt. Bestätigung oder Ausschluss einer MH-Empfindlichkeit mag für die betroffene Person vordergründig von untergeordneter Wichtigkeit sein, kann doch bei dieser Person zukünftig auf Triggersubstanzen verzichtet werden. Für die gesamte Verwandtschaft jedoch ist der Ausschluss oder die Bestätigung einer malignen Hyperthermie von grosser Bedeutung, da ein Grossteil unter ihnen durch den dominanten Erbgang potentiell betroffen und somit auch verunsichert ist.

Familienangehörige aus MH-Familien

Wenngleich die Diagnose einer MH-Empfindlichkeit im Alltag für die betroffene Person keinen Einfluss hat, so ist sie doch in Notfallsituationen oder auch bei elektiven Operationen von grosser Bedeutung. Deshalb sollen erstgradig Verwandte von MH-empfindlichen Personen auf maligne Hyperthermie untersucht werden. Kann eine maligne Hyperthermie ausgeschlossen werden, so erübrigt sich die Diagnostik in den nachfolgenden Generationen. Ist es nicht möglich, erstgradig verwandte Personen zu untersuchen, so müssen in Ausnahmefällen auch entferntere verwandte Personen getestet werden.

MH-Diagnostik in der Schweiz

Das einzige von der *European Malignant Hyperthermia Group* anerkannte MH-Diagnostikzentrum der Schweiz befindet sich seit 1986 im Departement Forschung der Universität Basel und ist dem Departement Anästhesie des Universitätsspitals Basel angegliedert. Der Vorteil eines einzigen nationalen Diagnostikzentrums liegt

darin, dass sämtliche MH-empfindlich getesteten Personen der Schweiz sowie deren Familieninformationen und Mutationsdaten an einem Ort bekannt sind [24]. Das Schweizerische MH-Diagnostikzentrum bietet somit eine individualisierte Diagnostik von der Beratung über molekulargenetische Untersuchungen bis zum Kontrakturtest an. Ist in einer Familie eine MH-Mutation bekannt, so wird in jedem Fall eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt, bevor – im Falle einer negativen Mutationsanalyse – eine offene Muskelbiopsie mit Kontrakturtest folgt. Seit der Publikation der EMHG-Guidelines bezüglich molekulargenetischer Diagnostik in der maligne Hyperthermie konnten wir in Basel bei 30 Personen einen positiven Mutationsnachweis erbringen und somit bei ihnen auf eine Muskelbiopsie verzichten [25]. Der persönliche Vorteil für die getesteten Personen ist offensichtlich, aber auch der Kostenvorteil ist relevant, vor allem wenn neben den Kosten für den Kontrakturtest und den operativen Eingriff auch die anschliessende Arbeitsunfähigkeit einberechnet

wird. Allerdings entstehen durch negative genetische Analyse, welche durch den IVCT ergänzt werden Zusatzkosten. Sind jedoch die Kandidaten für primär genetische Untersuchungen sorgfältig selektioniert, so resultiert aufgrund des dominanten Vererbungsmusters eine positive Mutationsanalyse in nahezu 50% [25].

Was ist bei Verdacht auf eine MH-Episode zu tun?

Bestehen bei Verdacht auf eine akute intraoperative MH-Episode Unsicherheiten bezüglich Therapie und weiteres Procedere, so kann die *MH-Notfallnummer* rund um die Uhr kontaktiert werden: +41 (0)61 265 44 00.

Bei Fragen bezüglich Diagnostik oder Administration kann das Schweizerische Maligne-Hyperthermie-Diagnostikzentrum kontaktiert werden: +41 (0)61 265 77 77, E-Mail: info@mh-info.net. Zusätzlich sind Informationen über das Internet erhältlich: <http://www.mhinfo.net>.

Literatur

- Moschowitz A. Postoperative heat stroke. *Surg Gynecol Obstet* 1916;23:441-51.
- Denborough M. Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 1960;2:45.
- Harrison GG. Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. *Br J Anaesth* 1975;47:62-5.
- Iaizzo PA, Klein W, Lehmann-Horn F. Fura-2 detected myoplasmic calcium and its correlation with contracture force in skeletal muscle from normal and malignant hyperthermia susceptible pigs. *Pflugers Arch* 1988;411:648-53.
- Pessah I, Allen P. Calcium Regulation. In: Wappler F, editor. *Malignant Hyperthermia*. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2000. p. 98-106.
- MacLennan DH, Phillips MS. Malignant hyperthermia. *Science* 1992;256:789-94.
- Gronert G, Antonigni J, Pessah I. Malignant Hyperthermia. In: Miller R, editor. *Anesthesia*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 1033-52.
- European Malignant Hyperpyrexia Group. A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. *Br J Anaesth* 1984;56:1267-9.
- Allen GC, Brubaker CL. Human malignant hyperthermia associated with desflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 86:1328-31.
- Ording H, Brancadoro V, Cozzolino S, Ellis FR, Glauber V, Gonano EF, et al. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. The European Malignant Hyperthermia Group. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:955-66.
- McCarthy TV, Healy JM, Heffron JJ, Lehane M, Deufel T, Lehmann-Horn F, et al. Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. *Nature* 1990;343:562-4.
- MacLennan DH, Duff C, Zorzato F, Fujii J, Phillips M, Korneluk RG, et al. Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature* 1990;343:559-61.
- Zorzato F, Fujii J, Otsu K, Phillips M, Green NM, Lai FA, et al. Molecular cloning of cDNA encoding human and rabbit forms of the Ca²⁺ release channel (ryanodine receptor) of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1990; 265:2244-56.
- Phillips MS, Fujii J, Khanna VK, DeLeon S, Yokobata K, de Jong PJ, et al. The structural organization of the human skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. *Genomics* 1996;34:24-41.
- Fujii J, Otsu K, Zorzato F, de Leon S, Khanna VK, Weiler JE, et al. Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. *Science* 1991;253:448-51.
- Monnier N, Procaccio V, Stieglitz P, Lunardi J. Malignant hyperthermia susceptibility is associated with a mutation of the alpha 1-subunit of the human dihydropyridine-sensitive L-type voltage-dependent calcium-channel receptor in skeletal muscle. *Am J Hum Genet* 1997;60:1316-25.
- Tong J, Oyamada H, Demarex N, Grinstein S, McCarthy TV, MacLennan DH. Caffeine and halothane sensitivity of intracellular Ca²⁺ release is altered by 15 calcium release channel (ryanodine receptor) mutations associated with malignant hyperthermia and/or central core disease. *J Biol Chem* 1997;272:26332-9.
- Censier K, Urwyler A, Zorzato F, Treves S. Intracellular calcium homeostasis in human primary muscle cells from malignant hyperthermia-susceptible and normal individuals. Effect Of overexpression of recombinant wild-type and Arg163Cys mutated ryanodine receptors. *J Clin Invest* 1998;101:1233-42.
- Yang T, Ta TA, Pessah IN, Allen PD. Functional defects in six ryanodine receptor isoform-1 (RyR1) mutations associated with malignant hyperthermia and their impact on skeletal excitation-contraction coupling. *J Biol Chem* 2003; 278:25722-30.
- Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 2001;86:283-7.
- Bendixen D, Skovgaard LT, Ording H. Analysis of anaesthesia in patients suspected to be susceptible to malignant hyperthermia before diagnostic in vitro contracture test. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:480-4.
- Ording H. *Anesth Analg* 1985.
- Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, Kozak-Ribbens G, Nivoche Y, Adnet P, et al. Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 2002;97: 1067-74.
- Girard T, Urwyler A, Censier K, Mueller C, Zorzato F, Treves S. Genotype-Phenotype Comparison of the Swiss Malignant Hyperthermia population. *Hum Mutat* 2001;18:357-8.
- Girard T, Treves S, Voronkov E, Siegemund M, Urwyler A. Molecular Genetic Testing for Malignant Hyperthermia Susceptibility. *Anesthesiology* 2004;100:1076-80.