

Deutschlandweite „Rund um die Uhr“-Hotline für Maligne Hyperthermie Neue Telefonnummer: 08221 9600

W. Klingler^{1,2,3} · F. Lehmann-Horn³ · U. Schulte-Sasse⁴

- 1 Neuroanästhesie der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm am BKH Günzburg
- 2 Universitätsklinik für Anästhesiologie, Universität Ulm
- 3 Division für Neurophysiologie der Universität Ulm
- 4 Klinik für Anästhesie und Operative Intensivmedizin, SLK-Kliniken Heilbronn GmbH

Für die Anästhesie stellt die Maligne Hyperthermie (MH) auch heute noch, knapp 50 Jahre nach Erstbeschreibung, ein bedrohliches Krankheitsbild dar. Die Gefährlichkeit zeigt sich an der Tatsache, dass in sämtlichen anästhesiologischen Einrichtungen das Antidot Dantrolen vorgehalten wird. Durch Prävention, Identifikation der Anlageträger, Aufklärung der Betroffenen und Schulung von Fachpersonal konnte die Häufigkeit klinischer Krisen sowie die Letalität in den letzten Jahren deutlich gesenkt werden. Diese Maßnahmen liefern damit einen wesentlichen Beitrag für die Patientensicherheit im Bereich der Anästhesiologie.

Die deutschlandweite 24 Stunden besetzte Hotline für Maligne Hyperthermie (bisher Prof. Dr. U. Schulte-Sasse Heilbronn, Tel.: 07131-482050) dient seit Jahren sowohl Laien als auch medizinischem Fachpersonal als Anlaufstelle für sämtliche Fragestellungen im Zusammenhang mit der Malignen Hyperthermie. Zudem werden Fragen zu den Themenkomplexen Rhabdomyolyse, neuromuskuläre Erkrankungen, isolierte CK-Wert-Erhöhungen und dem anästhesiologischen Vorgehen bei Verdacht auf Maligne Hyperthermie beantwortet. Fragen gibt es häufig auch zum Malignen Neuroleptischen Syndrom und zum Multiorganversagen.

Ab 1. Januar 2011 ist die deutschlandweite MH-Hotline unter der Telefonnummer 08221-9600 über ein ständig besetztes Mobil-Telefon der Neuroanäs-

Communications

thesie der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm am BKH Günzburg erreichbar. Es wechseln sich dort bei der Beantwortung von Fragen acht speziell geschulte Oberärzte sowie Chefarzt Dr. Dirk Repkewitz ab. Die MH-Hotline ist ebenso wie das MH-Labor Teil des Neuromuskulären Zentrums des Universitätsklinikums Ulm (NMZU; Sprecher: Prof. Dr. Dr. F. Lehmann-Horn). Die neue Telefonnummer löst die bisherige MH-Hotline (Professor Schulte-Sasse, Heilbronn) ab.

Das MH-Zentrum Ulm-Günzburg unterhält nicht nur die MH-Hotline, sondern führt auch ein Register für Zwischenfälle und dokumentiert Anfragen und Beratungen. Dort werden auch die Daten zu Genetik, Histopathologie und klinischen Besonderheiten gesammelt.

An der Universität Ulm besteht seit über 15 Jahren ein überregionales Labor für Maligne Hyperthermie. Es ist europaweit eines der wenigen Labors, in welchen der diagnostische Kontrakturtest (IVCT), histopathologische (Prof. Dr. Möller, Universität Ulm) und genetische Untersuchungen (alle 106 Exone) für die dominant vererbte Anlage zur malignen Hyperthermie und zu ähnlichen Erkrankungsdispositionen durchgeführt werden.

Die Häufigkeit der genetischen Disposition zur MH wird bei Kauasiern mit bis zu 1:3.000 der Bevölkerung geschätzt. Die klinische Inzidenz wird mit 1:50.000 bzw. 1:100.000 Allgemeinanästhesien angegeben. Allerdings basieren diese Schätzungen auf klinischen Daten einer

Zeit, als die klassischen Triggermedikamente Halothan und Succinylcholin häufig in hohen Dosierungen und in Kombination im Einsatz waren, so dass heutzutage von einer niedrigeren Frequenz klinischer Krisen auszugehen ist. Mit Ausnahme von Lachgas und Xenon lösen potentiell alle volatilen Anästhetika eine MH-Krise aus. Auch extreme körperliche Belastungen, heiße Umgebungstemperaturen und Infektionen können eine sogenannte „awake episode“ triggern.

Die klinischen Symptome einer Malignen Hyperthermie-Krise (Hypermetabolismus, Tachycardie, Muskelrigidität, CO₂-Anstieg, im Verlauf Temperaturerhöhung) beruhen auf einer exzessiv gesteigerten Ca²⁺-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR). Ursächlich findet man in ca. 50 % der Familien eine Mutation im Ca²⁺-Freisetzungskanal, dem sogenannten Ryanodin-Rezeptor Typ1 (RyR1).

Die Diagnose der MH wird nach wie vor mittels des invasiven In-vitro-Kontrakturtests (IVCT) gestellt. Es handelt sich um ein funktionelles, standardisiertes Testverfahren, das das Ausmaß einer Muskelkontraktur als indirekten Marker für die myoplasmatische Ca²⁺-Konzentration verwendet. Zur Durchführung des Tests ist eine Muskelbiopsie notwendig. Die bei dem Test seit über 30 Jahren verwendeten Triggersubstanzen sind Koffein und Halothan. Es werden zusätzlich feingewebliche Untersuchungen durchgeführt und neuromuskuläre Krankheiten (z.B. Central Core Disease, Multimini Core Disease, King-Denborough-Syndrom) untersucht, bei welchen die Anlage zur Malignen Hyperthermie häufig einen Nebenbefund darstellt. Unter wissenschaftlichen Aspekten erfolgt in Ulm zusätzlich die Suche nach neuen Mutationen in den Genen für den muskulären Ryanodin-Rezeptor Typ 1 (RyR1) und den muskulären L-Typ-Kalziumkanal (Cav1.1).

Die Anzahl der bekannten RyR1-Mutationen, die mit der Anlage zur MH assoziiert werden, hat in den letzten Jahren auf mehr als 100 zugenommen. Daneben sind noch zahlreiche Polymorphismen

bekannt. Allerdings kann die molekular-genetische Untersuchung aktuell nur bei 30 Mutationen die bisher erforderliche Muskelbiopsie ersparen. Denn bisher konnte nur für diese Mutationen ein kausaler Zusammenhang belegt werden. Eine Besonderheit stellen einige Mutationen im C-terminalen Bereich von RyR1 dar, die im Gegensatz zu den meisten anderen Mutationen nicht mit einer erhöhten, sondern mit einer verringerten Kalzium-Freisetzung einhergehen. Der Phänotyp zeigt häufig eine Muskelhypotonie, negative Ergebnisse im IVCT und histologische Merkmale einer Central Core or Multiminicore Disease. Auch für viele andere neuromuskuläre Krankheitsbilder ist ein Zusammenhang zu MH-Krisen, MH-ähnlichen Ereignissen bzw. myotonen Krisen belegt.

Weitere Informationen finden sich auf den Internet-Seiten

- Europäische Maligne-Hyperthermie-Gruppe (www.emhg.org),
- Malignant Hyperthermia Association of the United States (www.mhaus.org),
- British Malignant Hyperthermia Association (www.bmha.co.uk) und
- Schweizer Maligne-Hyperthermie-Vereinigung (<http://www.smhv.ch/>).

Eine Broschüre mit Informationen rund um die Maligne Hyperthermie wurde kürzlich von einem Team von Leitern deutscher MH-Labors aktualisiert und von Prof. Dr. H. Rüffert (Leipzig) zusammengefasst und findet sich unter http://kai.uniklinikum-leipzig.de/download/MH/Patienteninfo_MH.pdf.

Weitere Informationen finden sich auch unter www.dantrolen.de

Notfall-Hotline
MALIGNE HYPERTHERMIE
08221 9600

Danksagung

Prof. Dr. Dr. h.c. Frank Lehmann-Horn ist Seniorforschungsprofessor der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung.

Die Hotline wird gefördert von der Firma Sepharm, München (www.dantrolen.de).

Literatur (Auswahl)

1. Adam H, Gottschaldt U, Pausch NC, Rüffert H, Sipli KM. Fulminante Maligne Hyperthermie - Untypischer Verlauf während der 9. Allgemeinanästhesie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2007;42:692-9.
2. Brandt A, Schleithoff L, Jurkat-Rott K, Klingler W, Baur C, and Lehmann-Horn F. Screening of the ryanodine receptor gene in 105 malignant hyperthermia families: novel mutations and concordance with the in-vitro contracture test. *Human Molecular Genetics* 1999;8(11):2055-2062.
3. Carpenter D, Robinson RL, Quinnell RJ, Ringrose C, Hogg M, Casson F, Booms P, Iles DE, Halsall PJ, Steele DS, Shaw MA, Hopkins PM. Genetic variation in RYR1 and malignant hyperthermia phenotypes. *Br J Anaesth* 2009;103:538-48.
4. Denborough MA, Forster JF, Lovell RR, Maplestone PA, Villiers JD: Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth* 1962; 34:395-6.
5. Girard T, Treves S, Voronkov E, Siegemund M, Urwyler A. Molecular genetic testing for malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 2004; 100:1076-80.
6. Green-Larach M, Russel-Localio A, Allen G, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, Kaplan RF, Muldoon SM, Nelson TE, Ording H, Rosenberg, Waud BE, Wedel DJ: A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994;80: 771-779.
7. Hopkins PM. Malignant hyperthermia - advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 2000;85:118-128.
8. Jurkat-Rott K, McCarthy TV, Lehmann-Horn F: Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 2001;23:4-17.
9. Klingler W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2005;15(3):195-206.
10. Klingler W, Rueffert H, Lehmann-Horn F, Girard T, Hopkins PM. Core myopathies and risk of malignant hyperthermia. *Anesth Analg.* 2009;109:1167-73.
11. Levano S, Vukcevic M, Singer M, Matter A, Treves S, Urwyler A, Girard T. Increasing the number of diagnostic mutations in malignant hyperthermia. *Hum Mutat.* 2009;30:590-8.
12. MacLennan DH and Phillips MS: Malignant hyperthermia. *Science* 1992; 256:789-794.

Communications

13. McCarthy, TV, Healy J, Lehane M, Heffron JJA, Deufel T, Lehmann-Horn F, Farrall M, Johnson K: Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q11.2-13.2. *Nature* 1990;343:562-563.
14. Melzer W, Dietze B. Malignant hyperthermia and excitation-contraction coupling. *Acta Physiol Scand* 2001; 171:367-378.
15. Monnier N, Romero NB, Leral J, Landrieu P, Nivoche Y, Fardeau M, Lunardi J: Familial and sporadic forms of central core disease are associated with mutations in the C-terminal domain of the skeletal muscle ryanodine receptor. *Hum Mol Genet* 2001;10:2581-92.
16. Ording H, Glahn K, Gardi T, Fagerlund TH, Bendixen D: 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. *Acta Anaesth Scand* 1997;41:955-963.
Appendix: The European Group protocol for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Acta Anaesth Scand* 1997;41:964-966.
17. Robinson RL, Anetseder M, Brancadoro V, van Broekhoven C, Carsana A, Censier K, Fortunato G, Girard T, Heytens L, Hopkins P, Jurkat-Rott K, Klingler W, Kozak-Ribbens G, Krivosic-Horber R, Monnier N, Nivoche Y, Olthoff D, Rueffert H, Sorrentino V, Tegazzin V, Mueller C. Recent advances in the diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility: How confident can we be of genetic testing? *Eur J Hum Genetics* 2003;11:342-8.
18. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 24:2-21.
19. Rueffert H, Olthoff D, Deutrich C, Meinecke CD, and Froster U: Mutation screening in the ryanodine receptor 1 gene (RyR1) in patients susceptible to malignant hyperthermia who show definite IVCT results: identification of three novel mutations. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:692-698.
20. Schuster F, Müller-Reible CR. Maligne Hyperthermie - Diagnostik, Therapie und Narkoseführung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009;44:758-63.
21. Treves S, Jungbluth H, Muntoni F, Zorzato F. Congenital muscle disorders with cores: the ryanodine receptor calcium channel paradigm. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8(3):319-26.
22. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S: Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to Malignant Hyperthermia. *Br J Anaesth* 2001;86: 283-287
23. Wappler F: Malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18(10):632-652.

Priv.-Doz. Dr. med. Werner Klingler,
Ulm-Günzburg
E-Mail: werner.klingler@uni-ulm.de

Liste der deutschsprachigen MH-Zentren

- Bochum** **Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik**
Dr. Cornelia Köhler, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Bochum
 St. Josef-Hospital, Alexandrinenstraße 5, 44791 Bochum, Deutschland
 Tel.: ++49 (0)234 5092631, Fax: ++49 (0)234 5092627, E-Mail: c.koehler@klinikum-bochum.de
- Köln** **Beratung**
Prof. Dr. Frank Wappler, Universitätsklinikum Witten-Herdecke Köln
 Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Krankenhaus Köln-Merheim
 Osterheimer Straße 200, 51109 Köln, Deutschland
 Tel.: ++49 (0)221 8907-3863, Fax ++49 (0)221 8907-3868, E-Mail: wapplerf@kliniken-koeln.de
- Leipzig** **Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik**
Prof. Dr. Henrik Rüffert, Universitätsklinikum Leipzig
 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
 Liebigstraße 20, 04103 Leipzig, Deutschland
 Tel.: ++49 (0)341 9717700, Fax: ++49 (0)341 9717709, E-Mail: mh@uniklinik-leipzig.de
 www.kai.uniklinikum-leipzig.de
- Mainz** **Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik**
Dr. Dr. Irene Tzanova, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsmedizin Mainz
 Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Deutschland
 Tel.: ++49 (0)61 31176568, Fax: ++49 (0)61 31176649
 E-Mail: maligne-hyperthermie@anaesthesie.klinik.uni-mainz.de
- Ulm-Günzburg** **Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik**
Prof. Dr. Dr. Frank Lehmann-Horn, Hertie-Senior-Forschungsprofessor Neurowissenschaften
Priv.-Doz. Dr. Werner Klingler, Universität Ulm-Günzburg
 Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, Deutschland
 Tel.: ++49 (0)731 5023250, Fax: ++49 (0)731 5023260
 E-Mail: frank.lehmann-horn@uni-ulm.de, E-Mail: werner.klingler@uni-ulm.de
 www.uni-ulm.de/med/medneurophysiology.html
- Würzburg** **Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik**
Priv.-Doz. Dr. Frank Schuster, MH-Ambulanz
 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Zentrum Operative Medizin
 Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg, Deutschland
 Tel.: ++49 (0)931 20130735, Fax: ++49 (0)931 20130039, E-Mail: AN_MH@klinik.uni-wuerzburg.de
 www.anaesthesie.uk-wuerzburg.de/maligne-hyperthermie-ambulanz.html
- Basel** **Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik**
Priv.-Doz. Dr. Thierry Girard, Departement Anästhesie, Universitätsspital Basel
 Spitalstraße 21/Petersgraben 4, 4031 Basel, Schweiz
 Tel.: ++41 61 2657254, Fax: ++41 61 2657320, E-Mail: thierry.girard@unibas.ch
 www.anaesthesie.ch/
- Wien** **Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik**
Dr. Andrea Michalek, Klinik für Anästhesie und allgemeine Intensivmedizin der Universität Wien
 Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Österreich
 Tel.: ++43 1 404004144, Fax: ++43 1 404006422, E-Mail: mh-info.anaesthesie@univie.ac.at
 www.meduniwien.ac.at/typo3/index.php?id=1784