

## » Die regionale Verbreitung der Veranlagung zur Malignen Hyperthermie in Deutschland: Stand 1997

**Zusammenfassung.** Die Maligne Hyperthermie (MH) ist eine seltene autosomal dominant vererbte und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung. Die Prävalenz der MH-Veranlagung in der Bevölkerung wird auf 1 : 10 000 bis 1 : 20 000 geschätzt. Speziell für Deutschland liegen bisher keinerlei Anhaltswerte über die regionale Verbreitung und die Prävalenz vor. Ziel dieser Untersuchung ist es daher, die epidemiologischen Daten aller deutscher MH-Laboratorien zusammenfassend darzustellen. Die Diagnostik der MH-Veranlagung wird derzeit an 9 Kliniken in Deutschland angeboten. Alle deutschen MH-Laboratorien führen den Test nach dem standardisierten Protokoll der Europäischen Maligne Hyperthermie Gruppe durch. Die Laboratorien wurden gebeten, die Anzahl der untersuchten Patienten unter Ausschluß solcher mit neuromuskulären Erkrankungen, getrennt nach Diagnosegruppen und mit Angabe des Wohnortes, ferner die Anzahl der identifizierten MH-Familien sowie die Anzahl der untersuchten Patienten mit klinischem MH-Verdacht und deren Wohnort für die Untersuchung bereitzustellen. 8 MH-Labors stellten die erbetenen Daten zur Verfügung. Bis September 1997 sind 2620 Patienten wegen MH-Verdacht untersucht worden. Bei 865 Patienten (34 %) wurde der Verdacht bestätigt (Diagnose: MHS) und 1494 Patienten (56 %) wurden vom MH-Verdacht befreit (Diagnose: MHN). Bei 261 Patienten (10 %) blieb die MH-Veranlagung ungeklärt (Diagnose: MHE). Durch die Untersuchung wurden 580 MH-Familien identifiziert. Von 2620 untersuchten Patienten waren 757 mit Anästhesie induziertem MH-Verdacht. 35 % dieser MH-Verdachtsfälle wurden MHS, 10 % MHE und 55 % MHN klassifiziert. Die Eintragung der Wohnorte aller MHS und MHE klassifizierten Patienten in eine Deutschlandkarte zeigt eine flächendeckende Verbreitung mit erhöhter regionaler Prävalenz im Bereich der MH-Labors. Diese Konzentration von Untersuchungen in der Region eines MH-Labors wird noch deutlicher, wenn die Wohnorte der zugewiesenen MH-Verdachtsfälle eingetragen werden. Folgende Schlüsse lassen sich ziehen: Die Verbreitung der MH-Veranlagung ist in

E. Hartung, M. Anetseder, D. Olthoff<sup>1</sup>, C. Deutrich<sup>1</sup>, F. Lehmann-Horn<sup>2</sup>, Ch. Baur<sup>2</sup>, W. Mortier<sup>3</sup>, I. Tzanova<sup>4</sup>, S. Doetsch<sup>4</sup>, S. Quasthoff<sup>5</sup>, M. Hofmann<sup>5</sup>, B. Schwefler<sup>6</sup>, J.-P. Jantzen<sup>6</sup>, F. Wappler<sup>7</sup>, J. Scholz<sup>7</sup>

Klinik für Anästhesiologie, Universität Würzburg  
(Direktor: Prof. Dr. N. Roewer)

<sup>1</sup> Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Universität Leipzig (Direktor: Prof. Dr. D. Olthoff)

<sup>2</sup> Institut für angewandte Physiologie der Universität Ulm (Vorstand: Prof. Dr. F. Lehmann-Horn)

<sup>3</sup> Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr Universität Bochum (Direktor: Prof. Dr. C. Rieger)

<sup>4</sup> Klinik für Anästhesiologie der Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. W. Dick)

<sup>5</sup> Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Rechts der Isar, München (Direktor: Prof. Dr. B. Conrad)

<sup>6</sup> Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Krankenhaus Nordstadt, Klinikum Hannover (Chefarzt: Prof. Dr. J.-P. Jantzen)

<sup>7</sup> Abteilung für Anästhesiologie, Universitäts-Krankenhaus Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. J. Schulte am Esch)

Deutschland gleichmäßig und flächendeckend. Die dargestellte regionale Konzentration von MH-Fällen um die MH-Laboratorien wird hauptsächlich als Ausdruck effektiver regionaler Fortbildungs- und Aufklärungsarbeit interpretiert. Unter Annahme der eingangs beschriebenen Prävalenz der MH-Veranlagung sind in Deutschland bisher nur 15 – 25 % der MH-Patienten identifiziert. Hochgerechnet wurden durch die Arbeit der MH-Laboratorien schon jetzt ca. 10 000 Patienten vom Verdacht der MH-Veranlagung befreit. Aus den jetzt vorliegenden, allerdings noch unvollständigen Daten errechnet sich eine vorläufige Prävalenz der MH-Veranlagung von mindestens 1 : 60 000 bis 1 : 80 000 in Deutschland.

**Schlüsselwörter:** Maligne Hyperthermie – Epidemiologie – Inzidenz – In-vitro-Kontrakturtest – Multi-Center-Untersuchung

**Regional Distribution of Malignant Hyperthermia in Germany.** Malignant hyperthermia (MH) is a rare autosomally dominantly hereditary and potentially life-threatening disease. The prevalence of the genetic MH predisposition is estimated as 1 : 10 000 to 1 : 20 000. In Germany no data on the regional distribution are available. Therefore, the purpose of this investigation is to summarise and present the epidemiological data of all German MH laboratories. Nine German hospitals offer the specific in vitro contracture test to diagnose the MH predisposition. All German MH laboratories carry out the examination in accordance with the standardised protocol of the European Malignant Hyperthermia Group. The laboratories were asked to provide the number of all patients investigated, excluding those suffering from other neuromuscular diseases, separated according to diagnostic groups and their places of residence, the number of the identified MH-families as well as the number of the clinically suspected and investigated MH cases with their places of residence. Eight MH laboratories provided the requested data. Until September 1997 a total of 2620 patients were investigated. In 865 patients (34 %) MH suspicion was confirmed (diagnosis: MHS). 1494 patients (56 %) were released by investigation from MH-suspicion (diagnosis: MHN). In 261 patients

(10%) the MH-predisposition remained unsolved (diagnosis: MHE). 580 MH families were identified. Among 2620 patients 757 were clinically suspected MH cases. 35% of these suspected MH cases were classified as MHS, 10% as MHE and 55% as MHN. The documentation of the patients places of residence classified as MHS and MHE into a map of Germany demonstrates an exhaustive distribution with an increased regional prevalence in the areas of the MH laboratories. This concentration in the area of the MH laboratories becomes even more evident, when the places of residence of the MH suspected cases are demonstrated. In conclusion, the distribution of the MH predisposition is uniform and exhaustive in Germany. The presented regional concentration of clinically suspected MH cases among the MH laboratories is mainly interpreted as an expression of effective regional education and information. Considering the overall incidence of the MH predisposition as described above only 15–20% of the MH patients have so far been identified. The MH laboratories have already released about 10 000 patients from the suspicion of MH predisposition. A preliminary prevalence of at least 1 : 60 000 to 1 : 80 000 in Germany can be estimated according to the presented data.

**Key words:** Malignant hyperthermia – Epidemiology – Incidence – In-vitro-contraction test – Multi centre evaluation

## Einleitung

Die Veranlagung zur Malignen Hyperthermie (MH) ist autosomal dominant vererbt. Die Vererbung ist heterogenetisch, wobei aktuelle Untersuchungen als Hauptkandidaten das Ryanodinrezeptorgen, auf Chromosom 19 lokalisiert, beschreiben. Annähernd 50% der bisher bekannten MH Familien scheinen dafür causale Veränderungen im Ryanodinrezeptorgen zu haben [1,2]. Die Prävalenz der MH in der Bevölkerung wird auf 1 : 10 000 bis 1 : 20 000 geschätzt. Die Merkmalsträger sind subjektiv und objektiv klinisch nicht identifizierbar. Die Diagnose kann bisher nur durch den aufwendigen und invasiven In-vitro-Kontrakturtest (IVCT) gestellt werden, welcher sich als Screeningverfahren nicht eignet. Das Syndrom MH wird durch alle halogenierten volatilen Inhalationsanästhetika und depolarisierende Muskelrelaxanzien ausgelöst.

Die wahre Häufigkeit der MH-Veranlagung ist unbekannt. Die bisher vorliegenden epidemiologischen Daten in Europa stammen aus Dänemark [3] und Österreich [4], welche schon seit mehreren Jahren ein zentrales MH-Diagnostik-Labor mit angeschlossener „Hot-line“ betreiben. In diesen MH-Zentren wurden alle eingehenden MH-relevanten Meldungen registriert, mit den zur Verfügung stehenden Untersuchungsergebnissen des IVCT verglichen und auf die Bevölkerung hochgerechnet.

Die Daten dieser Länder können sich aber nur auf Meldungen, auf die Erkennung sowie richtiger klinischer Einschätzung einer klinischen Symptomatik stützen. Die Veröffentlichung dieser epidemiologischen Daten (Dänemark: 1 : 4200 bis 1 : 16 000 Narkosen; Österreich: 1 : 1300 bis 1 : 23 000) erhöhte in diesen Ländern das Problembewußtsein und senkte die Mortalität der MH gegen Null.

Vergleichbare Daten für die Bundesrepublik Deutschland liegen bisher nicht vor, weil sich die Auseinandersetzung mit dem Problem MH erst in den achtziger Jahren entwickelte und zur Etablierung von 4 unabhängigen MH-Labors führte. Weitere 5 MH-Labors nahmen zwischen 1990 und 1996 die Arbeit auf. Wiederum unabhängig von diesen Labors etablierte sich Ende der achtziger Jahre eine „MH-Hotline“. Diese eigenständigen Einrichtungen generierten jeweils eigene Datenbanken, welche einen generellen Überblick erschweren und zu einer Unterschätzung der regionalen Verteilung der MH in Deutschland führen. Die Unterschätzung der MH-Häufigkeit kann aber zu einem Anstieg der Morbidität und Mortalität beitragen. Andererseits kann die Kenntnis der MH-Verbreitung das Problembewußtsein erhöhen und einen präventiven Effekt bewirken, insbesondere was die Früherkennung der MH-Symptomatik und die Dantrolenbevorratung anbetrifft.

Ziel dieser Untersuchung ist es, die epidemiologischen Daten der deutschen MH-Labors zusammenfassend darzustellen und damit die MH-Verbreitung erstmalig für Deutschland zu erfassen.

## Methodik

In der Bundesrepublik Deutschland werden an neun Kliniken MH-Diagnostik-Labors betrieben, welche alle mit dem IVCT nach dem Protokoll der Europäischen MH-Gruppe [5,6] testen. Zur Durchführung des IVCT werden vitale Muskelbündel benötigt, welche am Untersuchungsort meist unter 3 in 1 Blockade am linken Oberschenkel frisch entnommen werden. Die Muskelbündel werden umgehend in einer In-vitro-Testanlage unter supramaximaler elektrischer Reizung zum Nachweis der Vitalität, kontinuierlicher Carboxygenierung und in auf 37 °C erwärmter Krebs-Ringer-Lösung in wiederholten Testungen aufsteigenden Konzentrationen von Halothan (0,5, 1,0, 2,0, 3,0 Vol%) und Coffein (0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0 und 32 mmol/l) ausgesetzt. Der MH-empfindliche Muskel (MHS: susceptible) entwickelt unter diesen Testbedingungen bei Konzentrationen von 2 Vol% Halothan bzw. weniger und 2 mmol/l Coffein bzw. weniger eine Kontraktur von mindestens 2 mN. Der normale Muskel (MHN: normal) entwickelt keine Kontrakturen bzw. erst bei höheren Konzentrationen. Die Diagnose bleibt unklar (MHE: equivocal), wenn Muskelbündel nur auf Halothan oder auf Coffein eine pathologische Kontraktur zeigen. MHE-klassifizierte Patienten müssen daher klinisch wie MHS diagnostizierte Patienten behandelt werden und erhalten ebenfalls einen Notfallausweis.

4 MH-Laboratorien (Ulm, München, Bochum<sup>1</sup>, Bonn) sind neurologisch bzw. physiologisch oder pädiatrisch geführten Abteilungen und 5 an anästhesiologische Abteilungen (Leipzig, Würzburg, Hamburg, Mainz, Hannover) angeschlossen (Adressen im Anhang). Alle deutschen MH Labors wurden angeschrieben und gebeten, folgende Daten zur Verfügung zu stellen:

<sup>1</sup> Das MH-Labor an der Universität Bochum ist eine Neugründung und nahm nach seinem Umzug von der Kinderklinik Wuppertal-Barmen erst kürzlich die Arbeit auf. Die zur Verfügung gestellten Daten dieses Labors sind aus organisatorischen Gründen nur eine Teilmenge aller in diesem Labor untersuchten Patienten.

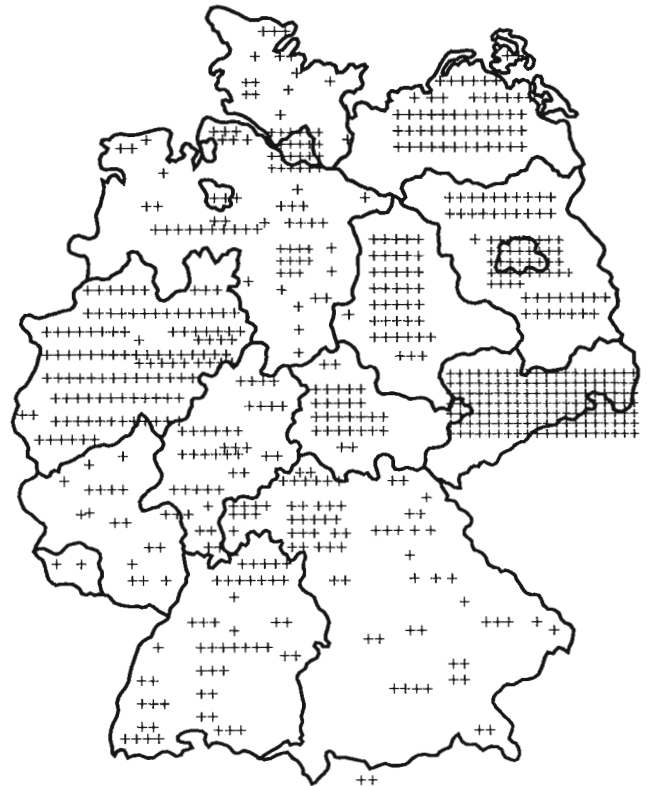
- Anzahl aller mit dem IVCT untersuchten Patienten unter Ausschluß von Patienten mit anderen Neuromuskulären Erkrankungen.
- Aufgliederung der untersuchten Patienten nach Diagnosen: gesicherte MH-Veranlagung mit der Diagnose MHS, ungeklärte MH-Veranlagung (MHE) und ausgeschlossene MH-Veranlagung (MHN).
- regionale Zuordnung aller MHS und MHE klassifizierten Patienten durch deren Wohnsitz.
- Angabe der Anzahl der MH-Familien, in welchen mindestens ein Patient MHS bzw. MHE diagnostiziert wurde.
- Angabe der Anzahl der anästhesie-assoziierten MH-Verdachtsfälle, welche dem Labor zugewiesen und mit dem IVCT untersucht wurden. Diese Verdachtsfälle sollten nach Diagnosegruppen getrennt und nach ihrer regionalen Zugehörigkeit aufgeführt werden.

Da die graphische Darstellung der Wohnorte der Patienten (Abb. 1 und 2) in Gebieten mit besonders vielen MH-Patienten nicht eingehalten werden konnte, wurde in diesen Fällen eine regionale Zuordnung zu den Verwaltungsbezirken bzw. zu den Bundesländern (Stadtstaaten) gewählt.

Alle erhobenen Daten sind als Absolutwerte und in Prozenträge umgerechnet angegeben.



**Abb. 1** Jedes Symbol (\*) steht für einen Patienten mit der Diagnose MHS bzw. MHE. Die Eintragungen erfolgten aus Übersichtsgründen regional und nicht ortsspezifisch. Aus Gründen der leichteren regionalen Zuordnung der Patienten wurden für die neuen Bundesländer bewußt die Grenzen der ehemaligen Verwaltungsgebiete gewählt. Schwarz gefüllte Rechtecke zeigen den Sitz der deutschen MH-Labors. Die Städtenamen der an der Untersuchung beteiligten MH-Labors sind eingetrahmt.



**Abb. 2** Wohnorte aller wegen MH-Verdacht zur Untersuchung zugewiesenen Patienten (+)

**Ergebnisse**

8 von 9 MH-Zentren stellten ihre Daten zur Darstellung der MH-Verbreitung in Deutschland zur Verfügung. Von diesen 8 Labors wurden bis September 1997 insgesamt 2620 Patienten (100%) auf die Maligne Hyperthermie Disposition untersucht. Bei 865 Patienten (MHS: 34%) wurde die MH-Veranlagung gesichert und bei weiteren 261 Patienten (MHE: 10%) vermutet. 1494 Patienten (56%) wurden vom MH-Verdacht ausgeschlossen. Alle MHS und MHN klassifizierten Patienten entstammen 580 Familien mit gesicherter MH-Disposition. Die Anzahl der von den beteiligten Labors untersuchten Patienten, MH-Verdachtsfälle und der damit identifizierten MH-Familien ist Tab. 1 zu entnehmen. Zum Vergleich der deutschen MH-Labors untereinander wurde die prozentuale Verteilung der diagnostischen Gruppen berechnet und in Tab. 2 dargestellt. Zur Darstellung der regionalen Verbreitung der MH-Disposition wurden alle MHS und MHE klassifizierten Patienten nach ihrem Wohnsitz in eine Deutschlandkarte eingetragen (Abb. 1).

In den deutschen MH-Zentren (Tab. 1) wurden bisher 757 klinische MH-Verdachtsfälle mit dem IVCT untersucht. 35% der klinischen MH-Verdachtsfälle wurden MHS, 10% MHE und 55% MHN klassifiziert.

Die Herkunft aller untersuchten MH-Verdachtsfälle mit den Diagnosen MHS, MHN und MHE zeigt Abb. 2.

**Tab. 1** Absolutwerte der mit dem IVCT untersuchten Patienten der beteiligten MH-Laboratorien. Patienten mit anderen neuromuskulären Erkrankungen wurden ausgeschlossen (MHS: MH-positiv; MHE: Diagnose ungeklärt; MHN: keine MH-Veranlagung)

MH-Labor	total (n)	MHS (n)	MHE (n)	MHN (n)	MH-Verdacht	MH-Familien (n)
Leipzig	985	351	66	568	283 (28,8 %)	142
Würzburg	492	168	33	291	138 (28,1 %)	129
Hamburg	374	121	53	200	96 (32,4 %)	109
Ulm	332	130	27	175	45 (13,6 %)	140
Bochum	255	52	48	155	159 (62 %)	34
Mainz	68	22	22	24	11 (16,2 %)	15
München	95	14	8	73	17 (18 %)	7
Hannover*	19	7	4	8	8 (42,1 %)	4
total	2620	865	261	1494	757	580

\* Das MH-Labor in Hannover ging erst 1997 in Betrieb. Die Anerkennung durch die Europäische MH Gruppe konnte bisher noch nicht erteilt werden, weil das geforderte Aufnahme- und Qualitätskriterium (jährliche Untersuchungsfrequenz von mindestens 20 Patienten) noch nicht erfüllt ist.

**Tab. 2** Prozentuale Verteilung der diagnostischen Gruppen in den deutschen MH-Laboratorien (MHS: MH-positiv; MHE: Diagnose ungeklärt; MHN: keine MH-Veranlagung).

MH-Labor	MHS	MHE	MHN
Leipzig	35,6 %	6,7 %	57,7 %
Würzburg	34,2 %	6,7 %	59,1 %
Hamburg	32,4 %	14,2 %	53,4 %
Ulm	39,2 %	8,1 %	52,7 %
Bochum	20,4 %	18,8 %	60,8 %
Mainz	32,4 %	32,4 %	35,2 %
München	14,7 %	8,4 %	76,9 %
Hannover	36,8 %	21 %	42,2 %

## Diskussion

Die vorliegende Untersuchung zeigt den aktuellen Stand der Anzahl von MH-Untersuchungen und deren regionale Verbreitung in Deutschland. Es konnten nur die Daten von 8 MH-Labors zur Darstellung kommen, was aber die regionale Zuordnung der MH-Patienten nur unwesentlich beeinträchtigt. Wie aus Abb. 1 hervorgeht, sind die Verteilungslücken nicht auf das Fehlen von Patienten mit MH-Disposition zurückzuführen, sondern wesentlich auf das Fehlen kompletter Daten (West-Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen) und möglicherweise auf nichterfolgte Zuweisungen von Patienten mit MH-verdächtigen Narkosekomplikationen. Limitierend ist, daß die Verteilung der MH-veranlagten Patienten aus Übersichtsgründen nicht immer ortsspezifisch abgebildet werden konnte, was vor allem im unmittelbaren Einzugsbereich der MH-Labors zum Tragen kommt und sich in einer falsch hochfrequent flächendeckenden Verteilung niederschlägt.

Die zur Darstellung gebrachte MH-Verteilung in Deutschland (Abb. 1) widerspricht aber den häufig zum Ausdruck gebrachten Vermutungen, daß in manchen Regionen die MH keine Rolle spielen würde. Vielmehr zeigen die Daten, daß die MH-Veranlagung weitestgehend gleichmäßig über ganz Deutschland verbreitet ist. Die Häufung von MH-Patienten in der Region der MH-Labors kann aber nicht als regionale Häufung interpretiert werden. Dies ist vielmehr das Resultat der regionalen Aufklärungsarbeit der Labors, somit des geschärften Problembewußtseins bei den regional tätigen Kollegen und der erhöhten Aufmerksamkeit vieler medizinischer Fach-

disziplinen in den Kliniken und im niedergelassenen Bereich in der Region, was sich in einer erhöhten Untersuchungs-frequenz niederschlägt. Auch weite Anreisen zu den MH-Laboratorien und die Invasivität der Diagnostik mögen bei den Patienten bei der Entscheidung, sich untersuchen zu lassen, eine gewisse Rolle spielen. Letzteres könnte dann als Hinweis für eine nicht ausreichende Aufklärung der Patienten über die Bedeutung der MH-Diagnostik interpretiert werden.

Insbesondere deutet die Herkunft der zugewiesenen MH-Verdachtsfälle in Abb. 2 darauf hin, daß nicht nur die über-regionale Aufklärungsarbeit einer Verbesserung bedarf, sondern daß in einigen Regionen sehr wahrscheinlich auch spezifische Kenntnisse für die Erkennung eines MH-Verdachts fehlen. Dies stellt sich in Abb. 2 irreführend als MH-Verdachtsfall freie Region dar. Zudem zeigt Abb. 2 sehr deutlich die Regionen mit MH-Problembewußtsein anhand der zugewiesenen MH-Verdachtsfälle. Denn die gleichmäßige Verteilung aller MHS- und MHE-Patienten in Deutschland (Abb. 1) kann nicht den Schluß zulassen, daß sich MH-Verdachtsfälle (Abb. 2) bevorzugt im engeren Einzugsgebiet der MH-Zentren zu erkennen geben. Darüber hinaus unterstützt Abb. 2 die Interpretation, daß sich die regionale Aufklärungsarbeit der MH-Zentren in der regionalen Verteilung der Patienten widerspiegelt. Die prozentuale Verteilung der Diagnosen innerhalb der Gruppe untersuchter MH-Verdachtsfälle (35 – 45 % MH-Veranlagung) stehen im Einklang mit der internationalen Literatur und zeigen lediglich die Schwierigkeit der klinischen Differentialdiagnose und somit der Indikationsstellung zur Durchführung des IVCT.

Allgemein wird die Prävalenz der MH-Veranlagung in der Bevölkerung mit 1 : 10 000 bis 1 : 20 000 angenommen. Legt man für Deutschland eine Einwohnerzahl von 80 Millionen zugrunde, so ist mit ca. 4000 – 8000 MH-disponierter Patienten zu rechnen. Hiervon wurden bisher (MHS + MHE) erst 15 – 25 % identifiziert. Selbst wenn die fehlenden Daten von zwei MH-Labors mit weiteren ca. 250 geschätzten MH-Patienten hinzugerechnet würden, würde sich am aufgezeigten Stand der MH-Verbreitung nichts Wesentliches ändern. Letzteres würde verdeutlichen, daß jeder Anästhesist in Deutschland zu jeder Tag- und Nachtzeit mit einem bekannten oder auch unbekanntem MH-disponierten Patienten rechnen muß und unbedingt zur Prävention aufgefordert ist; als Minimalforderung bedeutet das, sich spezifische Kenntnisse anzueignen und Dantrolen zu bevorraten [7, 8].

In gleicher Weise wichtig ist die Arbeit der MH-Labors für Patienten mit der Diagnose MHN und somit auch für die behandelnden Ärzte dieser Patienten. So konnte bei 1494 Patienten eine MH-Veranlagung sicher ausgeschlossen werden. Da vom MH-Verdacht ausgeschlossene Patienten aufgrund des autosomal dominanten Erbgangs diese Veranlagung nicht weitervererben können, potenziert sich dieser Personenkreis um ein Vielfaches. Als Rechenbeispiel könnte man, sehr niedrig veranschlagt, die Anzahl einer Familie mit 10 Mitgliedern ansetzen und die Anzahl der MH-Merkmalsträger in einer solchen Familie mit 25%. Multipliziert man nun die Anzahl der durch den IVCT MHN klassifizierten Patienten mit 7,5, so wurden hypothetisch ca. 10 000 in MH-Verdacht geratene Personen von der MH-Veranlagung ausgeschlossen, welche als Folge der Diagnostik ohne weitere Vorkehrungen anästhesiert werden können. Ohne MH-Diagnostik müßten alle Familienmitglieder von gesicherten MH-Patienten aus Sicherheitsgründen wie MH-Merkmalsträger behandelt werden.

Als weiterer Hinweis für die Bedeutung der MH-Diagnostik kann auch die Gesamtzahl der identifizierten MH-Familien ( $n = 580$ ) herangezogen werden. MH-Familien werden in den MH-Labors durch wenigstens ein MHS-klassifiziertes Familienmitglied präsentiert. Ausgehend von der Anzahl der MHS- und MHE-getesteten Patienten sowie der Anzahl der MH-Familien wurden unter Einsetzung der oben angenommenen Zahl von Familienmitgliedern ca. 20% MHS klassifiziert. Nimmt man nun die Gesamtzahl der Patienten mit MH-Veranlagung als 20% innerhalb der MH-Familien, so wurden hochgerechnet nur in MH-Familien bereits über ca. 4000 Familienmitglieder vom MH-Verdacht befreit.

Valide epidemiologische Daten können derzeit für Deutschland aus dem vorliegenden Material noch nicht abgeleitet werden. Setzt man jedoch die bekannte Anzahl ( $n = 1126$ ) der MH-Merkmalsträger ein, so ergibt sich für Deutschland eine Mindest-Prävalenz der MH-Veranlagung von 1 : 80 000 bzw. mit den geschätzten 250 fehlenden Daten von MH-Merkmalsträgern eine Inzidenz von ca. 1 : 60 000. Bei Betrachtung der Einzugsgebiete der MH-Zentren wird deutlich, daß mit einer wesentlich höheren Prävalenz gerechnet werden muß, als der, welche sich aus dem vorliegenden, noch inkompletten Datenmaterial ergibt.

Neben den bereits dargestellten Einschränkungen limitieren weitere Faktoren die Aussagekraft der vorgestellten Untersuchung. Eine die Labors vergleichende Statistik ist wegen der sehr unterschiedlichen Gruppengrößen ohne Aussage und wurde daher nicht durchgeführt. Während die MH-Labors mit großen Untersuchungszahlen weitgehend vergleichbare diagnostische Gruppengrößen (Tab. 2) erreichen, weichen andere Labors erheblich ab. Über mögliche Ursachen kann nur spekuliert werden, weil die Abweichungen vor allem die MHE-Gruppe betreffen und daher multifaktoriell sein können. In europäischen MH-Labors wird, wie auch in dieser Untersuchung, für die MHE-Gruppe eine Größe von 10–30% angegeben [9]. Als Ursachen für MHE Testresultate werden gering abweichende methodische Abläufe, Indikationsstellungen zum IVCT, genetische Prädispositionen, unerkannte neuromuskuläre Erkrankungen und eine zu hohe Sensitivität (annähernd 100%) in Verbindung mit einer niedrigen Spezifität (ca. 93%) [9] des IVCT generell bzw. in einem MH-Labor

diskutiert. Einigkeit besteht jedoch darüber, daß alle MHE-klassifizierte Patienten aus Sicherheitsgründen klinisch wie Patienten mit gesicherter MH-Disposition behandelt werden müssen, da zum jetzigen Zeitpunkt nicht geklärt werden kann, ob der MHE-klassifizierte Patient MH-Merkmalsträger ist oder nicht. Es ist daher zulässig und notwendig, diese Gruppe von Patienten in epidemiologische Untersuchungen mitaufzunehmen, weil die Überschätzung der Prävalenz weniger Probleme aufwirft als eine Unterschätzung. An der Validität und hohen Qualität der Diagnosen, welche nach dem Europäischen Protokoll erhoben wurden, kann in Anbetracht der multizentrischen Validierung des Europäischen Protokolls kein Zweifel mehr bestehen [6]. Selbst wenn die Diagnosegruppe MHE unbefriedigend ist, so drückt sie nur wahrheitsgetreu das Ergebnis einer Untersuchung an biologischen Materialien aus, welche eine 100% scharfe Trennschwelle zwischen krank und gesund nicht zulassen.

Aufgrund der zunehmenden Mobilität und der dezentralen MH-Diagnostik in Deutschland ist auch für die der Hochrechnung zugrunde liegende Anzahl der MH-Familien von einer Überschätzung auszugehen. Es ist anzunehmen, daß Mitglieder von MH-Familien in verschiedenen MH-Labors mit unterschiedlicher interner Laborcodierung untersucht und so mehrfach eingerechnet wurden. Andererseits werden im deutschsprachigen Grenzgebiet zu Österreich (MH-Labor: Wien, Innsbruck) und der Schweiz (Basel) auch MH-Patienten aus Deutschland untersucht, welche in der vorgelegten Untersuchung nicht berücksichtigt wurden.

Diese derzeit vorhandene Struktur der dezentralen Organisation von MH-Datenbanken in Deutschland limitiert die korrekte und fundierte Datensammlung für notwendige und zukünftige Projekte zur Epidemiologie der MH, zur Genetik der MH, für den Aufbau eines zentralen klinischen Informationssystems, für eine notwendige Qualitätssicherung der MH-Diagnostik und weiterer wissenschaftlicher, multizentrischer Projekte zur Aufdeckung der Ursache der MH. Es ist daher äußerst wünschenswert, ein zentrales MH-Register für den gesamten deutschsprachigen Raum zu etablieren. Zur Etablierung einer derartigen zentralen Einrichtung haben sich alle deutschsprachigen MH-Zentren in der „Arbeitsgemeinschaft Maligne Hyperthermie e.V.“ zusammengeschlossen und vereinbart, in enger Kooperation eine gemeinsame Datenbank zu generieren, welche die Möglichkeit bietet, über Telefon oder Internet jederzeit umfangreiche Informationen über MH-Patienten sowie die MH im Allgemeinen abzurufen [10].

## Literatur

- Ball SP, Johnson KJ: The genetics of malignant hyperthermia. *J. Med. Gen.* 1993;30:89–93
- MacLennan DH, Phillips MS: Malignant Hyperthermia. *Science* 1992;256:789–794
- Ording H: Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth. Analg.* 1985;64:700–704
- Mauritz W, Sporn P, Steinbereithner K: MH in Österreich. *I. Epidemiologie und Klinik. Anaesthetist* 1986;35:639–650
- European Malignant Hyperpyrexia Group: A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. *Br. J. Anaesth.* 1984;56:1267–1269

- <sup>6</sup> Ording H for the European Malignant Hyperthermia Group. 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 Anaesthesiologica Scandinavica* 1997;41:955–966
- <sup>7</sup> Urwyler A, Hartung E: Die Maligne Hyperthermie. *Anaesthesist* 1994;43:557–569
- <sup>8</sup> Roewer N: Maligne Hyperthermie heute. *Anaesth. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 1991;26:431–449
- <sup>9</sup> Ording H, Bendixen D: Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. In: *Malignant Hyperthermia*. Morio M, Kikuchi H, Yuge O (Hrsg), 1. Aufl., Springer, Tokyo-Berlin-Heidelberg-New York 1996:39–42
- <sup>10</sup> Schulte am Esch J, Roewer N: Maligne Hyperthermie Register – Ein Beitrag für eine höhere Patientensicherheit *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 1998;33:207–209

PD Dr. med. habil. Edmund Hartung

Klinik für Anästhesiologie  
Universität Würzburg  
Josef-Schneider-Str. 2  
48149 Münster