

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. N. Roewer

Inzidenz und Relevanz neuromuskulärer Erkrankungen bei
Patienten, die sich einer Muskelbiopsie zur Diagnostik einer Maligne-
Hyperthermie Disposition unterzogen

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von

Ulrike Sokoll
aus Blaufelden

Würzburg, September 2004

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Anetseder

Korreferent: Prof. Dr.med. Karlheinz Reiners

Dekan: Prof. Dr. med. Stefan Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2005

Die Promovendin ist Ärztin

Meiner Oma
Anni Theuer

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Definition neuromuskulärer Erkrankungen	2
1.2.	Einteilung neuromuskulärer Erkrankungen	3
1.3.	Pathophysiologie ausgewählter Myopathien	4
1.4.	Diagnostik der Myopathien	5
1.4.1.	Muskelbiopsie	7
1.5.	Arbeitshypothese	9
2.	PATIENTEN UND METHODIK	10
2.1.	Patientengut	10
2.2.	Diagnostik	10
2.2.1.	Nicht-invasive Diagnostik	10
2.2.2.	Invasive Diagnostik	10
2.3.	Methode der Datenerfassung und Auswertung	12
3.	ERGEBNISSE	14
3.1.	Patientenherkunft	14
3.2.	Zeitlicher Verlauf der Beschwerden, Auslöser und Symptomatik	14
3.2.1.	Zeitlicher Verlauf der Beschwerden und Gruppeneinteilung	14
3.2.2.	Auslöser und Symptome	15
3.3.	Diagnostik	17
3.3.1.	Nicht-invasive Diagnostik	17
3.3.1.1.	Familienanamnese	17
3.3.1.2.	Creatinkinasebestimmung	18
3.3.1.3.	EMG	19
3.3.1.4.	Laktattest	19

3.3.2.	Invasive Diagnostik	20
3.3.2.1.	In-vitro-Kontraktur-Test Ergebnis	20
3.3.2.2.	Histopathologische Befunde	21
3.4.	Diagnosesicherung	21
3.4.1.	Untersuchungsmethoden	21
3.4.2.	Diagnose bezüglich der Patientenherkunft	22
3.4.3.	Zusammenhang von IVKT-Ergebnis und anderweitiger Myopathie	22
3.5.	Art der anderweitigen Myopathien	24
3.6.	Myopathieanteil der einzelnen Gruppen	24
3.7.	Zusammenfassung der Ergebnisse der 38 Patienten mit anderweitiger Myopathie	25
4.	DISKUSSION	28
5.	ZUSAMMENFASSUNG	37
6.	LITERATURVERZEICHNIS	39

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ATPase	Adenosin-Triphosphatase
CCD	Central Core Disease
CK	Creatinkinase
CPT	Carnitin-Palmityl-Transferase-Mangel
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
EMHG	European Malignant Hyperthermie Group
EVG	Elastica van Gieson
GOT	Glutamat oxalacetat transaminase
GPT	Glutamat pyruvat transaminase
HE	Hämatoxylin-Eosin
IVKT	In-vitro-Kontrakturtest
MH	Maligne Hyperthermie
MHE	MH-equivocal
MHN	MH-normal
MHS	MH-susceptible
MNS	Malignes neuroleptisches Syndrom
NADH	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-Dehydrogenase
NME	Neuromuskuläre Erkrankungen
NMR	Kernspintomographie
ORO	Oil red O
PAS	Periodic acid Schiff
PROMM	Proximale myotone Myopathie
RM	Rhabdomyolyse
RYR	Ryanodin Rezeptor
VES	Ventrikuläre Extrasystole

1. EINLEITUNG

Als neuromuskuläre Erkrankungen (NME) werden Störungen der Muskulatur und des peripheren Nervensystems bezeichnet [1]. Es gibt vier verschiedene Gruppen von neuromuskulären Erkrankungen: die Motoneuronenerkrankungen, die peripheren Neuropathien, die neuromuskulären Übertragungsstörungen und die Myopathien [2].

Neben den nicht-invasiven Untersuchungen (Labor, bildgebende Verfahren, körperlicher Untersuchung, EMG, DNA-Analyse) wird bei Verdacht auf eine neuromuskuläre Erkrankung häufig auch eine Muskelbiopsie durchgeführt, die jedoch nur bei einem Teil dieser Patienten zur Diagnosesicherung beiträgt.

Von Bedeutung sind diese Erkrankungen, da sie einerseits einen wesentlichen Krankheitswert für den Patienten im täglichen Leben besitzen, u.a. durch Muskelschwäche, akute Lähmungen, Herzrhythmusstörungen oder Myoglobinurien und andererseits unter Umständen mit hohen Risiken bei Allgemeinanästhesien behaftet sind. So wurde bei Patienten mit Muskeldystrophien vom Typ Duchenne und Becker, bei metabolischen Myopathien, Myotonien und bei episodischen Lähmungen ein vermehrtes Auftreten von Narkosekomplikationen beschrieben [3, 4, 5]. Diese Narkosekomplikationen können in 3 verschiedene Störungsmuster unterteilt werden: als Maligne Hyperthermie (MH), als MH-ähnliche Symptome aufgrund von Membranstörungen und Narkosekomplikationen als Folge primärer (z.B. Kardiomyopathie) oder sekundärer (z.B. Skoliose) krankheitsbedingter Veränderungen [1]. Die MH-ähnlichen Narkosekomplikationen bei Patienten mit neuromuskulärer Erkrankung unterscheiden sich in ihrer Pathogenese von der malignen Hyperthermie dadurch, dass keine primäre, erbliche Störung des Kalziumstoffwechsels vorliegt [1].

Es gibt jedoch auch Myopathien, wie die Central Core Disease (CCD), bei der in der Regel gleichzeitig die Anlage zur MH besteht. Durch molekulargenetische Untersuchungen konnte ein genetischer Zusammenhang zwischen MH und Central Core Disease festgestellt werden, da sowohl bei Patienten mit Central

Core Disease als auch bei Patienten mit MH die ursächliche Mutation auf dem Gen des RYR (Ryanodin Rezeptor) liegt [4, 6, 7]. Eine weitere MH-assoziierte Erkrankung ist das King Denborough Syndrom. Die ursächliche Verbindung zur MH ist allerdings noch unklar [8, 9].

1.1. Definition neuromuskulärer Erkrankungen

Neuromuskuläre Erkrankungen (NME) sind Erkrankungen der Muskulatur und des peripheren Nervensystems [1, 10]. Die Prävalenz der neuromuskulären Erkrankungen beträgt etwa 300/1 Mio. Einwohner [10]. Myopathien sind Erkrankungen, bei denen der Muskel direkt betroffen ist. Muskelschwäche ist die häufigste Folge einer Myopathie. Sie kann lokalisiert (Augen-, Gesichts-, Arm-, Beinmuskeln), proximal oder distal betont, sowie asymmetrisch oder symmetrisch auftreten. Weitere Symptome können Muskelkrämpfe oder myotone Reaktionen, Muskelatrophien oder -hypertrophien, akute Lähmungen, Myoglobinurie, Herzrhythmusstörungen oder Sehstörungen sein. Ätiologisch wird in dystrophische, metabolische, entzündliche, kongenitale, endokrine sowie myotone Myopathien unterteilt. Ebenfalls zu den Myopathien werden Muskelsymptome bei systemischen Erkrankungen, Tumorleiden und Nebenwirkungen von exogenen Noxen gerechnet. Im Kindesalter überwiegen die erblichen Myopathien, vor allem die Muskeldystrophien und hereditären Polyneuropathien. Diese sind trotz großer Fortschritte in der molekulargenetischen Forschung bislang noch nicht kurativ behandelbar, während bei den erworbenen Myopathien (medikamentös-toxisch, entzündlich, endokrin) eine effektive Therapie durchaus möglich ist.

Die Maligne Hyperthermie (MH) gehört zu den metabolischen Myopathien, wird autosomal-dominant vererbt und durch Gabe von volatilen Inhalationsanästhetika und depolarisierenden Muskelrelaxantien (Trigger) ausgelöst. Auslösende Anästhetika sind insbesondere Halothan, Enfluran, Isofluran [8], Sevofluran [11], Methoxyfluran und Cyclopropan, ebenso wie Äther und Succinylcholin [5, 12]. Die Ursache liegt in einer akuten lebensbedrohlichen Entgleisung des skelettmuskulären Stoffwechsels mit unkontrollierter intrazellulärer Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen

Retikulum über den Ryanodin-Rezeptor (RYR) [9]. Während einer MH-Krise kommt es durch die erhöhte Konzentration an freiem Calcium [36] zur Muskelkontraktur (Masseterspasmus, generalisierter Rigor), exzessivem Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxidproduktion, Hyperthermie, zum Verbrauch intrazellulärer Energiereserven und schliesslich zu Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie und Tod [13, 14].

1.2. Einteilung neuromuskulärer Erkrankungen

Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf die Gruppe der Myopathien. Myopathien werden unterteilt in folgende Gruppen:

a) Muskeldystrophien:

- Duchenne-Muskeldystrophie
- Becker-Muskeldystrophie
- Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie
- Beckengürtel-Gliedergürtel-Muskeldystrophie (Limb Girdle)
- Okulopharyngeale Muskeldystrophie
- Distale Muskeldystrophien
- Kongenitale Muskeldystrophien
- Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie
- Rigid-Spine Syndrom
- proximale myotonische Myopathie (PROMM)

b) Myotonien und episodische Lähmungen:

- Myotonia Congenita (Thomson/Becker)
- Myotone Dystrophie Steinert
- Paramyotonia Congenita (Eulenburg)
- Episodische Lähmungen

c) Entzündliche Myopathien:

- Polymyositis
- Dermatomyositis
- Einschlußkörperchenmyositis

d) Kongenitale Myopathien, Strukturanomalien:

- Nemaline Myopathie

e) Metabolische Myopathien:

- Adenylat-Desaminase-Mangel
- Glykogenosen
- Carnitin-Palmityl-Transferase-Mangel(CPT)
- Lipidspeichermyopathien
- Mitochondriale Störungen
- Central Core Disease
- Maligne Hyperthermie

f) Endokrine Myopathien:

- Hyperthyreote Myopathie
- Hypothyreote Myopathie
- Cushing
- Conn-Syndrom
- Morbus Addison
- Hyperinsulinismus
- Akromegalie

[2, 15, 16, 17, 18, 19]

1.3. Pathophysiologie ausgewählter Myopathien

Die progressiven Muskeldystrophien vom Typ Becker oder Duchenne gehören zu den hereditären Myopathien mit quantitativ und/oder qualitativ verändertem Dystrophin, einem Strukturprotein der Muskelzellmembran. Der Erbgang ist X-chromosomal rezessiv, die Genlokalisierung befindet sich auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms (Xp21 Region). Die Duchenne-Form ist durch einen hochgradigen Mangel (<5%), bzw. kompletten Fehlen von Dystrophin mit rasch fortschreitendem Abbau der Muskulatur und letalem Ausgang gekennzeichnet. Die benignere Becker-Form zeichnet sich durch einen geringeren Mangel an Dystrophin (5-30% des Normalgehalts) und einem langsameren Krankheitsverlauf aus [12, 15]. Metabolische Myopathien umfassen eine

Gruppe von klinisch und genetisch heterogenen Erkrankungen mit Enzymdefekten. So finden sich z.B. bei Glykogenosen Störungen im Auf- und Abbau von Glykogen, welches hiermit als Energiequelle für den Muskel fehlt und sich zunehmend im ganzen Körper ablagert [2, 15]. Bei den entzündlich bedingten Myopathien wie der Dermatomyositis oder der Polymyositis handelt es sich um zytotoxisch T-zellvermittelte Autoimmunreaktionen gegen ein bisher noch nicht sicher geklärtes Antigen [15]. Myotonien und periodische Paresen sind erbliche Erkrankungen der Skelettmuskulatur, die durch Über- oder Untererregbarkeit der Zellmembran hervorgerufen werden (Ionenkanalerkrankungen). Die Ursache liegt hier in einem genetischen Defekt bestimmter Ionenkanäle, z. B. einer Mutation des Natriumkanalgens, was zur unwillkürlichen Muskelsteifigkeit (Myotonie) oder episodisch auftretenden Lähmungen führen kann [2, 14, 15].

1.4. Diagnostik der Myopathien

Zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf Myopathie gehören neben der Anamnese und der gründlichen neurologischen Untersuchung die nicht-invasiven Untersuchungsmethoden mit Labor (CK, GPT, GOT, Blutbild, Elektrolyte, Myoglobin), Elektromyographie (EMG), bildgebende Verfahren (Computertomographie (CT), Kernspintomographie (NMR), Myosonographie) zur Bestimmung der Muskelgröße und der interstitiellen Umbauvorgänge sowie Laktattest und DNA-Diagnostik [20, 21, 22, 23]. Einige spezifische Zeichen, wie z.B. das Gower-Zeichen bei Dystrophie, die Facies myopathica bei fazioskapulohumeraler Dystrophie, die myotone Reaktion des Daumens bei Perkussion der Thenarmuskulatur oder das lilafarbene, heliotrope Gesichtserythrem bei Dermatomyositis, sowie das Bild des „floppy baby/infant“ können bereits auf eine vorliegende Myopathie hindeuten [15, 18]. Anamnestisch ist es sinnvoll nach der Einnahme von z.B. Kortikosteroiden oder Chemotherapeutika, nach Grunderkrankungen wie z.B. Kollagenosen oder Schilddrüsenerkrankungen zu fragen [24]. Eine kardiologische Diagnostik (EKG, Echokardiographie) ist wegen eines möglichen Mitbefalls der Herzmuskulatur (Kardiomyopathie) immer indiziert. Dies ist beispielsweise

typisch bei der proximalen myotonen Myopathie (PROMM) oder den Muskeldystrophien [19, 25]. Weitere zusätzliche Untersuchungen können sein: Rheumafaktor und Serum-Elektrophorese bei Polymyositis, Schilddrüsenfunktionstests, oraler Glucosetoleranztest bei Glykogenose Typ III, Elektroneurographie und Muskelszintigraphie.

Bei unzureichender Diagnosesicherung durch nicht-invasive Untersuchungen wird am Ende der diagnostischen Kaskade eine Muskelbiopsie, die im Verlauf (Kapitel 1.4.1.) noch ausführlich beschrieben wird, durchgeführt. Im folgenden sollen 2 nicht-invasive Methoden, die für die vorliegende Arbeit von Bedeutung waren näher beschrieben werden:

Mit Hilfe des Elektromyogramm (EMG) können neurogene von primär myopathischen Erkrankungen unterschieden werden [26]. Bei myositischen oder myopathischen Prozessen sind Amplitude und Dauer der Aktionspotentiale vermindert bzw. verkürzt und man sieht polyphasische Aktionspotentiale. Neurogene Erkrankungen zeigen dagegen eine Erhöhung und Verbreiterung der Aktionspotentiale. Bei myotoner Muskeldystrophie zeigt das EMG eine gesteigerte mechanische Erregbarkeit mit langdauernder Aktivität und langsamer, stetiger Abnahme der Frequenz [27, 28].

Beim Belastungstest (Ergometer-Test), ein Laktattest, wird zunächst ein Laktatbasiswert (Normwerte: 0,5 –2,2 mmol/l) bestimmt, bevor der Patient über ein Ergometer stufenweise zwischen 30-100W für 10-15 Minuten belastet wird. Erreicht werden soll eine Pulsfrequenz von 150/min. Es erfolgt eine Abnahme des Laktat-Spiegels nach 3, 5, 10 Minuten während und 5, 15, 20 Minuten nach der Belastung. Pathologisch ist ein abnorm hoher (>3 mmol/l) oder verfrühter Laktat-Anstieg, wobei ein fehlender Anstieg eine Myopathie nicht ausschliesst [20]. Bei den metabolischen Myopathien wird zusätzlich ein weiterer Laktattest, der Ischämie-Test, durchgeführt. Es wird zuerst ein Basiswert Laktat und Ammoniak im Serum bestimmt und dem Patienten eine Blutdruckmanschette um den Oberarm gelegt und für 1 Minute über den doppelten systolischen Blutdruck aufgepumpt. Der Patient soll dabei mit der Hand einen Gummiball mit maximaler Kraft zusammendrücken. Danach wird in regelmäßigem Abstand

Blut entnommen und die Laktat- und Ammoniakwerte bestimmt. Normalerweise steigt der Laktatwert im Verlauf dieses Tests nun an, bei Glykogenosen z.B. jedoch findet sich ein fehlender Laktat-Anstieg [24].

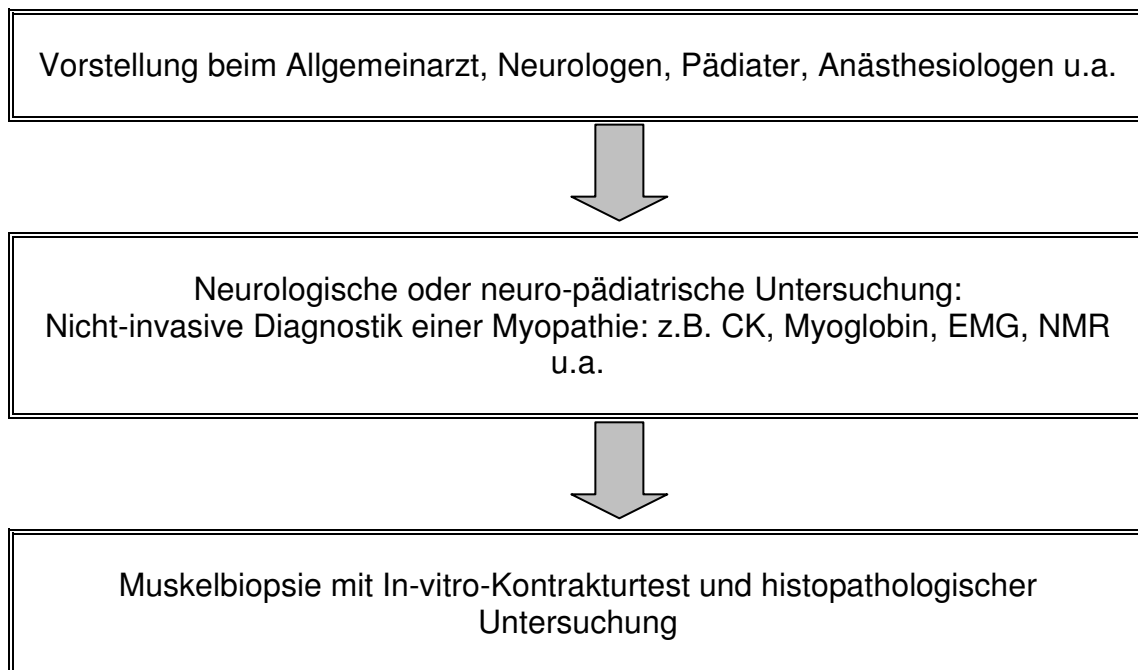
1.4.1. Muskelbiopsie

Eine Muskelbiopsie, die am Ende des Diagnoseprozesses stehen sollte, kann indiziert sein bei Verdacht auf Myopathie, bei nicht einzuordnenden Krankheitsbildern von Muskelschwäche oder Schmerzen bei Belastung, bei Verdacht auf Mitbeteiligung des Muskels im Rahmen einer übergeordneten Erkrankung, bei erhöhten CK-Werten und pathologischem EMG [29]. Ein pathologisches Ergebnis im Fahrradbelastungstest kann ebenfalls Indikation für eine Muskelbiopsie sein. Dabei wird dem Patienten in Leitungsanästhesie oder triggerfreier Allgemeinanästhesie eine Probe des betroffenen Muskels entnommen und diese mittels histologischer Färbungen, histochemischer und molekularbiologischer Verfahren, untersucht [30]. Bei Verdacht auf Maligne Hyperthermie wird zusätzlich der In-vitro-Kontrakturtest (IVKT) durchgeführt (siehe 2.2.2).

Bei den histologischen Routinefärbungen handelt es sich um Färbungen an Gefrierschnitten von 10 µm Dicke mit Hämatoxylin-Eosin (HE), Elastica van Gieson (EVG) und Gomori trichrom zur Darstellung der Muskelfasern, des Cytoplasmas und der Nuclei. Desweiteren können auch Periodic acid Schiff (PAS) zum Glykogennachweis, Oil red O (ORO) zum Lipidnachweis, Nicotinamid-adenin-dinucleotid-Dehydrogenase (NADH) zur Darstellung von tubulären Aggregaten und Kernen und Adenosin- Triphosphatase (ATPase) zur Fasertypisierung durchgeführt werden [31]. Enzymhistochemische Untersuchungen dienen der Lokalisation von Enzymen in verschiedenen Geweben. Dies geschieht durch Hinzufügen des spezifischen Substrats, das mit dem Enzym ein Reaktionsprodukt bildet. So kann z.B. das Fehlen von Dystrophin bei progressiven Muskeldystrophien vom Typ Duchenne oder Becker dargestellt werden [31, 32].

Bei einer Myopathie sollte ein deutlich befallener, aber noch nicht völlig atrophisch oder verfetteter Muskel biopsiert werden [33]. Das Muskelgewebe wird durch eine offene Biopsie oder eine Stanzbiopsie entnommen. Hinweise für eine Myopathie finden sich dann in Veränderungen der Muskelmorphologie, wie u.a. Typengruppierung (Anhäufung von Typ 1 und Typ 2 Fasern in Gruppen), evtl. Faseratrophien [29], Dystrophien, Fasergrößenvariationen, Faseraufteilungen, cytoplasmatische Einschlusskörperchen, tubuläre Aggregate, hyperkontrahierte Fasern, Regenerationsvorgänge und Nekrosen [34, 35].

Zusammenfassend ergibt sich folgender Diagnoseprozess:



1.5. Arbeitshypothese

Mit dem Ziel der Diagnosesicherung und damit der prognostischen Einschätzung einer eventuellen Vererbbarkeit sowie der Vermeidung von Narkosekomplikationen erscheint es sinnvoll, bei Patienten mit MH-Verdacht oder myopathischen Beschwerden eine invasive neuromuskuläre Diagnostik durchzuführen [36]. Die vorliegende Arbeit soll klären, inwieweit die invasive Muskelbiopsie mit Durchführung des In-vitro-Kontrakturtests (IVKT) und der histopathologischen Gewebeuntersuchung zur Diagnosesicherung bei Patienten mit Verdacht auf eine Myopathie beiträgt.

2. PATIENTEN UND METHODIK

2.1. Patientengut

Von 1987 bis 2000 wurde bei 600 Patienten mit dem Verdacht auf eine Myopathie bzw. eine MH-Disposition im Maligne Hyperthermie-Labor der Klinik für Anästhesiologie der Universität Würzburg eine Muskelbiopsie durchgeführt. Dieses gesamte Patientengut bestand aus Patienten mit klinisch gesicherter MH, Blutsverwandten von MH-Patienten, Patienten mit MH-verdächtigem Zwischenfall und Patienten mit Verdacht auf anderweitige Myopathie unbekannter Genese. Diese Patienten wurden von der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg, der Universitätskinderklinik Würzburg und von externen Anästhesisten, Allgemeinmedizinern oder Neurologen dem Maligne Hyperthermie-Labor zugewiesen. Aus diesen 600 Patienten, die sich einer Muskelbiopsie mit IVKT unterzogen hatten, wurden alle Patienten mit anamnestisch akuten oder chronischen Beschwerden, wie Muskelschmerzen, -faszikulationen, -schwäche und -krämpfen ausgewählt. Ebenso wurden alle Patienten mit asymptomatisch persistierender CK-Erhöpfung in die Auswertung miteinbezogen. Weiterhin wurden alle Patienten mit Narkosekomplikationen, die denen einer Malignen Hyperthermie ähnlich waren, eingeschlossen.

213 Patienten erfüllten diese Kriterien. Ihre diagnostischen Daten bilden die Grundlage für die statistische Auswertung.

2.2. Diagnostik

2.2.1. Nicht-invasive Diagnostik

An nicht-invasiver Diagnostik wurden neben Anamnese und körperlich-neurologischer Untersuchung, EMG, Laktattest und Labor (CK, Myoglobin, GOT, GPT) durchgeführt.

2.2.2. Invasive Diagnostik

In Leitungsanästhesie oder triggerfreier Allgemeinanästhesie wurde den Patienten eine Muskelprobe aus dem Musculus vastus lateralis entnommen.

Anschliessend wurde das Biopsat für die Durchführung verschiedener histologischer Färbungen und histochemischer Verfahren, sowie des IVKT in einzelne Stücke aufgeteilt. Zum Nachweis struktureller, metabolischer und entzündlicher Prozesse wurde das Biopsat vom Pathologischen Institut, Abteilung Neuropathologie und vom Muskellabor der Neurologischen Universitätsklinik untersucht. Der IVTK wurde im Maligne Hyperthermie-Labor der Klinik für Anästhesiologie der Universität Würzburg durchgeführt.

Exkurs In-vitro-Kontrakturtest bei Maligner Hyperthermie:

Der IVKT mit Koffein und Halothan ist seit 1984 das standardisierte Verfahren zur Diagnosesicherung einer MH-Veranlagung und wird basierend auf dem Protokoll der European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) durchgeführt, welches für alle MH-Zentren in Europa verbindlichen Charakter hat [38]. Er wird bei Patienten durchgeführt, die eine klinische oder familiäre Vorgeschichte bezüglich einer MH, oder MH-ähnliche Narkosekomplikationen wie z.B. Rhabdomyolyse oder Masseterspasmus, zeigen [39, 40]. Dem Patienten wird dabei eine Muskelprobe von ca. 5 mm Dicke und 2,5 x 1,5 cm Länge (2–3 g) aus dem M. vastus lateralis unter Regionalanästhesie entnommen. Die gewonnenen Faserbündel werden dann in Einzelbündel mit circa 20 mm Länge sowie 2-3 mm Dicke getrennt und in einer Messkammer mit auf 37 °C erwärmter, carboxygener Krebs-Ringer-Lösung befestigt. Mit Hilfe eines Mikromanipulators werden die Muskelbündel vorgedehnt und mit 0,2 Hz elektrisch stimuliert, wodurch es zur Kontraktur des Muskelbündels kommt. Diese Muskelkontraktion wird als Kraft gemessen. Nach Äquilibration wird in jeweils stufenweise steigenden Konzentrationen einer Messkammer Halothan (0.11, 0.22 und 0.44mM) und einer anderen Messkammer Koffein (0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4 und 32 mM) zugeleitet. Die Diagnose Maligne Hyperthermie wird definiert als ein Anstieg von mehr als 2 mN über dem tiefsten Punkt der Ruhespannung bei einer Koffeinkonzentrationen von ≤ 2 mM und/oder einer Halothankonzentration von ≤ 0.44 mM, (abnormale Kontraktur) [40, 41].

Entsprechend des aufgezeichneten Kontrakturverhaltens des Muskelbündels ergeben sich folgende Diagnosen [31]:

MH Status	Bedeutung
MHS	MH-susceptible, d.h. es besteht eine Veranlagung für MH
MHE	MH-equivocal, d.h. eine Veranlagung für MH ist wahrscheinlich
MHEh	Kontraktorentwicklung nur unter Halothanexposition
MHEc	Kontraktorentwicklung nur unter Koffeinexposition
MHN	MH-normal, d.h. es besteht keine Veranlagung für MH

2.3. Methode der Datenerfassung und Auswertung

Zur computergestützten Datenerfassung wurde ein Evaluationsbogen mit den folgenden Beurteilungskriterien benutzt:

- Patientenzuweisung durch die neurologische Universitätsklinik Würzburg, die Universitätskinderklinik Würzburg oder ambulant
- Zeitlicher Verlauf der Beschwerden
- Auslöser der Beschwerden
- Symptomatik: Muskelschwäche, Krämpfe, Schmerzen
- Familienanamnese
- EMG
- Laktattest
- CK-Werte
- MH-Testergebnis
- Histopathologische Diagnostik
- Diagnosesicherung
- Definitive Diagnose der Myopathie

Die Daten wurden den Krankenakten und der MH-Datenbank entnommen. Zur besseren Auswertung wurden Untergruppen gebildet. Die Bildung dieser Gruppen erfolgte anhand des Symptomen- und Beschwerdetypus:

Gruppe A: Patienten mit chronischer klinischer Symptomatik

Gruppe B: Patienten mit asymptomatisch persistierender CK-Erhöpfung

Gruppe C: Patienten mit Narkosezwischenfällen

Gruppe D: Patienten mit akuter klinischer Symptomatik

3. ERGEBNISSE

3.1. Patientenherkunft

Die 213 Patienten dieser Studie wurden von der Universitätskinderklinik Würzburg, der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg und von externen Einrichtungen (u.a. Hausärzten, Neurologen) an das MH- Labor überwiesen.

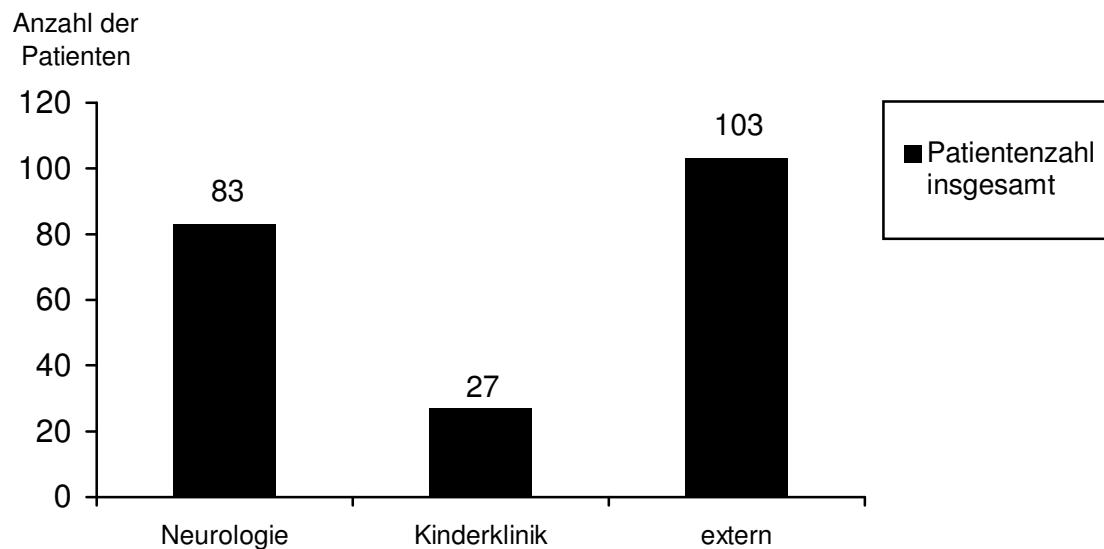


Abbildung 1: Patientenherkunft.

Insgesamt konnte bei 38 der 213 Patienten eine anderweitige Myopathie als die Maligne Hyperthermie diagnostiziert werden.

3.2. Zeitlicher Verlauf der Beschwerden, Auslöser und Symptomatik

3.2.1. Zeitlicher Verlauf der Beschwerden und Gruppeneinteilung

Die in die statistische Auswertung eingegangenen 213 Patienten wurden folgendermaßen in Gruppen unterteilt:

Gruppe	Anzahl der Patienten	Symptomatik
A	68 (32%)	Chronische klinische Symptomatik
B	16 (8%)	Asymptomatisch persistierende CK-Erhöhung
C	116 (54%)	Narkosezwischenfälle
D	13 (6%)	Akute klinische Symptomatik

Abbildung 2: Gruppeneinteilung A-D.

3.2.2. Auslöser und Symptome

In **Gruppe A** (Patienten mit chronischer klinischer Symptomatik) gab die Mehrzahl der Patienten (76%) nach Belastung Beschwerden an, während jeweils 12% in Ruhe und 12% bei unklaren Auslösern über Beschwerden klagten. Zu den Beschwerden gehörten Faszikulationen und Parästhesien, Muskelschmerzen, -krämpfe und -schwäche.

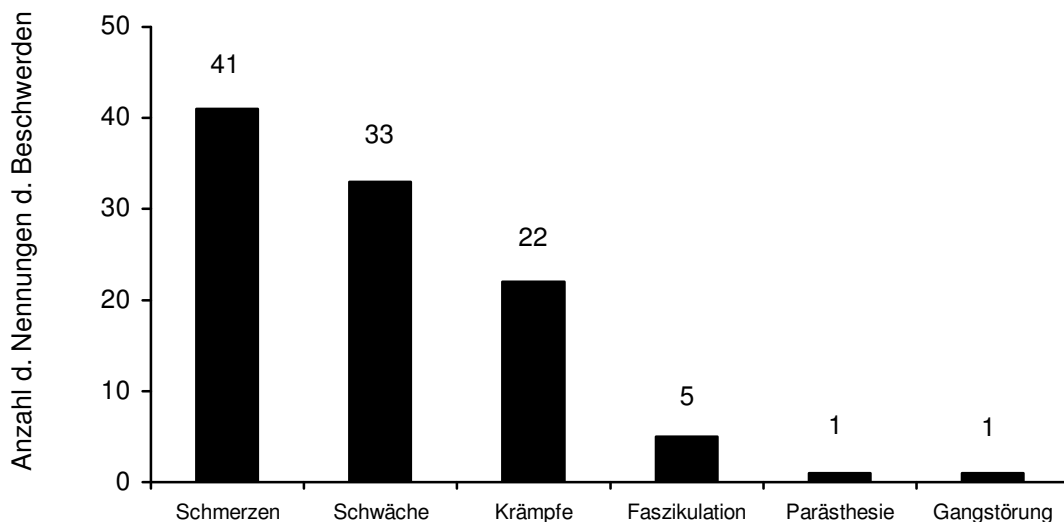


Abbildung 3: Symptomatik der Patienten in Gruppe A (Patienten mit chronischen Muskelbeschwerden n = 68) mit Mehrfachnennung.

Bei den 16 Patienten mit asymptomatisch persistierender CK-Erhöhung (**Gruppe B**), fand sich keine Ursache beziehungsweise keine auslösende Situation für die CK-Erhöhung. Die Patienten hatten keine Beschwerden und als einziges Symptom bestand eine zufällig entdeckte, persistierende CK-Erhöhung.

Bei allen 116 Patienten der **Gruppe C** kam es während der Narkose zu Komplikationen. Zusätzlich zu der Symptomatik während der Narkose berichtete ein Patient bereits vor der Narkose über Muskelschmerzen. Postoperativ berichteten 8 Patienten über Muskelschmerzen und weitere 2 Patienten zusätzlich über Muskelschwäche. Die über die Gesamtzahl der Patienten hinausgehende Summe der genannten Symptome ergibt sich aufgrund von Mehrfachnennung der Symptome. So fand sich bei insgesamt 84 der 116 Patienten eine Rhabdomyolyse (RM) und bei 62 Patienten ein Masseterspasmus. Es gab 39 Patienten mit Temperaturanstieg, 14 mit Rigor, 18 mit Ventrikulärer Extrasystolie (VES), 8 mit Hyperkapnie, 3 mit Faszikulationen, 2 mit Muskelsymptomen (Schwäche und Krämpfe).

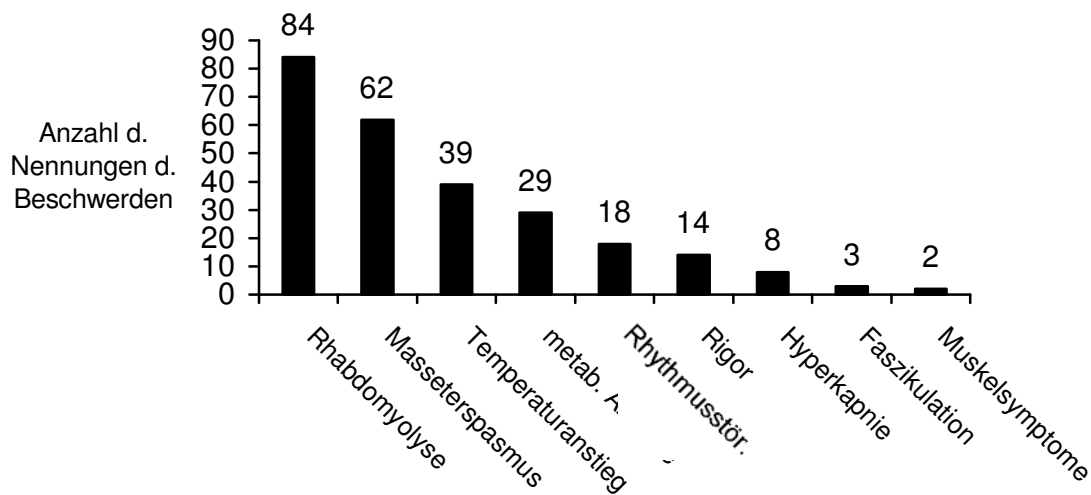


Abbildung 4: Symptomatik der Patienten in **Gruppe C** (Patienten mit Narkosezwischenfällen n =116) mit Mehrfachnennung.

Bei den 13 Patienten der **Gruppe D** (akute klinische Symptomatik) ergaben sich verschiedene Auslöser der Beschwerden. Die Mehrzahl der Symptome zeigte sich in Muskelschwäche und Muskelschmerzen.

Gruppe	Auslöser der Beschwerden	Anzahl der Patienten	Symptomatik
D	Nach Kälte und Fasten	1 (8%)	Muskelschwäche
	Nach Infekt	1 (8%)	Muskelschmerzen
	Nach Neuroleptikagabe	4 (28%)	MNS-Symptomatik
	Nach Wundrevision	1 (8%)	CK akut erhöht
	Nach Autounfall	1 (8%)	CK akut erhöht
	Nach Benzofibratgabe	1 (8%)	Muskelschmerzen
	Beim Joggen	1 (8%)	Muskelschwäche
	Nach Inhalation v. Benzindämpfen	1 (8%)	Schmerzen+ Krämpfe
	Nach Steroidinjektion	1 (8%)	Muskelschwäche+CK-Erhöhung
	Unklare Ursache	1 (8%)	Ptosis

Abbildung 5: Auslöser, Anzahl der Patienten und Symptomatik der **Gruppe D** (Patienten mit akuter klinischer Symptomatik n=13.)

3.3. Diagnostik

3.3.1. Nicht-invasive Diagnostik

3.3.1.1. Familienanamnese

Bei 45 von den 213 Patienten war die Familienanamnese nicht eruierbar. Es zeigte sich, dass in den **Gruppen B** (asymptomatisch persistierende CK-Erhöhung), **C** (Narkosezwischenfälle) und **D** (akute klinische Symptomatik) der prozentuale Anteil der Patienten mit auffälliger, myopathischer Familienanamnese annähernd gleich war (15%). In **Gruppe A** (chronische klinische Symptomatik) hingegen fand sich ein doppelt so hoher Anteil (30%) von Patienten mit positiver Familienanamnese.

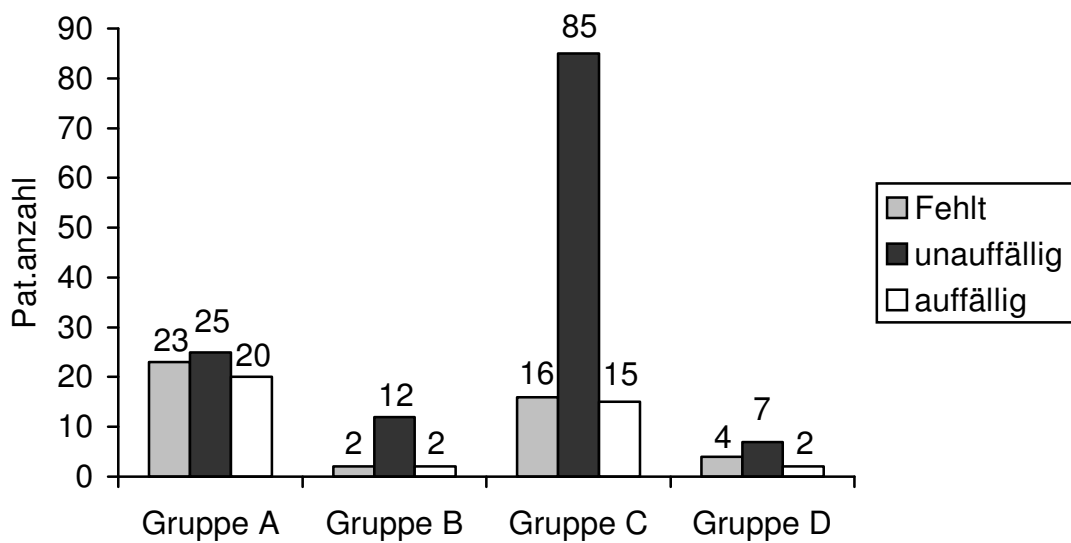


Abbildung 6: Auswertung der Familienanamnese in den Gruppen A-D. Anzahl der Patienten.

3.3.1.2. Creatinkinasebestimmung

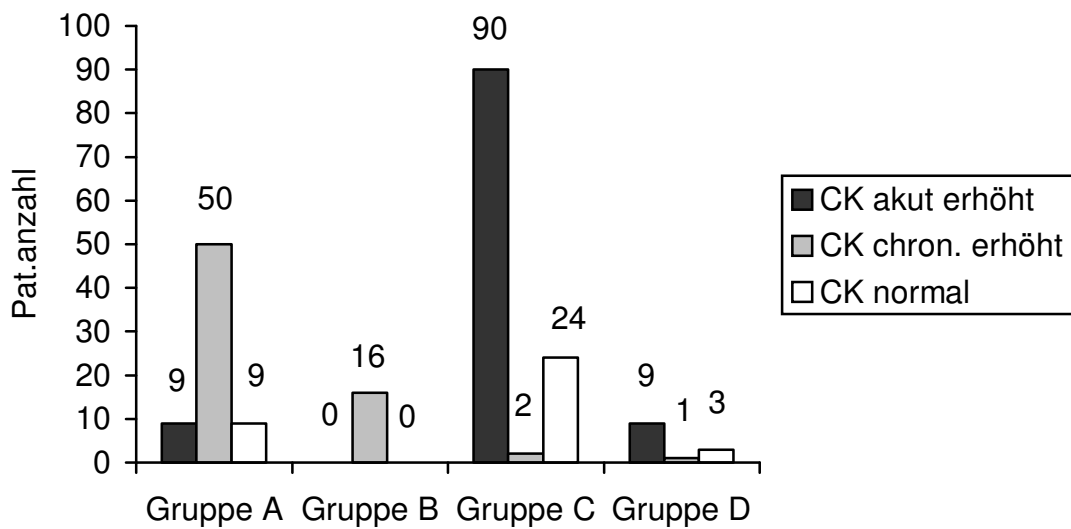


Abbildung 7: Creatinkinasebestimmung und Verteilung in den einzelnen Gruppen A-D.

3.3.1.3. EMG

166 der 213 Patientenakten war keine nähere Angabe zu entnehmen, ob ein EMG durchgeführt wurde.

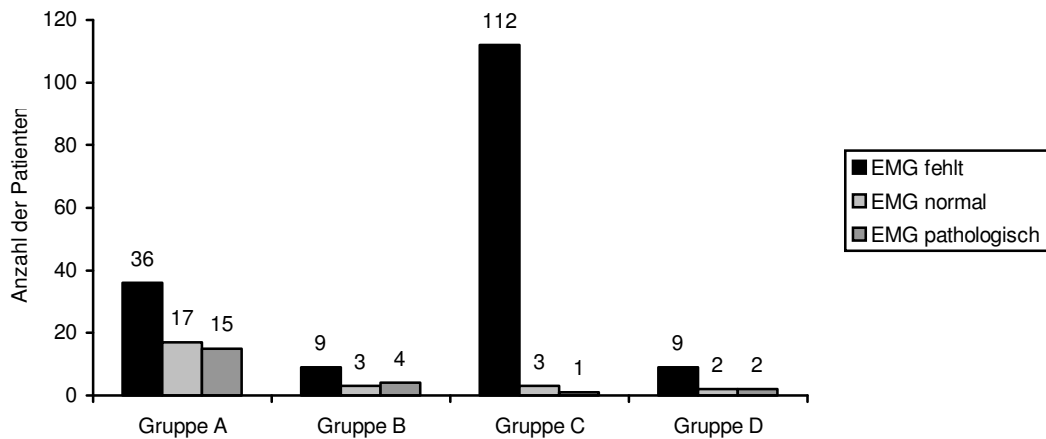


Abbildung 8: Anzahl der Patienten mit fehlendem, normalem oder pathologischem EMG in den verschiedenen Gruppen A-D.

3.3.1.4. Laktattest

Bei 17 der 213 Patienten wurde ein Laktattest durchgeführt. Den restlichen Patientenakten war nicht zu entnehmen, ob ein Laktattest durchgeführt wurde.

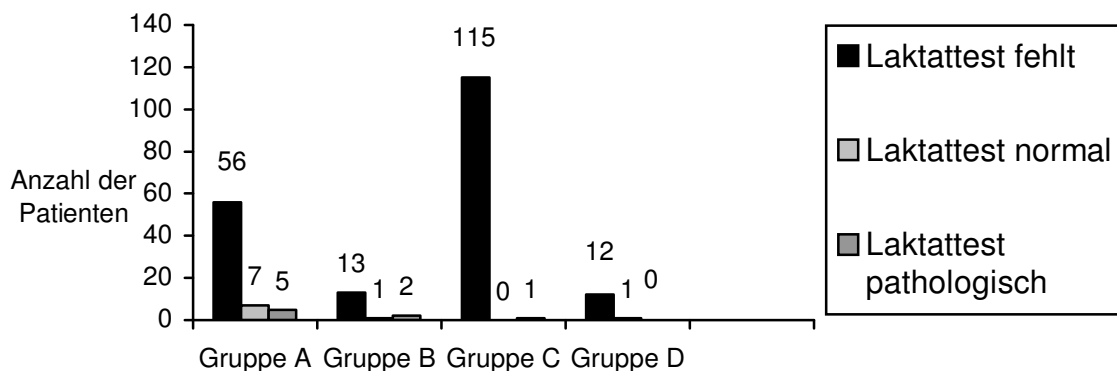


Abbildung 9: Anzahl der Patienten mit fehlendem, normalen oder pathologischen Laktattest in den einzelnen Gruppen A-D.

3.3.2. Invasive Diagnostik

3.3.2.1. In-vitro-Kontraktur-Test Ergebnis

Die Ergebnisse zeigen, dass 75 (35%) der 213 untersuchten Patienten eine MH-Disposition hatten, während bei 138 (65%) Patienten eine MH-Disposition ausgeschlossen werden konnte. In der **Gruppe C** der Patienten mit Narkosezwischenfällen fand sich ein höherer Anteil an MH-positiv getesteten Patienten, als in den anderen 3 Gruppen, die in etwa die gleiche Anzahl an MH-positiven Patienten zeigten.

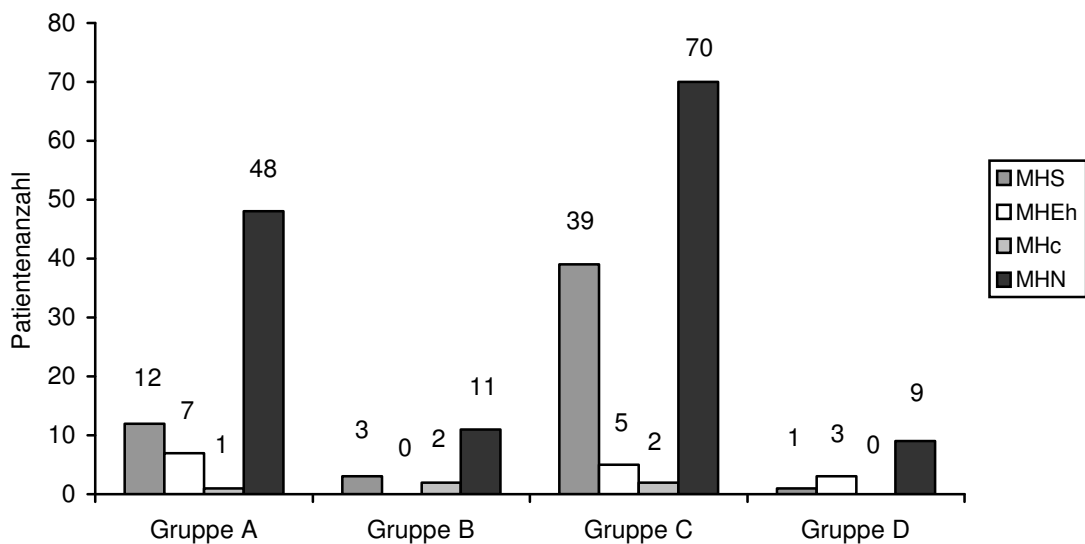


Abbildung 10: In-vitro-Kontraktur-Test Ergebnis der einzelnen Gruppen A-D.

3.3.2.2. Histopathologische Befunde

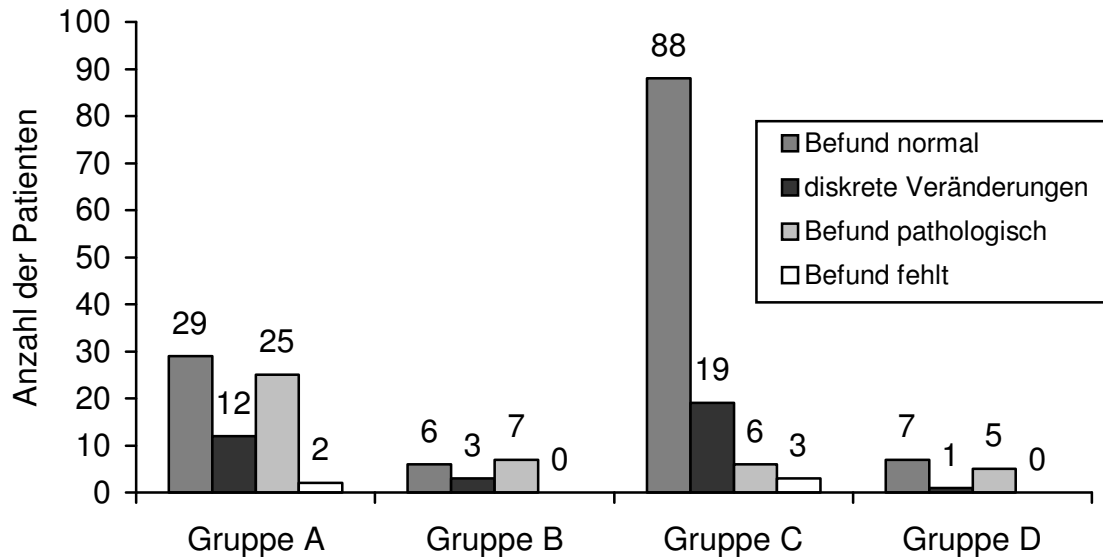


Abbildung 11: Histologische und histochemische Befunde des *M. vastus lateralis* bei Patienten mit chron. Beschwerden (**Gruppe A**), persist. CK-Erhöhung (**Gruppe B**), Narkosezwischenfällen (**Gruppe C**) und mit akuten Beschwerden (**Gruppe D**).

3.4. Diagnosesicherung

3.4.1. Untersuchungsmethoden

Um die Diagnose einer anderweitigen Myopathie neben einer MH-Disposition zu sichern, wurde die entnommene Muskelprobe neben dem IVKT histologischen, histochemischen und genetischen Untersuchungen zugeführt. Nachfolgender Abbildung sind die einzelnen Untersuchungsmethoden und ihre Bedeutung bezüglich der Diagnosesicherung der **38 Patienten mit anderweitiger Myopathie** als die Maligne Hyperthermie zu entnehmen. Da einige Myopathiediagnosen von mehreren Instituten bestätigt wurden, kann man zusammenfassend sagen, dass insgesamt 55% der definitiven anderweitigen Myopathien durch histologische Färbungen, 34% durch histochemische Verfahren, 16% durch genetische Untersuchungsmethoden und weitere 11% durch klinische Symptome, die denen des malignen neuroleptischen Syndroms entsprechend, gesichert wurden.

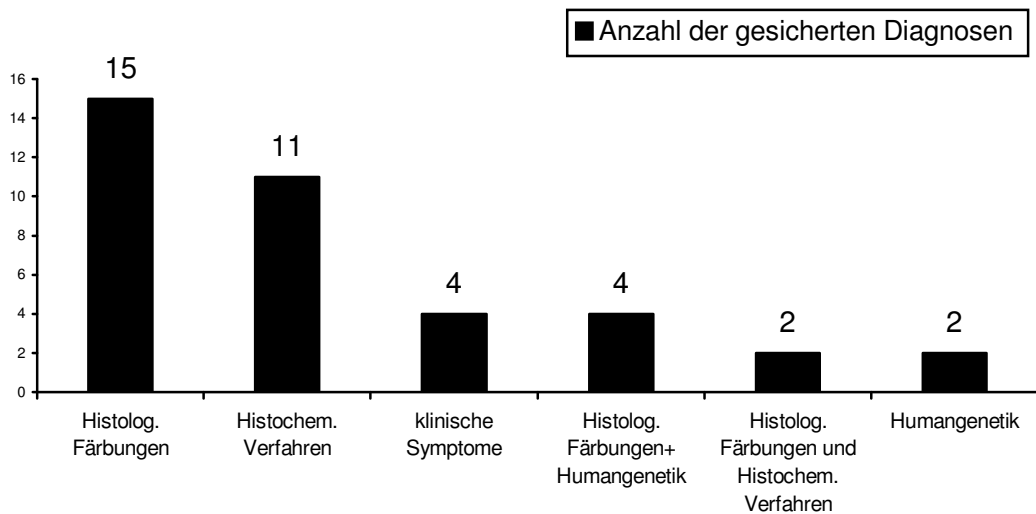


Abbildung 12: Diagnosesicherung der 38 anderweitigen Myopathien durch die verschiedenen Untersuchungsmethoden mit Mehrfachnennung.

3.4.2. Diagnose bezüglich der Patientenherkunft

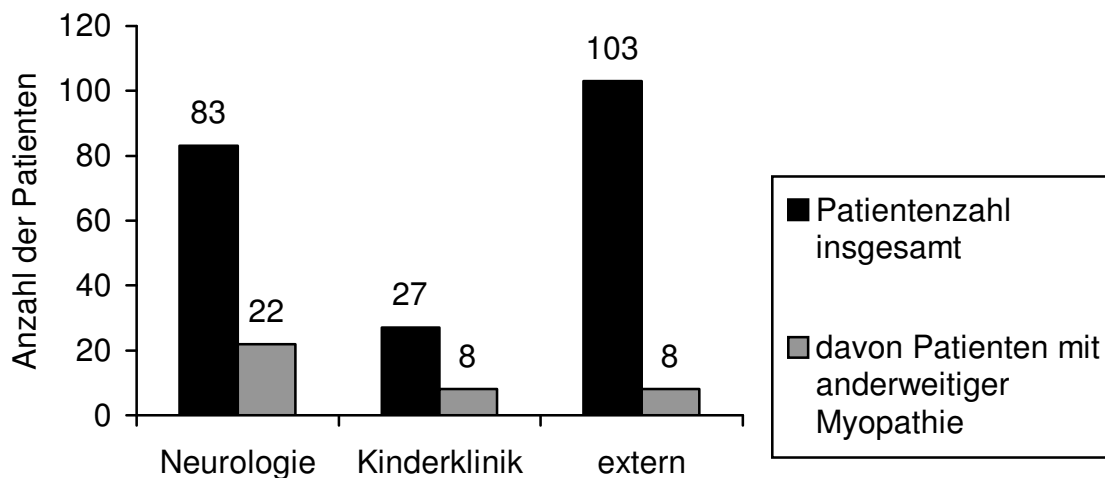


Abbildung 13: Patientenherkunft und Patienten mit gesicherter anderweitischer Myopathie.

3.4.3. Zusammenhang von IVKT-Ergebnis und anderweitischer Myopathie

Nachfolgende Abbildung zeigt die Korrelation zwischen IVKT-Ergebnis und zusätzlich diagnostizierter anderweitischer Myopathie. Unter den MH-positiven Patienten fand sich in 16% der Fälle eine anderweitige Myopathie, bei den MH-negativen Patienten waren es 20%. Bei 32% der 38 Patienten mit anderweitischer

Myopathie konnte gleichzeitig im IVKT eine MH-Disposition nachgewiesen werden.

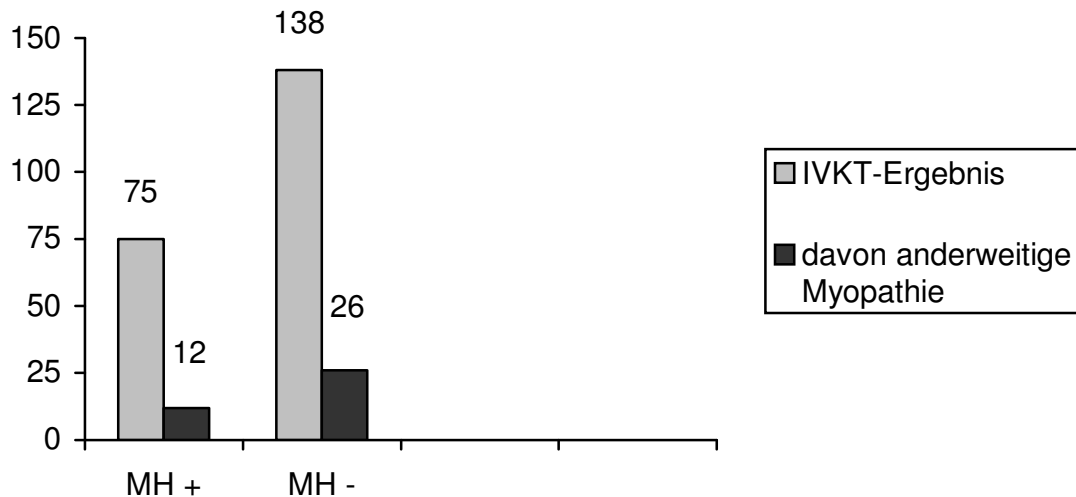


Abbildung 14: IVKT-Ergebnisse und Patientenzahl mit zusätzlich anderweitiger Myopathie.

40% der MH positiven Patienten in **Gruppe A** (chronische klinische Symptomatik) und auch in **Gruppe B** (asymptomatisch persistierende CK-Erhöhung) hatten zusätzlich zur MH-Disposition eine anderweitige Myopathie. In **Gruppe C** (Narkosezwischenfälle) war dieser Anteil mit nur 4% deutlich geringer, in **Gruppe D** (akute klinische Symptomatik) lag er sogar bei 0%.

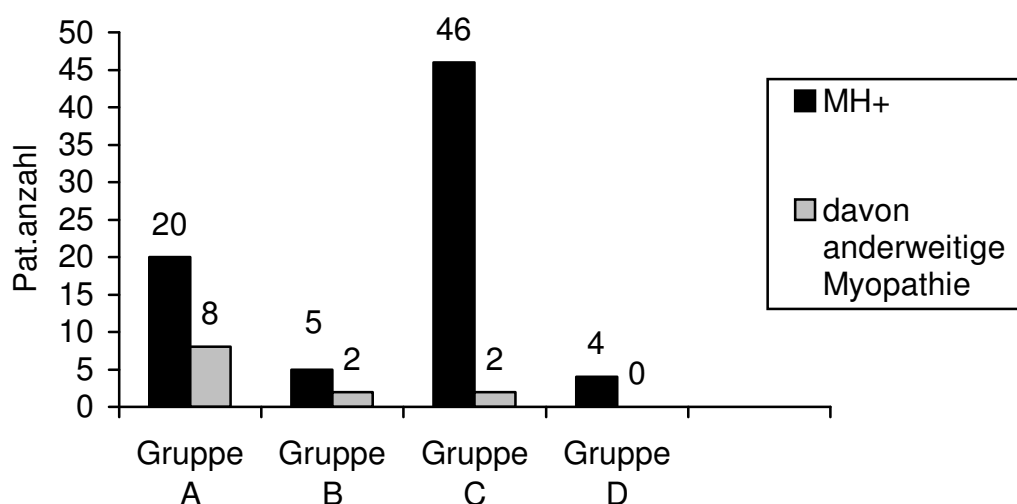


Abbildung 15: MH+ getestete Patienten mit zusätzlicher anderweitiger Myopathie in den einzelnen Gruppen A-D.

3.5. Art der anderweitigen Myopathien

Art der Myopathie (Ursache)	Patientenanzahl	Art der Myopathie im Detail
Allgemein	7 (18%)	Myopathie allgemein
Entzündlich	5 (13%)	Myositis allgemein (3x) 1x Einschlußkörperchenmyositis 1x Dermatomyositis
Metabolisch	7 (18%)	4x Glykogenose Typ Mc Ardle 1x Lipidmyopathie 1x Mitochondriale Myopathie 1x Carnitin-Palmitoyl-Transferase-Mangel (CPT)
Neurogen	3 (10%)	1x Spinale Muskelatrophie Typ Kugelberg-Welander 1x neuronale Muskelatrophie 1x Charcot-Marie-Tooth Erkrankung
Dystroph	10 (26%)	2x allgemeine Dystrophie 5x Becker Dystrophie 2x Duchenne Dystrophie 1x Rigid Spine Syndrom
Myoton	0 (0%)	-----
MNS	4 (10%)	4x malignes neurolept. Syndrom
Kongenital	2 (5%)	2x Central Core Disease (CCD)
Endokrin	0 (0%)	-----

Abbildung 16: Art der anderweitigen Myopathien im Detail. In der Gruppe der allgemeinen Myopathien war keine genaue Zuordnung der Myopathieart aus den Krankenakten ersichtlich.

3.6. Myopathieanteil der einzelnen Gruppen

In der **Gruppe C** (Narkosezwischenfälle) war der Anteil der Patienten mit diagnostizierter anderweitiger Myopathie als die MH mit 4% um ein Vielfaches kleiner, als in den anderen 3 **Gruppen A** (chronische klinische Symptome), **B** (asymptomatisch persistierende CK-Erhöhung) und **D** (akute klinische

Symptome). Lediglich bei einem Patienten mit Masseterspasmus konnte eine anderweitige Myopathie diagnostiziert werden.

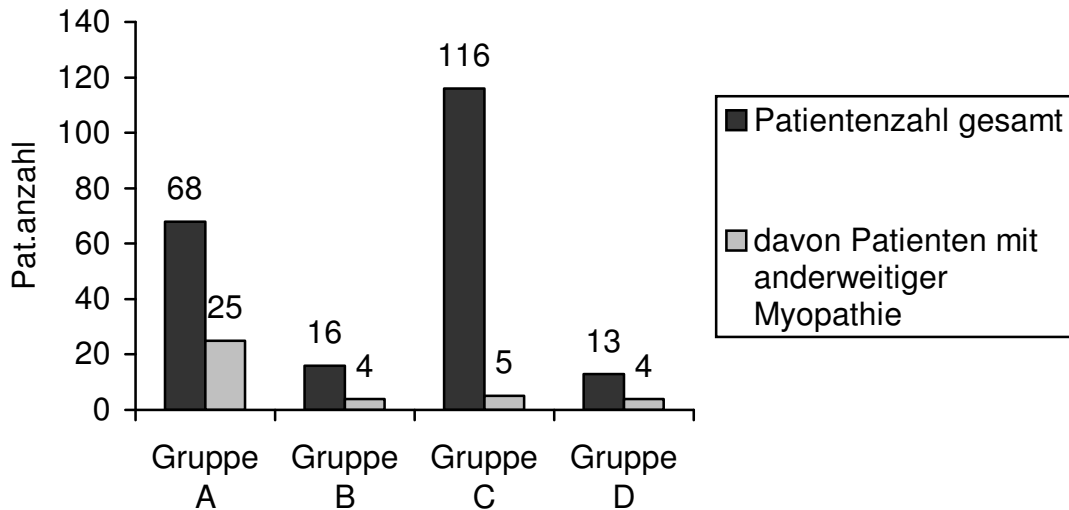


Abbildung 17: Patientenanzahl mit anderweitiger Myopathie in den verschiedenen Gruppen A-D.

3.7. Zusammenfassung der Ergebnisse der 38 Patienten mit anderweitiger Myopathie

Datenerklärung:

Familienanamnese:	0= fehlt	- = unauffällig	+ = auffällig	
EMG:	0= fehlt	- = normal	+ = patholog.	
Laktattest:	0= fehlt	- = normal	+ = patholog.	
CK-Wert: Norm: < 80 U/l	0= fehlt	- = normal	+ = chron. erhöht	(+) = akut erhöht
MH-Ergebnis:	- = MH-negativ	+ = MH-positiv	+H = MH+H	+C = MH-C
Befunde:	- = unauffällig	(+) = diskrete Veränderungen	+ = patholog.	

Gruppe A: Patienten mit chronischer klinischer Symptomatik

Myopathie	Leitsymptome	Familie	EMG	Laktat	CK	MH	Befund	Diagnose
Allgemein	Schwäche	-	+	0	+	-	+	Histochemie
Allgemein	Schmerzen	+	+	+	+	+	+	Histologie
Allgemein	Schwäche	0	-	0	+	+H	+	Histochemie
Myositis	Krämpfe-Schmerzen	+	+	0	+	-	+	Histochemie Histologie
Myositis	Krämpfe-Schmerzen	0	0	0	+	+	+	Histologie
Dermato-myositis	Schwäche	0	+	0	+	-	+	Histochemie
Einschluß-körperchen-myositis	Schmerzen-Schwäche	-	0	0	-	-	-	Histochemie
Glykogenose	Krämpfe-Schmerzen	+	-	-	+	+	+	Histologie
Glykogenose	Schmerzen	-	-	+	+	-	-	Histochemie
Glykogenose	Schmerzen-Schwäche	+	-	-	+	-	(+)	Histochemie
Glykogenose	Schmerzen-Schwäche	-	0	0	(+)	-	+	Histochemie
CPT-Mangel	Schmerzen	-	0	+	-	-	+	Histochemie
Kugelberg-Welander	Schwäche	0	+	0	+	-	-	Histochemie
Neuron. Muskelatrophie	Schwäche	0	0	0	(+)	+H	-	Histologie
Marie-Charcot-Tooth	Auffälliger Gang	+	-	0	+	-	+	Histologie
Dystrophie allg.	Schwäche	0	0	0	+	-	+	Histologie
Duchenne	Schwäche	0	0	0	+	+	+	Histologie Genetik
Duchenne	Schwäche	0	0	0	+	-	+	Histologie
Becker	Krämpfe-Schmerzen	-	0	0	+	+H	+	Histologie Genetik
Becker	Schwäche	+	+	0	+	-	+	Genetik
Becker	Schmerzen-Schwäche	-	+	0	+	-	(+)	Histochemie Histologie
Becker	Schmerzen-Schwäche	+	0	0	+	-	+	Histologie Genetik
Rigid-Spine	Schmerzen	+	0	0	+	-	+	Histologie
CCD	Schmerzen	-	0	-	+	+	+	Histologie

CCD	Schwäche	0	0	0	+	-	+	Histochemie
-----	----------	---	---	---	---	---	---	-------------

Abbildung 18: **Gruppe A** (chronische klinische Symptome) Übersicht

Gruppe B: Patienten mit asymptomatisch persistierender CK-Erhöhung

Myopathie	Symptome	Familie	EMG	Laktat	CK	MH	Befund	Diagnose
Allgemein	Asymptomatisch	-	0	+	+	+	+	Histochemie Genetik
Myositis	Asymptomatisch	0	0	+	+	-	+	Histochemie
Mitochondriale Myopathie	Asymptomatisch	+	+	0	+	-	(+)	Histochemie
Becker	Asymptomatisch	-	0	0	+	+C	+	Genetik

Abbildung 19: **Gruppe B** (asymptomatisch persistierende CK-Erhöhung) Übersicht.

Gruppe C: Patienten mit Narkosezwischenfällen

Myopathie	Symptome	Familie	EMG	Laktat	CK	MH	Befund	Diagnose
Allgemein	Rhabdomyolyse-Myoglobinurie	-	0	0	(+)	+	+	Histologie
Allgemein	Rhabdomyolyse Myoglobinurie Temperaturanstieg	0	0	0	(+)	-	+	Histologie
Allgemein	Rhabdomyolyse Masseterspasmus	0	0	0	(+)		+	Histologie
Dystrophie allg.	Rhabdomyolyse Temperaturanstieg Metab. Azidose	-	0	0	(+)	+	(+)	Histochemie
Lipidmyopathie	Rhabdomyolyse Myoglobinurie Postop.Schmerzen + Schwäche	-	0	0	(+)	-	(+)	Histologie

Abbildung 20 **Gruppe C** (Narkosezwischenfälle) Übersicht.

Gruppe D: Patienten mit akuter klinischer Symptomatik

Myopathie	Symptome	Familie	EMG	Laktat	CK	MH	Befund	Diagnose
MNS	MNS	-	0	0	-	-	-	Klinisch
MNS	MNS	0	0	0	(+)	-	+	Klinisch
MNS	MNS	-	+	0	-	-	+	Klinisch
MNS	MNS	0	+	0	+	-	-	Klinisch

Abbildung 21: **Gruppe D** (akute klinische Symptome) Übersicht.

4. DISKUSSION

Die vorliegende retrospektive Untersuchung sollte den Beitrag einer invasiven Muskelbiopsie zur Diagnosefindung bei Patienten mit Verdacht auf Myopathie klären, um eine optimale medizinische Versorgung der Patienten zu gewährleisten.

Myopathien sind Krankheitsbilder der Skelettmuskulatur, die durch vielfältige genetische oder erworbene pathologische Vorgänge in den Muskelzellen verursacht werden [18]. Nicht-invasive Untersuchungen wie die neurophysiologische Diagnostik (Neurographie, EMG) helfen eine Neuropathie auszuschliessen, akute Muskelveränderungen einzuordnen, sowie Störungen der muskulären Erregungsbildung und -fortleitung einzugrenzen. Bildgebende Verfahren wie Myosonographie, CT und NMR sind zwar hilfreich bei der Abschätzung der Verteilung von Atrophien, von Fett- und Bindegewebe und sind ausserdem eine Unterstützung bei der Wahl des Biopsieortes, der diagnostische Wert ist jedoch begrenzt, denn eine spezifische, exakte Diagnose kann nicht gestellt werden [26]. Die nicht-invasive Untersuchung des muskulären Energiestoffwechsels mittels P-NMR-Spektroskopie gewinnt zunehmend an Bedeutung. Mit Hilfe dieser Methode sind Phosphokreatin, anorganisches Phosphat und ATP messbar. Bei metabolischen Myopathien finden sich z.B. Abnormitäten des Muskels in Ruhe sowie unter standardisierten Belastungsbedingungen [26]. Zur weiteren Klassifikation hereditärer Myopathien wird häufig eine DNA-Analyse des Muskelgewebes durchgeführt. Bei fehlender Diagnosesicherung durch nicht-invasive Untersuchungsmethoden bei Verdacht auf Myopathie wird zusätzlich eine invasive Muskelbiopsie durchgeführt. Die Durchführung einer Muskelbiopsie als invasive Maßnahme am Ende des Diagnoseprozesses, dient insbesondere zum definitiven Nachweis einer dystrophischen, metabolischen, entzündlichen, kongenitalen, endokrinen sowie myotonen Myopathie, sowie der Klärung einer nicht eindeutig als "myogen" oder "neurogen" einzuordnenden Erkrankung [15, 18, 26].

Differentialdiagnostisch wichtige Rückschlüsse auf die Art der Myopathien ergeben sich bereits aufgrund der Verlaufscharakteristik, dem

Verteilungsmuster der betroffenen Muskulatur und der Erkrankung weiterer Organsysteme (z.B. Kardiomyopathie bei Duchenne Dystrophie). Systemische Myopathien unterscheiden sich häufig in ihrer zeitlichen Verlaufscharakteristik. So findet man bei endokrinen Myopathien oder Myositiden häufig einen etwas schnelleren Krankheitsverlauf als z.B. bei den Muskeldystrophien, die eher einen langsam progredienten Verlauf zeigen.

Gesicht	Schultergürtel	Beckengürtel	Distal
- Myasthenie	- skapulohumerale	- Duchenne/ Becker-	- Dystrophia
- okulopharyngeale	Muskeldystrophie	Muskeldystrophie	myotonica
Muskeldystrophie	- Emery-Dreifuss-	- Gliedergürtel-	- distale Myopathie
- mitochondriale	Dystrophie	dystrophie	- Einschlusskörper-
Myopathie	- Myositis	- Myositis	myositis
- Dystrophia			
Myotonica			
- Strukturmyopathie			

Abbildung 22: Verteilungsmuster systemischer Myopathien.

Hieraus ergibt sich schon eine Differenzierung der diagnostischen Vorgehensweise bei Verdacht auf Myopathie zwischen den einzelnen Myopathieförmern. So ist bei Myotonien heute in der Regel keine Muskelbiopsie mehr erforderlich, da die Diagnose mittels Klinik, EMG und Molekularbiologie ausreichend gesichert werden kann. Ebenso steht bei endokrinen Myopathien die endokrinologische Diagnostik im Vordergrund, da sowohl EMG als auch Muskelbiopsie nur geringe Auffälligkeiten zeigen und hier nur wenig aussagekräftig sind [15]. Die Durchführung von standardisierten Belastungstests erscheint sinnvoll bei v.a. metabolische Myopathie und ist bei anderen Myopathieförmern nicht zwingend erforderlich. Die Bestimmung von Autoantikörpern macht insbesondere Sinn bei Verdacht auf Polymyositis oder Dermatomyositis.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Daten von Patienten aus dem Maligne Hyperthermie Labor Würzburg ausgewertet, die sich einer Muskelbiopsie mit IVKT und histologischer/histochemischer Untersuchung unterzogen. Bei 213 eingeschlossenen Patienten bestand in 32% eine

chronische klinische Symptomatik, in 8% eine asymptomatisch persistierende CK-Erhöhung, in 54% Narkosezwischenfälle und in 6% eine akute klinische Symptomatik (ohne Narkosezwischenfälle).

Neben einer gründlichen körperlich-neurologischen Untersuchung, Laborkontrollen (CK, Myoglobin, GPT, GOT, Blutbild, Elektrolyte), EMG und Laktattest wurde bei diesen Patienten eine Muskelbiopsie mit IVKT und histopathologischer Untersuchung durchgeführt. Bei 18% der untersuchten Patienten wurde eine anderweitige Myopathie als die Maligne Hyperthermie diagnostiziert. Im IVKT wurde bei insgesamt 35% eine MH-Disposition festgestellt, während bei 65% der Patienten eine MH-Disposition ausgeschlossen werden konnte. Bei 16% der 75 Patienten mit positivem IVKT wurde zusätzlich zur Malignen Hyperthermie noch eine anderweitige Myopathie diagnostiziert. Lediglich 24% der 38 Patienten mit anderweitiger Myopathie als die Maligne Hyperthermie berichteten über eine positive Familienanamnese. Bis auf 2 hatten alle 38 Patienten mit anderweitiger Myopathie erhöhte CK-Werte von 120 U/l bis 32000 U/l (normal: < 80 U/l). Bei nur einem Patienten mit Masseterspasmus während Narkose wurde eine anderweitige Myopathie diagnostiziert. Eine MH-Disposition konnte bei diesem Patienten nicht festgestellt werden.

In vielen Artikeln wird von einem Zusammenhang zwischen einer MH-Disposition und einer weiteren neuromuskulären Erkrankung (NME) gesprochen. So beschreibt Baur [1, 2] zahlreiche neuromuskuläre Erkrankungen, bei denen gehäuft ein positiver IVKT und MH-ähnliche Episoden auftraten [3]. Wappler konnte aufzeigen, dass 69% der Patienten mit gesicherter anderweitiger NME gleichzeitig eine MH-Disposition aufweisen [36]. In der Untersuchung von Heytens fand sich ein Prozentsatz von 20% mit MH-Disposition unter den Patienten mit diagnostizierter anderweitiger neuromuskulärer Erkrankung [13]. In unserer Studie hatten 32% der 38 Patienten mit anderweitiger Myopathie zusätzlich eine MH-Disposition.

Desweiteren demonstrieren zahlreiche Studien (Lit.), dass 30-50% der Patienten mit MH-Disposition unspezifische myopathologische Veränderungen

aufweisen [36]. Deswegen erscheint es sinnvoll bei Patienten mit MH-Verdacht, bzw. Disposition neben dem IVKT eine weiterführende neuromuskuläre Diagnostik mit histopathologischer Untersuchung durchzuführen. In vorliegender Studie zeigten 40% der 75 Patienten mit MH-Veranlagung morphologische Abweichungen in der histologischen Untersuchung des Biopsates. Offensichtlich wird die Diagnose einer MH-Disposition bei Patienten mit neuromuskulärer Erkrankung häufiger gestellt und sollte somit als unspezifischer Hinweis für eine andere neuromuskuläre Erkrankung gewertet werden [1, 36, 10].

Bereits Rosenberg empfiehlt, dass alle Patienten mit dem Verdacht auf eine neuromuskuläre Erkrankung, die durch Narkosekomplikationen ähnlich einer Malignen Hyperthermie, auffielen, muskelbiopsiert werden sollten, u.a. mit Durchführung des IVKT und histopathologischer Untersuchung, um eine eventuell klinisch inapparente Myopathie aufzudecken [42]. Ebenso weist Breucking auf die Notwendigkeit einer Muskelbiopsie hin, da bei Kindern mit nicht erkannter neuromuskulärer Erkrankung eine Narkose zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen kann [12]. Baur spricht von einem hohen Gefährdungspotential im Rahmen von Allgemeinanästhesien bei NME-Patienten, da es nach Gabe von depolarisierenden Muskelrelaxantien (Trigger) und volatilen Inhalationsanästhetika bei diesen Patienten gehäuft zu MH-ähnlichen Symptomen (u.a. Muskelkontrakturen, Temperaturanstieg, Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie) und damit zu massiven anästhesiologischen Problemen kam. Bei anderweitigen Myopathien birgt die Gabe von depolarisierenden Muskelrelaxantien das höchste Gefährdungspotential. Durch Succinylcholin droht z.B. bei spinalen Muskelatrophien, bei Dystrophien u.a. ein plötzlicher Herzstillstand durch eine Succinylcholin-induzierte Hyperkaliämie [1, 2, 12, 19]. Gehäuft treten diese Komplikationen bei NME-Patienten auf, da aufgrund der veränderten Membraneigenschaften oder Stoffwechselforgänge die Muskelleistung vermindert ist und kompensatorisch die Zahl der postsynaptischen Azetylcholin-Rezeptoren über die motorischen Endplatten hinaus erhöht ist. Succinylcholin führt so zu einer Depolarisation der Muskelmembran mit überschüssender Freisetzung von Kalium. Substanzen

wie z.B. volatile Inhalationsanästhetika greifen an Ionenkanälen oder anderen Zellmembranstrukturen an und können zu einer weiteren Desintegration der Muskelmembran mit lebensbedrohlichen Komplikationen (u.a. Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie, Muskelkontraktur, Hyperthermie und Herzstillstand) führen [1, 36, 12]. Hier ist die Pathogenese also eine ganz andere als bei der MH. Ein vermehrtes Auftreten von Narkosekomplikationen findet sich insbesondere bei Patienten mit Muskeldystrophien vom Typ Becker und Duchenne, episodischen Lähmungen, Myotonia congenita, myotoner Dystrophie und Paramyotonia congenita [19, 43]. Die individuelle Wirkung von sog. Triggersubstanzen ist bei vielen Myopathien nicht genau vorhersagbar bzw. unbekannt und daher sollte in diesen Fällen bei Narkosen auf Substanzen mit intrinsischer Wirkung auf die Skelettmuskulatur verzichtet werden (volatile Inhalationsanästhetika und depolarisierende Muskelrelaxantien).

Bei 5 (4%) der 116 Patienten mit Narkosezwischenfällen (Gruppe C) konnte eine anderweitige Myopathie als die Maligne Hyperthermie diagnostiziert werden. Bei allen 5 Patienten mit anderweitiger Myopathie kam es während der Narkose zur Rhabdomyolyse mit CK-Erhöhung (bis zu 60000 U/l), bei 2 Patienten zum Temperaturanstieg und bei je 1 Patient zum Masseterspasmus und zur metabolischen Azidose. Bei 40% Patienten der Gruppe C wurde im IVKT eine MH-Disposition diagnostiziert.

Baur, Wappler u.a. sprechen von einem Zusammenhang von MH-Disposition und anderweitiger Myopathie, wobei die MH-Disposition ein unspezifischer Hinweis auf eine weitere neuromuskuläre Erkrankung sein kann [1, 36]. In der Gruppe der Patienten mit Narkosezwischenfällen fand sich allerdings ein nur sehr geringer Prozentsatz von 4% an Patienten mit MH-Disposition und gleichzeitig vorhandener anderweitiger Myopathie. Lediglich die klinische Symptomatik während der Narkose lies an eine MH-Disposition oder andere Myopathie denken, da präoperativ weder Familien- noch Eigenanamnese, noch körperlich-neurologische Untersuchung oder Laborkontrollen Hinweise auf eine bestehende Myopathie ergaben. Letztendlich wurde hier die definitive Diagnose

einer Myopathie durch die Untersuchung der Muskelprobe im IVKT und der histopathologischen Untersuchung gestellt.

Anmerkung: Der während einer Narkose durch Succinylcholin auftretende Masseterspasmus bei NME-Patienten ist meist Zeichen einer myotonen Reaktion und ein unspezifisches Symptom einer Myopathie [1]. Jedoch sollte das Auftreten eines Masseterspasmus differentialdiagnostisch immer als ein Frühzeichen einer sich eventuell anbahnenden MH-Krise angesehen werden [1, 42].

Unter den 68 Patienten der Gruppe A mit chronischer klinischer Symptomatik fand sich ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit anderweitiger Myopathie, als bei den Patienten der Gruppe C mit Narkosezwischenfällen. Als Leitsymptome gaben die meisten Patienten dieser Gruppe Muskelschmerzen, -schwäche und -krämpfe an. Bei 37% der 68 Patienten konnte mit Hilfe der Muskelbiopsie und histopathologischer Untersuchung der Muskelprobe eine anderweitige Myopathie als die Maligne Hyperthermie gesichert werden. Im IVKT wurde bei 29% der 68 Patienten der Gruppe A eine MH-Disposition diagnostiziert. 40% der Patienten mit positivem IVKT der Gruppe A hatten gleichzeitig noch eine anderweitige Myopathie. Der CK-Wert war bei 92% der 25 Patienten mit anderweitiger Myopathie in Gruppe A, akut oder chronisch erhöht, die Familienanamnese war bei allen 25 Patienten unauffällig, bzw. fehlte in den Angaben der Krankenakten. Durch allein nicht-invasive Untersuchungsmethoden konnte hier ebenfalls nicht die definitive Diagnose einer Myopathie gestellt werden, lediglich die Muskelbiopsie mit histopathologischer Untersuchung und IVKT sicherte in einem hohen Prozentsatz die Diagnose. Aus diesem Grund sollte bei Patienten mit der Kombination von erhöhten CK-Werten und klinischer Symptomatik (Muskelschwäche, -schmerzen und -krämpfen) immer eine Muskelbiopsie mit histopathologischer Untersuchung durchgeführt werden, um die Diagnose einer neuromuskulären Erkrankung zu sichern oder ausschliessen zu können.

Eine weitere Frage, die durch diese vorliegende Arbeit beantwortet werden sollte, war, ob bei persistierender CK-Erhöhung ohne klinische

Beschwerdesymptomatik eine Muskelbiopsie wesentlich zur Diagnosesicherung beiträgt? Alle 16 Patienten der Gruppe C hatten als einzigen Hinweis auf eine eventuelle Myopathie eine asymptomatisch persistierende CK-Erhöhung (zw. 120 und 5000 U/l). 2 der 16 Patienten hatten eine auffällige Familienanamnese. Mit Hilfe der Muskelbiopsie konnte bei 25% dieser 16 Patienten eine anderweitige Myopathie festgestellt werden. 31% zeigten eine MH-Disposition. Bei 2 der Patienten wurde gleichzeitig zur anderweitigen Myopathie im IVKT eine MH-Disposition diagnostiziert.

Festzustellen bleibt, dass eine CK-Erhöhung ohne klinische Anzeichen oder Beschwerdesymptomatik einer Myopathie als relativ unspezifisch bei der Diagnosestellung von Myopathien anzusehen ist und als einziges Untersuchungsergebnis nicht ausreicht [20, 44]. Da sich bei diesen ansonsten gesunden Patienten keine weiteren klinischen Hinweise auf eine neuromuskuläre Erkrankung fanden, sollte hier eine Muskelbiopsie mit histologischen Färbungen und histochemischen Verfahren in Betracht gezogen werden [44], da die alleinige CK-Bestimmung im Serum keine diagnostische Schlussfolgerung auf einen bestimmten pathologischen Zustand erlaubt. Differentialdiagnostisch sollte bei erhöhten CK-Werten neben einer neuromuskulären Erkrankung, Muskeltraumen, Ischämien, Entzündungen und auch die Gabe von bestimmten Medikamenten (z.B. Antibiotika, Lipidsenker, Steroide, Antiarrhythmika) ausgeschlossen werden [20, 44].

In der Gruppe der 13 Patienten mit akuter klinischer Beschwerdesymptomatik (Gruppe D) kam es bei 31% nach Neuroleptikaeinnahme zu einem malignen neuroleptischen Syndrom (MNS). In der Literatur wird eine gemeinsame Pathophysiologie zwischen malignem neuroleptischen Syndrom und Maligner Hyperthermie kontrovers diskutiert [45, 46]. Für einen Zusammenhang sprechen drei Gesichtspunkte: (1.) Das maligne neuroleptische Syndrom und die Maligne Hyperthermie zeigen eine ähnliche klinische Symptomatik, u.a. mit Hyperthermie, Muskelrigidität und Kreatinkinaseanstieg im Serum, (2.) Dantrolen wird in beiden Fällen als Therapie erfolgreich eingesetzt und (3.) es wurden bei beiden abnormale Testergebnisse im IVKT gefunden. Adnet et al.

empfehlen daher, solange der Zusammenhang zwischen malignem neuroleptischen Syndrom und Maligner Hyperthermie noch nicht endgültig widerlegt ist, alle Patienten mit malignen neuroleptischen Syndrom auf Maligne Hyperthermie-Disposition zu testen [45]. In unserer Studie zeigte keiner der Patienten mit malignen neuroleptischen Syndrom eine MH-Disposition im IVKT. Um aber die Ursache für den Vorfall und letztendlich Konsequenzen, die sich aus der Diagnose ergeben, beurteilen zu können, sollte in jedem Fall eine weiterführende Diagnostik, einschließlich Muskelbiopsie durchgeführt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Anamnese-Erhebung, CK-Bestimmung, körperlich-neurologische Untersuchung, ebenso EMG und Laktattest zwar eine große Rolle in der Diagnosefindung einer neuromuskulären Erkrankung besitzen, letztendlich aber aufgrund der niedrigen Sensitivität und Spezifität in dem untersuchten Patientengut nicht ausreichen, um die definitive Diagnose einer Myopathie stellen zu können. Wie durch diese Studie gezeigt werden konnte, trägt die Muskelbiopsie wesentlich zur Diagnosesicherung einer Myopathie bei und kann derzeit nicht durch nicht-invasive Untersuchungsmethoden ersetzt werden. In vorliegender Arbeit konnte durch die Muskelbiopsie mit histopathologischer Untersuchung und IVKT bei insgesamt 47% der 213 Patienten eine MH-Disposition oder anderweitige Myopathie gesichert werden. Bei 18% der 213 Patienten konnte eine anderweitige Myopathie, bei 35% eine MH-Disposition diagnostiziert werden. 6% der 213 Patienten hatten sowohl eine MH-Disposition als auch gleichzeitig eine anderweitige Myopathie.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Untersuchung zeigen, dass im untersuchten Patientengut die weiterführende myopathologische Diagnostik, einschliesslich einer Muskelbiopsie mit In-vitro-Kontrakturtest und histopathologischer Untersuchung, zwar nur in weniger als der Hälfte der Patienten eine definitive Diagnose erbringt, da jedoch die Diagnose einer Myopathie für die Patienten und deren Blutsverwandtschaft zum einen aufgrund der Vererbbarkeit und zum anderen für die weitere Lebensplanung wesentliche

Konsequenzen haben kann, sollte auf die invasive myopathologische Diagnostik nicht verzichtet werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser vorliegenden Arbeit war es, die invasive Muskelbiopsie und deren Anteil an der definitiven Diagnosestellung von neuromuskulären Erkrankungen in einem selektionierten Patientengut zu untersuchen, um die Indikationsstellung für eine Muskelbiopsie zu überprüfen. Zu diesem Zweck wurden retrospektiv die Krankenakten, sowie die Patientendatenbank aus dem Maligne Hyperthermie-Labor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie der Universität Würzburg ausgewertet. In die Auswertung wurden Patienten mit chronischer klinischer myopathischer Symptomatik (Gruppe A, n = 68), mit asymptomatisch persistierender CK-Erhöhung (Gruppe B, n = 16,), mit Narkosezwischenfällen (Gruppe C, n = 116), und mit akuter klinischer Symptomatik (ohne Narkosezwischenfälle) (Gruppe D, n = 13), eingeschlossen.

An Diagnostik wurde neben einer körperlich-neurologischen Untersuchung, Laborkontrolle, EMG und Laktattest, bei all diesen Patienten eine Muskelbiopsie mit IVKT und histopathologischer Untersuchung durchgeführt. Bei 47% dieser 213 Patienten konnte durch die Muskelbiopsie mit histopathologischer/histochemischer Untersuchung und IVKT eine MH-Disposition oder anderweitige Myopathie diagnostiziert werden. Bei 18% der 213 Patienten wurde eine anderweitige Myopathie, bei 35% eine MH-Disposition gesichert. Im IVKT wurde bei 32% der 38 Patienten mit anderweitiger Myopathie gleichzeitig noch eine MH-Disposition diagnostiziert.

In der Gruppe A mit chronischer klinischer Symptomatik (Muskelschmerzen, -schwäche und -krämpfe) konnte bei 37% der Patienten eine anderweitige Myopathie und in 29% eine MH-Disposition mittels Muskelbiopsie gesichert werden. Unter den Patienten mit asymptomatisch persistierender CK-Erhöhung der Gruppe B als einzigen Hinweis auf eine Myopathie konnte bei 25% eine anderweitige Myopathie und in 31% eine MH-Disposition durch die Muskelbiopsie diagnostiziert werden. Bei den Patienten mit Narkosezwischenfällen der Gruppe C fand sich bei 4 % der Patienten eine anderweitige Myopathie und bei 40% der Patienten eine MH- Disposition, während bei den Patienten mit akuter klinischer Symptomatik der Gruppe D

sowohl in 31% der Fälle eine anderweitige Myopathie, als auch eine MH-Disposition gesichert wurde.

Bei Patienten mit myopathischer Beschwerdesymptomatik, Narkosezwischenfällen ähnlich einer Malignen Hyperthermie, oder persistierender CK-Erhöhung ist eine Diagnosesicherung anzustreben und sofern sich dies nicht auf nicht-invasivem Weg erreichen lässt, sollte eine Muskelbiopsie mit IVKT und histopathologischer Diagnostik durchgeführt werden.

Durch die Muskelbiopsie und die Untersuchung des Muskelgewebes im IVKT, in histologischen Färbungen und histochemischen Verfahren, konnte in dieser Studie bei vielen der Patienten in Zusammenschau mit dem klinischen Bild eine Diagnose gesichert werden. Somit können in vielen Fällen Fragen der Vererblichkeit und des weiteren Krankheitsverlaufes der Myopathie für die weitere Lebensplanung des Patienten beantwortet werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Baur C.P., Schlecht R., Jurkat-Rott K., Georgieff M., Lehmann-Horn F. Anästhesie bei neuromuskulären Erkrankungen. Teil 1: Einführung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37: 77-83, 2002
- 2 Baur C.P., Schlecht R., Jurkat-Rott K., Georgieff M., Lehmann-Horn F. Anästhesie bei neuromuskulären Erkrankungen. Teil 2: Spezielle Krankheitsbilder. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37: 125-137, 2002
- 3 Wedel D.: Malignant Hyperthermia and neuromuscular disease. *Neuromusc Disord* 2:157-164, 1992
- 4 Lehmann-Horn F.: Neuromuscular disorders and malignant hyperthermia, Proceedings of the 3rd International Symposium on Malignant Hyperthermia, 1994. Eds: Morio M., Kikuchi K., Yuge O. Springer Verlag, 201-210, 1996
- 5 Gronert G.A., Antognini J.F., Pessah I.N.: Malignant Hyperthermia, Anaesthesia. Edited by Miller RD (ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 1033-53, 2000
- 6 Zhang Y., Cheg H. S., Khanna V.K., De Leon S., Phillips M. S., Schappert K., Britt B. A., Browell A.K., MacLennan D. H.: A mutation in the human ryanodine receptor gene associated with central core disease. *Nature Genetics* 5:46-50, 1993
- 7 Loke J., MacLennan D. H.: Malignant Hyperthermia and Central Core Disease of Ca²⁺ Release Channels. *Am J Med* 104:470-486, 1998
- 8 Gronert G.A.: Malignant Hyperthermia. In Engel A: Franzini-Armstrong C. (eds): *Myology*. McGraw-Hill, Inc., New York, 1661-78, 1994
- 9 Jurkat-Rott K., McCarthy T., Lehmann-Horn F: Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. Review in *Muscle Nerve*. 23(1): 4-17, 2000
- 10 Korinthenberg R.: Therapeutische Möglichkeiten bei neuromuskulären Erkrankungen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 147: 298-308, 1999

- 11 Hobbhahn J., Funk W.: Sevofluran in der Kinderanästhesie. *Anästhesist* 45 Supp1: 22-7, 1996
- 12 Breucking E., Reimnitz P., Schara U., Mortier W.: Inzidenz schwerer Narkosezwischenfälle bei Patienten und in Familien mit progressiven Muskeldystrophien vom Typ Duchenne und Becker. *Anästhesist* 49:187-195, 2000
- 13 Heytens L., Martin J.J., Van de Delft E., Bossaert L.L.: In vitro contracture tests in patients with various neuromuscular diseases. *Br J Anaest* 68:72-75, 1992
- 14 Cozzolino S., Di Martino A., Bracco A., Scala D., Mancini A., Creatine Kinase; in Baur C., Lehmann-Horn F., Jurkat-Rott K.: Malignant Hyperthermia-related Disorders- Neuromuscular diseases, Malignant Hyperthermia. Edited by Schulte am Esch JS., Scholz J., Wappler F., Lengerich, Pabst Science Publishers: 46-50, 2000
- 15 Kunze K.: *Praxis der Neurologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, 128-232
- 16 <http://neuroscript.com/Xneuromus.htm>; Neuromuskuläre Erkrankungen
- 17 <http://www.mdausa/>; Muscular Dystrophy Association/Diseases
- 18 Rohkamm R., *Taschenatlas der Neurologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 334, 2000
- 19 Baur C., Lehmann-Horn F., Jurkat-Rott K.: Malignant Hyperthermia-related Disorders- Neuromuscular diseases, Malignant Hyperthermia. Edited by Schulte am Esch JS., Scholz J., Wappler F., Lengerich, Pabst Science Publishers: 2000
- 20 http://www.neurologie-wittlich.de/seiten/doku/st_myop.htm: Hufschmidt, Abteilung Neurologie St. Elisabeth Krankenhaus, Wittlich
- 21 Breucking E., Reimnitz P., Schara U., Mortier W.: Inzidenz schwerer Narkosezwischenfälle bei Patienten und in Familien mit progressiven Muskeldystrophien vom Typ Duchenne und Becker. *Anästhesist* 49: 187-195, 2000
- 22 Beath S., Wedel DJ, Rhabdomyolysis in Baur C., Lehmann-Horn F., Jurkat-Rott K.: Malignant Hyperthermia-related Disorders- Neuromuscular

- diseases, Malignant Hyperthermia. Edited by Schulte am Esch JS., Scholz J., Wappler F., Lengerich, Pabst Science Publishers: 51-59, 2000
- 23 Isaacs H., Barlow M.B.: Malignant hyperpyrexia during anesthesia: Possible correlation with subclinical Myopathy. Br. Med J 1:275-7,1970
- 24 Hufschmid A., Lücking C.H.: Neurologie compact, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, 281-285, 1999
- 25 <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/11/pneur-11.htm>
- 26 Berlit P.: Klinische Neurologie, Springer Verlag 9:213-219, 1999
- 27 Pfeiffer G.: Wie sicher differenziert die Elektromyographie Myopathien und neurogene Erkrankungen? Nervenarzt 67: 123-132, 1996
- 28 Rohkamm R.: Taschenatlas Neurologie, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 352, 2000
- 29 <http://www.neuro.wuestl.edu/neuromuscular/lab/mbiopsy.htm>
- 30 Chan A., Gold R., Arp S., Pflughaupt K.W., Toyka K.V.: Standardisierter Fahrradergometertest bei mitochondrialen Myopathien. Nervenarzt 69:472-484, 1998
- 31 Anetseder M., Pohl, F. et al., Anästh-Intensiv-Schmerzth-Notfall.: Morphologische Veränderungen im Skelettmuskel von Patienten mit Maligner Hyperthermie, 12, 1999
- 32 Poeck, Hacke, Neurologie 11. Auflage, Springer-Verlag, 673-675, 2001
- 33 <http://www.pathology.unibe.ch/Diagn/aufarb/muskelbio.htm>: Muskelbiopsien
- 34 Jerusalem F., Zierz S.: Muskelerkrankungen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1-8, 1991
- 35 Harriman D.G. F.: Malignant Hyperthermia myopathy-A critical review. Brit J Anaesth 60:309-16, 1998
- 36 Wappler F., Scholz J., von Richthofen V., Fiege M., Köchling A., Matschke J., Winkler G., Schulte am Esch J.: Inzidenz der Disposition zur malignen Hyperthermie bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. 33: 373-380, 1998
- 37 European Malignant Hyperpyrexia Group: A protocol für investigation of malignant hyperpyrexia MH susceptibility. Br J Anaest 56:1267-9, 1984

- 38 Wappler F., Stellungnahme zum Leserbrief von Elisabeth Breucking zum Thema Inzidenz der Disposition zur malignen Hyperthermie bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 34: 324-327, 1999
- 39 Allen G.C., Masseter Muscle Rigidity in Baur C., Lehmann-Horn F., Jurkat-Rott K.: Malignant Hyperthermia-related Disorders- Neuromuscular diseases, Malignant Hyperthermia. Edited by Schulte am Esch JS., Scholz J., Wappler F., Lengerich, Pabst Science Publishers: 37-45, 2000
- 40 Hartung E., Anetseder M.: Testing for MH-Susceptibility – The standard in vitro contracture test, Malignant Hyperthermia. Edited by Schulte am Esch, Scholz J., Wappler F., Lengerich, Pabst Science Publishers: 251-61, 2000
- 41 Baur C., Felleiter P., Fricker R., Hartung E., Olthoff D., Scholz J., Urwyler A., Wappler F.: Informationen zur Malignen Hyperthermie. Verein zur Förderung und Fortbildung der Anästhesiologie, Intensiv-, Schmerz- und Notfalltherapie e.v., 14-18, 2000
- 42 Rosenberg H.: Trismus is not trivial. *Anesthesiology.* 67:453-455, 1987
- 43 Iaizzo P., Lehmann-Horn F.: Anesthetic complications in muscle disorders. *Anesthesiology.* 82:1993-1996, 1995
- 44 Weglinski M., Wedel D., Engel A.: Malignant hyperthermia testing in patients with persistently increased serum creatine kinase levels. *Anesth Analg.* 84:1038-1041, 1997
- 45 Imbach, M.; Hess, Ch.; Froesch, Th.: Unklares neurologisches Zustandsbild bei depressiven Patienten. *Praxis,* 91: 1130-1134, 2002
- 46 Adnet, P., Lestavel P., Krivosic-Horber R.: Neuroleptic malignant syndrome. *British Journal of Anaesthesia* 85 : 129-136, 2000

DANKSAGUNG

Besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Anetseder für die interessante Aufgabenstellung sowie die äußerst zuverlässige und freundliche Unterstützung.

Prof. Toyka, Prof. Speer, Prof. Reiners, Prof. Gold und deren Mitarbeiter danke ich für die gute Zusammenarbeit sowie für die Erlaubnis zur Akteneinsicht in den jeweiligen Instituten.

LEBENS LAUF

Name: Ulrike Sokoll
geboren am: 02.02.1976 in Crailsheim

Schulbildung:

1982-1986 Grundschohle Blaufelden
1986-1995 Gymnasium Gerabronn

Berufliche Tätigkeiten:

1995-1996 Freiwilliges Soziales Jahr im
Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim

03/2003-08/2004 Ärztin im Praktikum, Innere Abteilung,
Diakoniekrankenhaus Schwäbisch Hall

seit 09/2004 Assistenzärztin, Innere Abteilung,
Diakoniekrankenhaus Schwäbisch Hall

Hochschulausbildung:

1996-2002 Studium der Humanmedizin an der Julius-
Maximilians-Universität Würzburg

Praktisches Jahr: Innere Medizin und Chirurgie an der
Missionsärztlichen Klinik Würzburg
Kinder- und Jugendpsychiatrie an der
Universitätsklinik Würzburg