

Auszug aus „Deutsches Ärzteblatt“, Heft 38, 24. September 1993

Molekulare Genetik in der Medizin: Maligne Hyperthermie

Ursachen und Symptome der Malignen Hyperthermie

Auch 30 Jahre nach der Erstbeschreibung (3) ist die Maligne Hyperthermie (MH) eine gefürchtete Narkosekomplikation. Triggersubstanzen wie Inhalationsnarkotika und depolarisierende Relaxantien können zur klinischen Manifestation dieser genetisch bedingten, seltenen Ca^{2+} -Regulationsstörung der Skelettmuskulatur führen (2). Die klinische Symptomatik kann sich auf einzelne Muskelgruppen beschränken (z.B. Masseterspasmus) oder die gesamte Skelettmuskulatur erfassen (fulminante Krise). Dem Zwischenfall liegt eine Erhöhung der myoplasmatischen Ca^{2+} -Konzentration durch Einwirkung der Triggersubstanzen zugrunde (15). Dadurch erhöht sich der Muskelstoffwechsel mit der Folge einer vermehrten Wärmeproduktion. Steigt die Ca^{2+} -Konzentration über die mechanische Schwelle, entsteht eine Muskelkontraktur. Bei Zellschädigung kommt es zu Austritt intrazellulärer Bestandteile wie Kalium, Myoglobin und Creatinkinase. Eine fulminante MH-Krise ist nicht allein durch diese Muskelsymptome, sondern auch durch die Auswirkungen auf den Gesamtorganismus (wie Azidose, Hypoxie, Hyperkaliämie und Hyperthermie) sowie eine rasche Progredienz der Symptome gekennzeichnet. Eine fulminante Krise führt unbehandelt meistens zum Tod (11).

Mit Dantrolen i.v. Röhm Pharma wurde 1981 ein Antidot eingeführt, das durch Hemmung der Ca^{2+} -Ausschüttung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum der Störung am Entstehungsort entgegenwirkt. Durch rechtzeitige Gabe können zahlreiche fulminante Krisen erfolgreich behandelt werden (21). Dennoch ist die MH nach wie vor eine häufige Ursache des Narkosetods (11). Die Europäische Maligne Hyperthermie-Gruppe hat sich zum Ziel gesetzt, dazu beizutragen, die Mortalitätsrate von derzeit ca. 10% auf Null zu senken.

Für die Verwirklichung dieses Ziels sind nicht nur Verbesserungen zur Erkennung und Behandlung einer MH-Krise (inklusive der Verfügbarkeit des Antidots, 36), sondern auch verstärkt präventive Maßnahmen erforderlich.

Prävention, Indikation und konventionelle Diagnostik

Die Anlage zu MH kann derzeit nur mit Hilfe des pharmakologischen In-vitro-Kontrakturtests (6) an einer frischen Muskelprobe nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden (31). Eine Abklärung muß sich deshalb auf Risikopersonen beschränken. Dazu gehören Patienten mit einem MH-verdächtigen Narkosezwischenfall in der Vorgeschichte, alle Blutsverwandten eines Anlageträgers, Patienten mit bestimmten hereditären Muskelkrankheiten wie der central core disease und dem King-Denborough-Syndrom und Personen mit isolierter, aber familiärer CK-Erhöhung (20).

Epidemiologie und Genetik

Die Angaben zur Inzidenz schwanken in weiten Grenzen und liegen zwischen 1:7000 und 1:50000 Narkosen (11). Da Anlageträger keine höhere Operationshäufigkeit aufweisen als die Normalbevölkerung, können diese Zahlen auf die Bevölkerung bezogen werden. Aufgrund der Tatsache, daß die Triggersubstanzen nur in der Hälfte der Fälle bei der ersten Anästhesie einen Zwischenfall auslösen, dürfte die Genfrequenz der Anlage zu MH um den Faktor 2 über der Inzidenz liegen (11). Im Unterschied zum nicht regelmäßigen Auftreten in vivo führt die genetische Anlage bei standardisierter Provokation in vitro immer zur pathologischen Kontraktur, d.h. die Penetranz ist im Test vollständig (31). Die systematische und relativ spezifische Diagnostik der familiären MH-Anlage mit Hilfe des pharmakologischen In-vitro-Kontrakturtests hat den autosomal dominanten

Erbgang belegt (16,20,31). Durchschnittlich 50 % der Mitglieder großer Familien und alle Patienten, bei denen aufgrund einer fulminanten Krise klinisch die Diagnose MH gestellt werden konnte, weisen ein positives Testergebnis auf.

Für die chromosomale Zuordnung der MH-Anlage bei der Mehrzahl der Familien war das Tiermodell von entscheidender Bedeutung. Bei bestimmten Schweinerassen kommen MH-Krisen vor, die nicht nur durch Triggersubstanzen, sondern auch durch Stress ausgelöst werden können (porcine stress syndrome, 29). Mit der Entdeckung mehrerer benachbarter Genloci auf Chromosom 6 des Schweins (1) und deren genetischer Kopplung zu diesem Syndrom war der Weg vorgezeichnet. Man fand den entsprechenden Gen-Cluster auf dem menschlichen Chromosom 19 in der Region q12-13.2 (28).

In der Folge konnte bei mehreren Familien die Kopplung der MH-Anlage, diagnostiziert mit dem In-vitro-Kontrakturtest, mit Markern dieser Region nachgewiesen werden (13, 28). Zur gleichen Zeit wurde das Gen für den muskulären Ryanodin-Rezeptor (RYR1), den Ca^{2+} -freisetzenden Ca^{2+} -Kanal des sarkoplasmatischen Retikulums, in dieselbe Chromosomenregion kartiert und die Kopplung einiger MH-Familien zum RYR1-Locus beschrieben (27).

MH - eine genetisch heterogene Krankheit

Bei einigen Familien wurde die Lokalisation der MH-Anlage von der RYR1-Region auf Chromosom 19 mit hoher Sicherheit ausgeschlossen (4,7,25,35). Auch wenn die anderen Genloci noch nicht gefunden worden sind, so ist damit die MH eine genetisch heterogene Erkrankung. Ob auch klinische Heterogenität besteht, ist nicht geklärt.

Molekulare Genetik der MH

Wiederum zuerst beim Tiermodell konnte eine Punktmutation im RYR1-Gen identifiziert werden (8), die im Falle der Homozygotie für das autosomal rezessiv vererbte porcine stress syndrome verantwortlich zu sein scheint (32).

Bei einem Teil der Familien mit Kopplung der MH-Anlage zum RYR1-Locus konnte passend zum autosomal dominanten Erbgang beim Menschen auf einem Allel die homologe Punktmutation gefunden werden (9). Inwiefern die entsprechende Aminosäuresubstitution Arg 614 Cys, die in einem stark konservierten Proteinbereich liegt, nun tatsächlich die MH-Anlage bedingt, muß sich noch zeigen. Die Bedeutung dieser Mutation wird durch diskrepante Befunde bei einer anderen Familie in Frage gestellt (5). Kürzlich wurde eine weitere, ebenfalls seltene Punktmutation entdeckt (Gly 248 Arg)(10). Wegen der größeren Zahl von MH-Familien mit der Kopplung zum RYR1-Gen sind weitere Mutationen in diesem sehr großen Gen (Transskript 15,5 kb) zu erwarten.

Diagnostik der MH-Anlage mit genetischen Methoden?

Die indirekte Genotypanalyse der Anlage zu MH ist durch das Vorliegen genetischer Heterogenität äußerst erschwert. Die indirekte Analyse kann nur herangezogen werden, wenn es sich um Mitglieder einer Familie handelt, für die die Kopplung an den RYR1-Locus auf Chromosom 19 gesichert werden kann. Hierfür ist allerdings die Untersuchung der Muskelproben zahlreicher Familienmitglieder im In-vitro-Kontrakturtest und die parallele Untersuchung der DNA mit Genmarkern

erforderlich. Erst danach kann für zusätzliche Familienmitglieder (z.B. für Kinder, denen man keine Muskelbiopsie zumuten möchte) allein mit Hilfe der Kopplungsanalyse eine Risikoabschätzung vorgenommen werden.

Eine direkte Genotypanalyse wäre bei einzelnen Individuen für die erwähnten Punktmutationen zwar durchführbar, aber eine Aussage hinsichtlich des MH-Risikos ist derzeit

nicht möglich, da der ursächliche Zusammenhang zwischen diesen Mutationen und der MH noch nicht geklärt ist.

Muskelkrankheiten mit MH-Anlage

Bei Patienten mit neuromuskulären Krankheiten wurden bei Verwendung von Inhalationsnarkotika und depolarisierenden Relaxantien MH-ähnliche Narkosezwischenfälle beobachtet (14). Ein genetischer Zusammenhang zwischen neuromuskulären Krankheiten und MH existiert aber nur bei der central core disease und sehr wahrscheinlich beim King-Denborough-Syndrom. Für beide Krankheiten sind tödliche Narkosezwischenfälle berichtet worden. Die central core disease stellt eine autosomal dominant vererbte, proximale Myopathie mit einer Strukturbesonderheit der Typ 1-Fasern dar. Gehäuft finden sich Skelettanomalien wie Hüftgelenkdysplasien und Skoliose. Durch genetische Studien mit Chromosom-19-Markern ließ sich die Kopplung zum RYR1-Gen zeigen (12,18,30,37). Kanadische und europäische Gruppen haben kürzlich 3 Punktmutationen in RYR1-Gen entdeckt (33,34). Möglicherweise ist aber auch die central core disease eine genetisch heterogene Erkrankung. Sofern Kopplung zum RYR1-Gen besteht, sind MH-Anlage und central core disease wahrscheinlich allelisch. Hinsichtlich des King-Denborough-Syndroms, das durch Kleinwuchs, Skoliose, Ptose u.a. gekennzeichnet ist (19), stehen molekulargenetische Befunde noch aus.

Narkosekomplikationen bei Muskelkrankheiten ohne MH-Anlage

Einzelne Muskelkrankheiten können zu Narkosekomplikationen führen, ohne daß es sich dabei um MH-Krisen handelt. Dazu gehören die nicht-dystrophischen Myotonien und periodischen Paralysen, die myotone Dystrophie und die progressiven Muskeldystrophien Duchenne und Becker. Da sich bei diesen Muskelkrankheiten die Pathomechanismen von der MH unterscheiden, müssen die Triggersubstanzen nicht identisch sein. So bewirkt Succinylcholin bei Patienten mit nicht-dystrophischen Myotonien und periodischen Paralysen eine verstärkte lokale (Masseter) oder generalisierte myotone Reaktion (23). Elektrophysiologische und molekulargenetische Untersuchungen haben gezeigt, daß diesem Formenkreis Veränderungen der muskulären Natrium- oder Chlorid-Kanäle zugrunde liegen (24). Diese Ionenkanäle werden auf Chromosom 17q23 bzw. 7q32-ter kodiert. Eine genetische Kopplung zwischen MH-Familien und diesen Chromosomenregionen konnte ausgeschlossen werden (17,38).

Das für die myotone Dystrophie, die häufigste Muskelkrankheit des Erwachsenenalters, verantwortliche Gen liegt wie das RYR1-Gen auf Chr19q. Die genetische Distanz (Häufigkeit von Rekombinationsereignissen) zwischen den beiden Genloci ist mit ca. 25 cM zu groß, als daß ein Zusammenhang postuliert werden könnte (26). Die myotone Reaktion triggernde Substanzen und Barbiturate (Apnoe) sind zu meiden.

Bei den progressiven Muskeldystrophien vom Typ Duchenne und Becker wird der dystrophische Prozess als Ursache der erhöhten Sensitivität der Skelettmuskulatur gegenüber Inhalationsnarkotika und depolarisierenden Relaxantien angenommen; pathophysiologisch läßt sich die Hypersensitivität am ehesten mit der erhöhten intrazellulären Ca^{2+} -Ruhekonzentration erklären (39). Die Lokalisation des Duchenne-Becker-Gens auf Chromosom Xp21 separiert genetisch diese Myopathien von der nicht geschlechtsgebundenen MH-Anlage (22).

Schlußfolgerungen und Perspektiven

Genetische Kopplungsuntersuchungen und molekulargenetische Studien können derzeit den in-vitro-Kontrakturtest nicht ersetzen (für den Test gibt es in der Gebührenordnung bislang eine Position, die Kostenübernahme für die jährlich ca. 200 Tests an den 7 deutschen Zentren ist bisher völlig ungesichert). Bei großen Familien sollten alle drei Methoden eingesetzt werden; nur so wird sich - systematische Genomuntersuchung und Kopplungsstudien an Kandidatengenomen einge-

geschlossen - das Spektrum der genetischen Heterogenität bestimmen lassen. Erst dann könnte eine nicht-invasive Abklärung aller Risikopersonen Realität werden. Ein Screening im eigentlichen Sinne, d.h. an einer größeren Population, wird vermutlich an der Komplexität der MH-Anlage scheitern. Leichter zu verwirklichen ist dagegen der schrittweise Verzicht auf schädigende Substanzen, insbes. Succinylcholin, das einen der Haupttrigger der MH und anderer Narkosezwischenfälle darstellt.

Die Ziffern im Text beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das ebenso wie die Adressen der deutschen Zentren, die den In-vitro-Kontrakturtest und die genetischen Untersuchungen durchführen, bei den Verfassern angefordert werden kann.

Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. med. Frank Lehmann-Horn, Direktor des Instituts für Angewandte Physiologie der Universität Ulm, D-89081 Ulm

Prof. Dr. med. Thomas Deufel, Institut für Klinische Chemie und Labordiagnostik, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, D-07740 Jena

Literaturverzeichnis:

1. Archibald, A.L., P. Imlah: The halothane sensitivity locus and its linkage relationships. *Anim. Blood Groups Biochem. Genet.* 16 (1985) 253-263
2. Britt, B.A., W. Kalow: Malignant hyperthermia: a statistical review. *Can. Anesth. Soc. J.* 17 (1970) 293-315
3. Denborough, M.A., R.R.H. Lovell: Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 2 (1960) 45
4. Deufel, T., A. Golla, D. Iles, A. Meindl, T. Meitinger, D. Schindelbauer, A. DeVries, D. Pongratz, D. MacLennan, K.J. Johnson, F. Lehmann-Horn: Evidence for genetic heterogeneity of malignant hyperthermia susceptibility. *Am. J. Hum. Genet.* 50 (1992) 1151-1161
5. Deufel T., W. Müller-Felber, D.E. Pongratz, G. Hübner, K. Johnson, P.A. Iaizzo, F. Lehmann-Horn: Chronic myopathy in a patient suspected of carrying two malignant hyperthermia susceptibility (MHS) mutations. *Neuromusc. Disord.* 2 (1992) 389-396
6. *European Malignant Hyperpyrexia Group: A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. *Br. J. Anaesth.* 56 (1984) 1267-1269
7. Fagerlund, T., G. Islander, E. Ranklev, I. Harbitz, G. Hauge, E. Møkleby, K. Berg: Genetic recombination between malignant hyperthermia and calcium release channel in skeletal muscle. *Clin. Genet.* 41 (1992) 270-272
8. Fujii, J., K. Otsu, F. Zorzato, S. DeLeon, V.K. Khanna, J.E. Weiler, P. O'Brien, D.H. MacLennan: Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. *Science* 253 (1991) 448-451
9. Gillard, E.F., K. Otsu, J. Fujii, V.K. Khanna, S. DeLeon, J. Derdemezi, B.A. Britt, C.L. Duff, R.G. Worton, D.H. MacLennan: A substitution of cysteine for arginine 614 in the ryanodine receptor is potentially causative of human malignant hyperthermia. *Genomics* 11 (1991) 751-755
10. Gillard, E.F., K. Otsu, J. Fujii, C. Duff, S. DeLeon, V.K. Khanna, B.A. Britt, R.G. Worton, D.H. MacLennan: Polymorphisms and deduced amino acid substitutions in the coding sequence of the ryanodine receptor (RYR1) gene in individuals with malignant hyperthermia. *Genomics* 13 (1992) 1247-1254
11. Gronert, G.A., J. Mott, J. Lee: Aetiology of Malignant Hyperthermia. *Br. J. Anaesth.* 60 (1988) 253-267
12. *Haan, E.A., C.J. Freemantle, J.A. McCure, K.L. Friend, J.C. Mulley: Assignment of the gene for central core disease to chromosome 19. *Hum. Genet.* 86 (1990) 187-190
13. Healy, J.M.S., J.J.A. Heffron, M. Lehane, D.G. Bradley, K. Johnson, T.V. McCarthy: Diagnosis of malignant hyperthermia using closely linked markers. *Br. Med. J.* 303 (1991) 1225-1228

- 14.*Heiman-Patterson, P.T., H.R. Rosenberg, C.P.S. Binning, A.J. Tahmouh: King-Denborough syndrome: Contracture testing and literature review. *Pediatr Neurol* 2 (1986) 175-177
- 15.Iaizzo P.A., W. Klein, F. Lehmann-Horn: Fura-2 detected myoplasmic calcium and its correlation with contracture force in skeletal muscle from normal and malignant hyperthermia susceptible pigs. *Pflügers Arch.* 411 (1988) 648-653
- 16.Iaizzo, P.A., F. Lehmann-Horn: The in vitro determination of susceptibility to malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 12 (1989) 184-190
- 17.Iles, D., T. Deufel, F. Lehmann-Horn. Unveröffentlichte Ergebnisse
- 18.*Kausch, K., F. Lehmann-Horn, E.J. Hartung, M. Janka, B. Wieringa, T. Grimm, C.R. Müller: Evidence for linkage of the central core disease locus to the proximal long arm of human chromosome 19. *Genomics* 10 (1991) 765-769
- 19.*King, J.O., M.A. Denborough: Anaesthetic-induced malignant hyperpyrexia in children. *J. Pediatrics* 83 (1973) 37-40
- 20.Klein, W., C. Spieß-Kiefer, G. Küther, D. Pongratz, F. Lehmann-Horn: Diagnose der Anlage zu Maligner Hyperthermie mit Hilfe des in vitro-Kontrakturtests. *Anaesthesist* 36 (1987) 685-691
- 21.Kolb, M.E., M.L. Horne, R. Martz: Dantrolene in human malignant hyperthermia: A multicenter study. *Anesthesiology* 56 (1982) 254
- 22.Koenig, M., A.H. Beggs, M. Moyer, S. Scherpf, K. Heindrich, T. Bettecken, G. Meng, C.R. Müller, M. Lindlöf, H. Kaariainen, A. de la Chapelle, A. Kiuru, M.-L. Savontaus, H. Gilgenkrantz, D. Récan, J. Chelly, J.-C. Kaplan, A.E. Covone, N. Archidiacono, G. Romeo, S. Liechti-Gallati, V. Schneider, S. Braga, H. Moser, B.T. Darras, P. Murphy, U. Francke, J.D. Chen, G. Morgan, M. Denton, C.R. Greenberg, K. Wrogemann, L.A.J. Blonden, H.M.B. van Paassen, G.J.B. van Ommen, L.M. Kunkel: The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am. J. Hum. Genet.* 45 (1989) 498-506
- 23.*Lehmann-Horn, F., P.A. Iaizzo: Are myotonias and periodic paralyses associated with susceptibility to malignant hyperthermia? *Br. J. Anaesth.* 65 (1990) 692-697
- 24.Lehmann-Horn, F., R. Rüdell, K. Ricker: Workshop report non-dystrophic myotonias and periodic paralyses. *Neuromusc. Disord.* 3 (1993) 161-168
- 25.Levitt R.C., N. Nouri, A.E. Jedlicka, V.A. McKusick, A.R. Marks, J.G. Shutack, J.E. Fletcher, H. Rosenberg, D.A. Meyers: Evidence for genetic heterogeneity in malignant hyperthermia susceptibility. *Genomics.* 11 (1991) 543-547
- 26.MacKenzie, A.E., R.G. Korneluk, F. Zorzato, J. Fujii, M. Phillips, D. Iles, B. Wieringa, S. Leblond, J. Bailly, H.F. Willard, C. Duff, R.G. Worton, D.H. MacLennan: The human

ryanodine receptor gene: Its mapping to 19q13.1. Placement in a chromosome 19 linkage group, and exclusion as the gene causing myotonic dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 46 (1990) 1082-1089

27. MacLennan, D.H., C. Duff, F. Zorzato, J. Fujii, M. Phillips, R. Korneluk, W. Frodis, B.A. Britt, R.G. Worton: Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature* 343 (1990) 559-561

28. McCarthy, T.V., J.M.S. Healy, M. Lehane, J.J.A. Heffron, T. Deufel, F. Lehmann-Horn, M. Farrall, K. Johnson: Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q11.2-13.2. *Nature* 343 (1990) 562-563

29. Mitchell, G., J.J.A. Heffron: Porcine stress syndromes. *Adv. Food Res.* 28 (1982) 167-230

30. *Mulley, J.C., H.M. Kozman, H.A. Phillips, A.K. Gedeon, J.A. McCure, D.E. Iles, R.G. Gregg, K. Hogan, F.J. Couch, D.H. MacLennan, E.A. Haan: Refined genetic localization for central core disease. *Am. J. Hum. Gen.* 52 (1993) 398-405

31. *Ording, H.: Diagnosis of susceptibility to malignant hyperthermia in man. *Br. J. Anaesth.* 60 (1988) 287-302

32. Otsu, K., V.K. Khanna, A.L. Archibald, D.H. MacLennan: Co-segregation of porcine malignant hyperthermia and a probable causal mutation in the skeletal muscle ryanodine receptor gene in backcross families. *Genomics* 11 (1991) 744-750

33. *Philipps M.S., Y. Zhang, D.H. MacLennan: The RYR1 gene and its involvement in malignant hyperthermia. Workshop in anaesthesia and pharmacogenetic diseases. Padova, May 21-22, 1993

34. *Quane K.A., J.M.S. Healy, K.E. Keating, B.M. Manning, F.J. Couch, L.M. Palmucci, C. Doriguzzi, T.H. Fagerlund, K. Berg, H. Ording, D. Bendixen, W. Mortier, U. Linz, C.R. Müller, T.V. McCarthy: Mutations in the ryanodine receptor gene in central core disease and malignant hyperthermia. *Nature Genetics* 5 (1993) 51-55

35. Rübsam B., K. Seufert, I. Preis, W. Engelhardt, T. Grimm, C.R. Müller, W. Kress, E. Hartung: Maligne Hyperthermie Familien ohne genetische Kopplung mit dem Ryanodinrezeptor. *Anästhesist* 41 (1992) 722-723

36. Schulte-Sasse, U., H.J. Eberlein: Ein Beitrag zur Beseitigung von Meinungsverschiedenheiten auf dem Gebiet der Malignen Hyperthermie. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 26 (1991) 464-467

37. *Schwemmler S., K. Wolff, L.M. Palmucci, T. Grimm, F. Lehmann-Horn, Ch. Hübner, E. Hauser, D.E. Iles, D.H. MacLennan, C.R. Müller: Multipoint mapping of the central core disease locus. *Genomics* 17 (1993) 205-207

38. Sudbrak, R., A. Golla, K. Hogan, P. Powers, R. Gregg, I. Du Chesne, F. Lehmann-Horn, T. Deufel: Exclusion of malignant hyperthermia susceptibility (MHS) from a putative

MHS2 locus on chromosome 17q and of the α 1-, β 1-, and γ -subunits of the dihydropyridine receptor calcium channel as candidates for the molecular defect. *Hum. Mol. Gen.* 2 (1993) 857-862

39. Takagi, A., N. Sunohara, T. Ishihara, I. Nonaka, H. Sugita: Malignant hyperthermia and related neuromuscular diseases: caffeine contracture of the skinned muscle fibers. *Muscle Nerve* 6 (1983) 510-514

Anschriften deutscher MH-Zentren, die den in vitro-Kontrakturtest durchführen:

PD Dr. E. Hartung, Prof. Dr. N. Roewer, Institut für Anästhesiologie der Uniklinik Würzburg, Josef-Schneider-Str. 11, 97080 **Würzburg**, Tel. 0931-201-3351, FAX 0931-201-3444

Prof. Dr. J.-P. Jantzen, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Krankenhaus Nordstadt, Haltenhoffstraße 41, 30167 **Hannover**, Tel. 0511-970-1572, FAX 0511-970-1012

Dr. P. Breuer, Frau Dr. P. Röhrig, Neurologische Universitätsklinik, Sigmund-Freud-Straße 25, 23127 **Bonn**, Pforte Tel. 0228-287-5712 (Muskellabor 5964), FAX 0228-287-5024

Prof. Dr. F. Lehmann-Horn, Abteilung für Angewandte Physiologie der Universität Ulm, 89069 **Ulm**, Tel. 0731-502-3250, FAX 0731-502-3260

Prof. Dr. W. Mortier, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital Bochum, Alexandrinenstr. 5, 44791 **Bochum**; Tel: 0234/509-2631, FAX: 0234/509-2612

Prof. Dr. O. Olthoff, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Bereich Medizin der Universität Leipzig, Liebigstraße 20a, 04103 **Leipzig**, Tel. 0341-397-329 (631), FAX 0341-397-329

Dr. S. Quasthoff, Neurologische Klinik der TU München, Möhlstr. 28, 81675 **München**, Tel. 089-4140-4699, FAX 089-4140-4867

Dr. F. Wappler, PD Dr. J. Scholz, Prof. Dr. J. Schulte am Esch, Abteilung für Anästhesiologie, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 **Hamburg** 20, Tel. 040-4717-2415 (4525), Pforte 2450, FAX 040-4717-4963

Frau Dr. I. Tzanova, Frau Dr. S. Doetsch, Prof. Dr. P. Kleemann, Prof. Dr. W. Dick, Klinik für Anästhesiologie, Johannes-Gutenberg Universität, Langenbeckstraße 1, 55131 **Mainz**, Sekretariat Tel. 06131-17-7117 (Muskellabor 3570), FAX 06131-17-6649