

Pharmakogenetik in Anästhesie und Intensivmedizin

W. Klingler & E. Pfenninger

Der Anaesthesist

Zeitschrift für Anästhesie,
Intensivmedizin, Notfall- und
Katastrophenmedizin, Schmerztherapie

ISSN 0003-2417

Volume 65

Number 5

Anaesthesist (2016) 65:380-390

DOI 10.1007/s00101-016-0167-2



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Berlin Heidelberg. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".



Pharmakogenetik in Anästhesie und Intensivmedizin

Klinische und juristische Herausforderung am Beispiel der Malignen Hyperthermie

Der Einsatz von Pharmaka ist ein wesentlicher Bestandteil der ärztlichen Tätigkeit in Anästhesie und Intensivmedizin. Die Wirkung von Pharmaka hängt hierbei nicht nur von der Auswahl und Dosierung der Medikamente, sondern auch vom individuellen genetischen Profil des Patienten ab. Eine mögliche Ursache für eine fehlende, abgeschwächte, aber auch übersteigerte Wirkung von Pharmaka kann ein pharmakogenetisches Syndrom sein. Die maligne Hyperthermie (MH) gilt als Musterbeispiel eines pharmakogenetischen Syndroms. Sie ist durch eine pharmakologisch-getriggerte metabolische Entgleisung bei genetisch prädisponierten Patienten charakterisiert. Das Vorgehen nach einer klinischen Krise erfordert eine Sicherungsaufklärung des Patienten und die Überweisung an ein spezialisiertes MH-Zentrum, denn die klinische Verdachtsdiagnose wird erst durch funktionelle Untersuchungen an einer Muskelbiopsie und gegebenenfalls einer molekulargenetischen Mutationsuche bestätigt. Hierbei ist zu beachten, dass nur für wenige Mutationen ein Kausalitätsnachweis für MH vorliegt und vermutlich noch zahlreiche unbekannte Mutationen existieren. Das Ergebnis einer hereditären Prädisposition zur MH betrifft auch blutsverwandte Angehörige, die allerdings nur nach ausdrücklicher Zustimmung des Patienten informiert werden dürfen. Das Gendiagnostikgesetz schreibt die Voraussetzungen für genetische Untersuchungen und die Beratung vor. Weitere Besonderheiten

betreffen die Auskunft gegenüber dem Arbeitgeber und Versicherungen.

Einleitung

Die Pharmakogenetik befasst sich mit dem Einfluss der unterschiedlichen genetischen Ausstattung von Patienten auf die Wirkung von Arzneimitteln [1]. Bereits im Jahr 1997 verwies die FDA (Food and Drug Administration) auf die Relevanz der Pharmakogenetik für die Medizin [2]. Die MH ist eine pharmakogenetische Reaktion des Skelettmuskels, die sich als hypermetabolische Antwort auf Narkosegase (z. B. Halothan, Isofluran, Sevofluran, Desfluran), auf das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin und, bei Menschen selten, auf starke körperliche Belastungen und Hitze manifestiert [3]. Die MH-Prädisposition ist vererbbar [4].

Genetisch vererbte Krankheiten beruhen auf Mutationen der DNA, die von Generation zu Generation weitergegeben werden können. Gentechnische Analysen dienen dem Nachweis krankheitsverursachender Veränderung der DNA, wobei meist ein einzelnes Gen betroffen ist [5]. Die Interpretation molekulargenetischer Untersuchungen ist oft schwierig und erfordert humangenetisches Fachwissen [6]. Zu beachten sind dabei die gesetzlichen Vorgaben des Patientenrechtgesetzes sowie des Gendiagnostikgesetzes (■ Tab. 1).

Pharmakogenetische Syndrome

Der gezielte Einsatz von Pharmaka spielt eine Schlüsselrolle in der Anästhesie und Intensivmedizin. Die ärztliche Expertise bestimmt die Auswahl und Dosierung der Medikamente und wird von zunehmendem Wissen über krankheitsverursachende oder -fördernde Pathomechanismen und pharmakologischen Effekten auf zellulärer Ebene beeinflusst. Allerdings lehrt die klinische Erfahrung, dass es Patienten gibt, die nicht, wie erwartet, auf die entsprechenden Pharmaka reagieren. Häufig liegen hier erbliche Ursachen zugrunde, es handelt sich um sog. pharmakogenetische Syndrome [7].

Ein Beispiel sind Patienten, die trotz ausreichender Infiltration mit Lokalanästhetika oder trotz adäquater Durchführung einer Regionalanästhesie nicht schmerzfrei sind. Ursächlich für eine solche Hyposensitivität oder sogar Insensitivität auf Lokalanästhetika kann eine Mutation im Gen für den neuronalen Natriumkanal sein. Eine Änderung der Proteinstruktur und der dreidimensionalen Konformation des Ionenkanals führt zu einer Veränderung der Bindungsstelle für das Lokalanästhetikum und letztendlich zu einer fehlenden bzw. abgeschwächten Wirkung des Pharmakons. Für zahlreiche weitere anästhesie-relevante Medikamente konnte ebenfalls gezeigt werden, dass genetische Veränderungen zu erheblichen Modifikationen der Wirksamkeit führen. Hierzu zählen genetische Veränderungen des Opioidrezeptors und des Enzyms CYP2D6, die

Tab. 1 Pharmakogenetik in Anästhesie und Intensivmedizin. Aufgeführt sind Gene, bei welchen durch Mutationen die pharmakologischen Wirkungen klinisch verändert sind

Gen	Beispiele Pharmaka
μ -Rezeptor	Opiate
CyP2-Familie	Opiate, Vitamin-K-Antagonisten, Clopidogrel u. v. a.
GABA-Rezeptor	Propofol
Catechol-O-Methyltransferase	Opiate, Antidepressiva
Plasmacholinesterase	Muskelrelaxanzien
Adrenerge Rezeptoren	β -Blocker, α_2 -Agonisten
Natriumkanal	Lokalanästhetika
Kaliumkanal	Antiarrhythmika
Kalziumkanal des sarkoplasmatischen Retikulums	Volatile Anästhetika

zu einer abgeschwächten Analgesie nach der Gabe von Opioiden führen können [7]. Veränderungen der Plasmacholinesterase-Aktivität gehen bei den Muskelrelaxanzien mit einer Verlängerung der Wirksamkeit dieser Substanzen einher [8]. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass eine abgeschwächte oder verstärkte Wirksamkeit von Medikamenten aus der Gruppe der Lokalanästhetika, Benzodiazepine, Antiemetika und der neuen oralen Antikoagulanzen auf genetische Veränderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik dieser Substanzen zurückzuführen ist [8]. Dies bedeutet, dass bei identischer Dosierung eines Medikaments Patienten ganz unterschiedlich auf eine Substanz reagieren können. Die Reaktion kann vom Fehlen einer Wirkung bis hin zur Toxizität reichen.

Pharmakogenetische Aspekte werden im klinischen Alltag damit zunehmend eine wichtige Rolle spielen. In **Tab. 1** werden bekannte Beispiele für pharmakogenetische Phänomene in der Anästhesie und Intensivmedizin gezeigt. Der Großteil der pharmakogenetischen Syndrome ist durch eine Abschwächung der Wirkung von Pharmaka gekennzeichnet. Im Gegensatz dazu existieren allerdings auch sog. „gain of function mutations“. Hier kommt es durch die Mutation zu einer überschießenden Aktivierung des betroffenen Proteins. Dramatische klinische Krisen können resultieren [9]. Dies führte vor einem halben Jahrhundert zur Aufdeckung des ersten erkannten pharmakogenetischen Syndroms, der MH.

Da die MH eine potenziell tödliche Komplikation darstellt und bisher als einziges pharmakogenetische Syndrom systematisch über eine anästhesiespezifische Risikoanamnese in der präoperativen Aufklärung erfasst wird, soll im Folgenden hierauf exemplarisch fokussiert werden.

Maligne Hyperthermie – Musterbeispiel eines pharmakogenetischen Syndroms

Denborough u. Lovell [10] beschrieben 1960 schwere Stoffwechselkrisen bei zuvor gesunden Patienten während Allgemeinanästhesien. Die Symptome waren Muskelrigidität, schwere gemischte Azidose und unaufhaltsam steigende Körpertemperatur – maligne Hyperthermie. Nach und nach wurden ein autosomal-dominanter Erbgang und die ursächliche Beteiligung des skelettmuskulären Kalziumstoffwechsels erkannt (**Abb. 1**; [11]).

Die meisten beschriebenen Fälle wurden durch eine Kombination des volatilen Anästhetikums Halothan und des depolarisierenden Muskelrelaxans Succinylcholin ausgelöst. Im Laufe der Zeit wurden MH-Krisen bei allen volatilen Anästhetika – mit Ausnahme von Xenon und Lachgas – beobachtet [9]. Für die Behandlung der MH ist die schnelle Infusion von Dantrolen essenziell [12]. Dantrolen inhibiert die Kalzium Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Dieser spezifische Effekt von Dantrolen resultiert in einer Redukti-

on des muskulären Metabolismus. Dantrolen kann auch bei anderen hypermetabolen Krankheitsbildern effektiv sein, besonders wenn der muskuläre Kalziumumsatz erhöht ist. Hierzu zählen beispielsweise hypertherme Syndrome im Zusammenhang mit Amphetamin-Intoxikationen oder auch das maligne neuroleptische Syndrom [13].

Eine MH-Krise kann zu jedem Zeitpunkt einer Allgemeinanästhesie auftreten [14], die unverzügliche Behandlung ist lebensrettend. Mit dem vermehrten Einsatz der inhalativen Sedierung auf Intensivstationen ist auch hier eine Zunahme von MH-Krisen denkbar. Nach Überleben einer MH-Krise ist der Patient über dieses Geschehen aufzuklären [4].

Verhalten nach einem vermuteten MH-Zwischenfall

Nach einem vermuteten MH-Zwischenfall muss der Patient über den Verdacht einer MH-Veranlagung und die sich daraus ergebenden Risiken für die gesamte Familie informiert werden [4]. Diese in § 630c Abs. 2 BGB gesetzlich normierte Sicherungsaufklärung (therapeutische Aufklärung) verpflichtet den Arzt, den Patienten in verständlicher Weise auch nach der Therapie über alle Umstände zu informieren, die für sein eigenes therapiegerechtes Verhalten und zur Vermeidung einer möglichen Selbstgefährdung erforderlich sind¹. Die Sicherungsaufklärung ist eine therapeutische Pflicht, deren Versäumnis oder Verletzung als Behandlungsfehler zu werten ist. Im Rahmen der Selbstbestimmungsaufklärung ergibt sich jedoch für den Patienten zumindest unmittelbar kein Nachteil, wenn er keine weiterführende MH-Untersuchung durchführen lässt – zumindest dann nicht, wenn er bei eventuellen nachfolgenden Narkosen auf den MH-Verdacht hinweist. Wenn der Patient zu erkennen gibt, dass er eine bestimmte, aus medizinischer Sicht erforderliche Maßnahme nicht durchführen möchte, gebietet es jedoch die therapeutische Sicherungsaufklärung, dass der Arzt versucht, auf den Patienten einzuwirken, damit er seine Weigerung aufgibt und

¹ BGH, VersR 2005, 227 ff (228).

Zusammenfassung · Abstract

Anaesthesist 2016 · 65:380–390 DOI 10.1007/s00101-016-0167-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

W. Klingler · E. Pfenninger

Pharmakogenetik in Anästhesie und Intensivmedizin. Klinische und juristische Herausforderung am Beispiel der Malignen Hyperthermie

Zusammenfassung

Der Einsatz von Pharmaka ist ein wesentlicher Bestandteil der ärztlichen Tätigkeit in Anästhesie und Intensivmedizin. Das individuelle genetische Profil beeinflusst nicht nur die Wirkung von Pharmaka, sondern kann diese komplett verändern. Neue genetische Verfahren („next generation sequencing“) und zunehmendes Wissen über molekulare Stoffwechselwege decken pharmakogenetische Syndrome auf, die den seltenen Erkrankungen zugeordnet werden. Im Hinblick auf die hohe genetische Variabilität beim Menschen und bei über 8000 bekannten seltenen Erkrankungen, kann man davon ausgehen, dass bis 20 % der Bevölkerung betroffen sind. In der Summe sind seltene Erkrankungen nicht selten. Die meisten pharmakogenetischen Syndrome resultieren in einer Abschwächung oder einem Verlust der pharmakologischen Wirkung. Im Gegensatz dazu zeichnet sich die maligne Hyperthermie (MH) – als

wichtigstes pharmakogenetisches Syndrom der Anästhesie – durch eine pharmakologisch induzierte Überaktivierung des skelettmuskulären Kalziumstoffwechsels aus. Volatile Anästhetika und Succinylcholin triggern lebensbedrohliche hypermetabole Krisen. Die Notfalltherapie basiert auf der Inhibition des Kalziumfreisetzungskanals des sarkoplasmatischen Retikulums durch Dantrolen. Im Anschluss muss eine Sicherungsaufklärung durchgeführt werden, in welcher auch auf den erblichen Charakter der MH eingegangen wird. Der Patient sollte an ein spezielles MH-Zentrum verwiesen werden. Hier kann die MH-Prädisposition mit dem funktionellen In-vitro-Kontrakturtest an einer Muskelbiopsie diagnostiziert werden. In einer zusätzlichen molekulargenetischen Untersuchung kann sich eine Mutation in den Genen von skelettmuskulären kalziumregulierenden Proteinen (RyR1, CACNA1S) ergeben. Aktuell konnte

ein Zusammenhang zur MH allerdings nur für 35 Mutationen von über 400 bekannten und vermutlich noch hunderten unbekannten genetischen Veränderungen nachgewiesen werden. Außerdem schließt ein fehlender Mutationsnachweis die Anlage zur MH nicht aus.

Für die anästhesiologische Patientensicherheit ist es unabdingbar, Risikopersonen zu identifizieren und die genetisch Verwandten zu warnen. Hierbei sind die gesetzlichen Vorgaben des Patientenrechtegesetzes sowie des Gendiagnostikgesetzes strikt einzuhalten. Unter Beachtung des Gentechnikgesetzes ergeben sich Besonderheiten bei versicherungs- und arbeitsrechtlichen Fragestellungen.

Schlüsselwörter

Anästhesiez Zwischenfall · Aufklärungspflicht · Gendiagnostikgesetz · Maligne Hyperthermie · Pharmakogenetik

Pharmacogenetics in anesthesia and intensive care medicine. Clinical and legal challenges exemplified by malignant hyperthermia

Abstract

Pharmacotherapy is a key component of anesthesiology and intensive care medicine. The individual genetic profile influences not only the effect of pharmaceuticals but can also completely alter the mode of action. New technologies for genetic screening (e.g. next generation sequencing) and increasing knowledge of molecular pathways foster the disclosure of pharmacogenetic syndromes, which are classified as rare diseases. Taking into account the high genetic variability in humans and over 8000 known rare diseases, up to 20 % of the population may be affected. In summary, rare diseases are not rare. Most pharmacogenetic syndromes lead to a weakening or loss of pharmacological action. In contrast, malignant hyperthermia (MH), which is the most relevant pharmacogenetic syndrome for anesthesia, is characterized by a pharmacologically induced overactivation

of calcium metabolism in skeletal muscle. Volatile anesthetic agents and succinylcholine trigger life-threatening hypermetabolic crises. Emergency treatment is based on inhibition of the calcium release channel of the sarcoplasmic reticulum by dantrolene. After an adverse pharmacological event patients must be informed and a clarification consultation must be carried out during which the hereditary character of MH is explained. The patient should be referred to a specialist MH center where a predisposition can be diagnosed by the functional in vitro contracture test from a muscle biopsy. Additional molecular genetic investigations can yield mutations in the genes for calcium-regulating proteins in skeletal muscle, e.g. ryanodine receptor 1 (RyR1) and calcium voltage-gated channel subunit alpha 1S (CACNA1S). Currently, an association to MH

has only been shown for 35 mutations out of more than 400 known and probably hundreds of unknown genetic variations. Furthermore, MH predisposition is not excluded by negative mutation screening. For anesthesiological patient safety it is crucial to identify individuals at risk and warn genetic relatives; however, the legal requirements of the Patients Rights Act and the Human Genetic Examination Act must be strictly adhered to. Specific features of insurance and employment law must be respected under consideration of the Human Genetic Examination Act.

Keywords

Adverse anaesthetic event · Patient consent · Genetic Diagnostics Act · Malignant hyperthermia · Pharmacogenetics

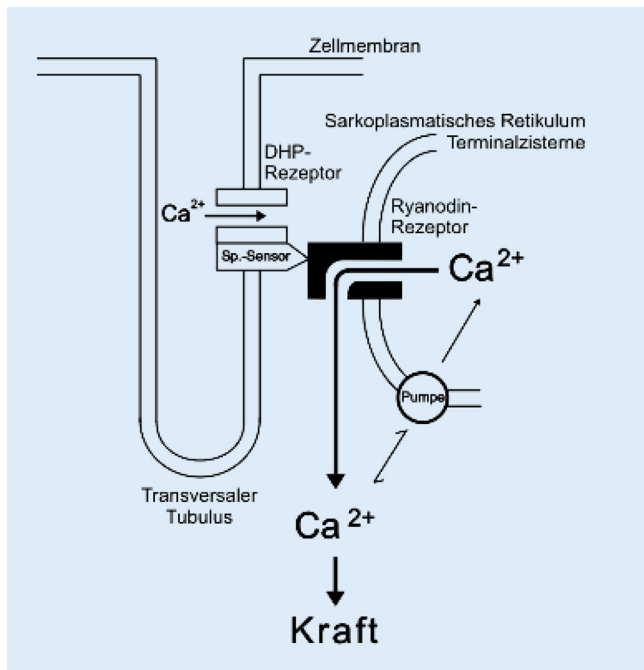


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der Kalziumfreisetzung im Skelettmuskel. Die Kalziumfreisetzung wird über eine Kopplung des DHP-Rezeptors mit dem Ryanodin-Rezeptor gesteuert. In beiden Rezeptoren wurden bei maligner Hyperthermie Veränderungen durch Mutationen gefunden, die zu einer unkontrollierten Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum führen. Dantrolen inhibiert die Kalziumausschüttung und bremst dadurch die Entwicklung eines skelettmuskulären Hypermetabolismus

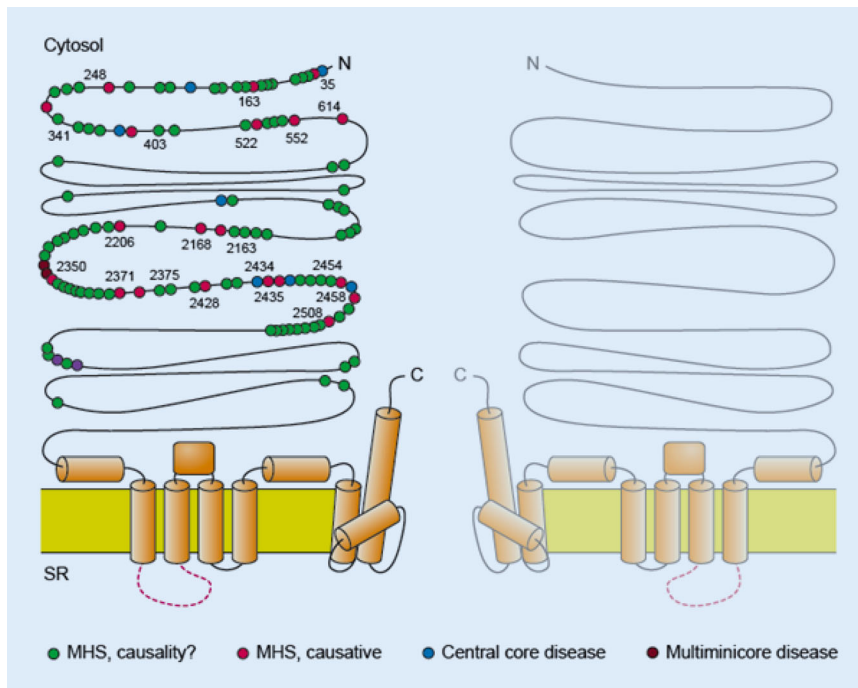


Abb. 2 ▲ Schematische Darstellung des skelettmuskulären Ryanodin-Rezeptor (RyR1). Es handelt sich um ein Homotetramer mit 6 transmembranären Einheiten. Rot dargestellt sind die Lokalisationen einiger kausaler Mutationen. Grüne Punkte zeigen genetische Veränderungen unklarer Bedeutung

ihn eindringlich über die ihm drohenden Gesundheitsschäden aufklärt. Damit es nicht zur Beweislastumkehr kommt, wenn der Arzt behauptet, der Patient habe eine ihm vorgeschlagene Behandlungsmaßnahme abgelehnt und der Patient dies bestreitet, wird dringend empfohlen, die Sicherungsaufklärung schriftlich zu dokumentieren.

Der vermutete MH-Zwischenfall unterliegt selbstverständlich der ärztlichen Schweigepflicht. Ein eigenständiges ärztliches Tätigwerden im Sinne der Information genetisch verwandter Angehöriger, auch wenn hier eine potenzielle Gefährdung vermutet werden könnte, verbietet sich somit. Nur nach ausdrücklicher schriftlicher Entbindung von der Schweigepflicht durch den Patienten ist ein Informationsgespräch mit Angehörigen möglich. Die ärztliche Schweigepflicht greift ebenso gegenüber Versicherungen und Arbeitgebern². Verstöße gegen die ärztliche Schweigepflicht gemäß § 203 Strafgesetzbuch (StGB) unterliegen der strafrechtlichen Sanktion und können mit einer Geldstrafe oder sogar Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr verfolgt werden. In § 9, Abs. 1 der Musterberufsordnung [15] heißt es zudem zur Schweigepflicht: „Ärztinnen und Ärzte haben über das, was ihnen in ihrer Eigenschaft als Ärztin oder Arzt anvertraut oder bekannt geworden ist – auch über den Tod der Patientin oder des Patienten hinaus – zu schweigen“.

Hier ist natürlich zu diskutieren, ob beim Tode eines Patienten, ausgelöst durch eine MH-Krise, das Unterlassen der Unterrichtung genetisch verwandter Angehöriger nicht zu deren Nachteil führt, da diese ja bei einer eventuellen Narkose bei entsprechender Disposition ebenfalls zu Schaden kommen könnten. In einem solchen Fall muss der Arzt „nach seinem Gewissen“ entscheiden, indem er den mutmaßlichen Willen des Patienten zugrunde legt. So ist zwar bezüglich der Einsichtnahme in die Patientenakte in § 630g Abs. 3 BGB geregelt, dass die Einsichtnahme durch Erben/nächste

² Vergl.: Schmidtchen S M, Weis E: Die ärztliche Schweigepflicht – Umfang und Grenzen, BDAktuell JUS-Letter Dezember 2015, Anästh Intensivmed 2015;56:775–778.

Fehler und Gefahren

Angehörige des Patienten ausgeschlossen ist, soweit „der Einsichtnahme der ausdrückliche oder mutmaßliche Wille des Patienten entgegensteht“. Im Umkehrschluss bedeutet dies jedoch auch, dass der Arzt unter Zugrundelegung des mutmaßlichen Willens des Patienten, der seine Angehörigen vor Schaden bewahren will, genetisch verwandte Angehörige über eine mögliche MH-Disposition unter Umgehung der ärztlichen Schweigepflicht unterrichten kann.

Abweichend ist, zumindest in Österreich, die Information von Blutsverwandten auch ohne Einwilligung des Patienten im Einzelfall höchstwahrscheinlich rechtlich zulässig (wenn auch nicht verpflichtend), jedoch gibt es dazu aber bisher noch keine (OGH-)richterliche Entscheidung. Der im diesem Sinne relevanteste Grund zur Durchbrechung des ärztlichen Berufsgeheimnisses ist dann gegeben, wenn die Offenbarung des Geheimnisses nach Art und Inhalt zum Schutz höherwertiger Interessen der öffentlichen Gesundheitspflege oder der Rechtspflege unbedingt erforderlich ist (§ 54 Abs. 2 Z 4 ÄrzteG)³. Um einen Wertungswiderspruch zu § 121 Abs. 5 StGB⁴ zu vermeiden, gehen die Judikatur und die nunmehr wohl herrschende Lehre richtigerweise davon aus, dass sich die genannte Bestimmung nicht nur auf die beiden explizit genannten Fälle der Rechtfertigung durch Interessen der öffentlichen Gesundheitspflege und der Rechtspflege bezieht, sondern ganz allgemein die Durchbrechung des Berufsgeheimnisses bei Vorliegen höherwertiger Interessen zulässt. Zu beachten ist dabei, dass das ärztliche Berufsgeheimnis nicht nur die Privatsphäre der Patientin bzw. des Patienten schützt, sondern vor allem auch dem Schutz von Leib und Leben dient. Schließlich ist auch Voraussetzung für die Offenbarung des Berufsgeheimnisses, dass sie einziges Mittel ist, die Gefahr abzuwenden. Kann

die vom Patienten für Dritte ausgehende Gefahr durch die Behandlung beherrscht werden (z. B. durch Medikamente) oder ist davon auszugehen, dass der Patient die Verhaltensanweisungen des Arztes, die den Ausschluss einer Gefährdung Dritter zum Ziel haben, befolgt, ist eine Offenbarung des Berufsgeheimnisses nicht gestattet. Dies erschließt sich aus dem Wortlaut des Ärztegesetzes, wonach die Offenbarung zum Schutz höherwertiger Interessen „unbedingt erforderlich“ sein muss.

Diagnostik der malignen Hyperthermie

Klinische Diagnose

Es gibt kein Symptom, dass pathognomonisch für die MH ist. Green-Larach 1994 entwickelte einen Wahrscheinlichkeitsscore, der auf der Auswertung von 5 maßgeblichen klinischen Parametern basiert: Muskelrigidität, Rhabdomyolyse, Azidose, Temperaturanstieg, kardiale Symptome. Wird Dantrolen eingesetzt und kommt es dadurch zu einer Verbesserung der klinischen Krise, werden zusätzliche Punkte vergeben und die Wahrscheinlichkeit steigt, dass es sich bei dem Ereignis, tatsächlich um eine MH-Krise handelte [9]. Die klinische Diagnose der MH bleibt immer eine Verdachtsdiagnose. Abzugrenzen von der klassischen MH-Krise sind sog. MH-ähnliche Krisen. Während eine MH-Krise durch eine exzessive Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum ausgelöst wird, gibt es einige Differenzialdiagnosen, die eine ähnliche klinische Symptomatik einer hypermetabolen Krise aufweisen. Hier spielen jedoch nicht nur völlig unterschiedliche Pathomechanismen eine Rolle, sondern auch spezifische Therapien. Beispiele sind die thyreotoxische Krise, aber auch andere neuromuskuläre Erkrankungen ohne Assoziation zur MH, wie beispielsweise die mitochondriale Myopathie oder Chloridkanalmyotonie. Myotone Krisen bei Myotonia congenita (Typ Thomsen und Becker) können mit einer MH-Krise verwechselt werden. Allerdings besteht hier die Therapie der Wahl in der Hemmung des Natriumstroms

(Lokalanästhetika) und nicht etwa in Dantrolen [16].

Nachweis durch eine funktionelle Muskeluntersuchung an einer Muskelbiopsie (In-vitro-Kontraktur-Test)

In spezialisierten Labors kann die Anlage zu maligner Hyperthermie mit Hilfe des sog. In-vitro-Kontraktur-Tests (IVCT) sicher nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden. An chirurgisch entnommenen Muskelbündeln wird in einem physiologischen Organbad untersucht, wie die Muskelpreparate auf eine pharmakologische Reizung mit MH-Triggersubstanzen reagieren. Löst Halothan und/oder Koffein eine abnorme Muskelkontraktur aus, ist die Anlage zur MH vorhanden. Die Muskelkraft ist hier ein Surrogatparameter für die myoplasmatische Kalziumkonzentration, deren Regelung bei MH gestört ist [10]. Hingegen bringt die histologische Aufarbeitung der Muskulatur bei MH nur selten pathologische Befunde. Häufig findet sich eine teilweise Faser-Typ-II-Atrophie, selten zeigt sich eine sog. Core-Formation. Hierunter versteht man amorphe Strukturen in Muskelzellen mit fehlender Oxidase Aktivität. Die Diagnose MH ist aus histologischen Befunden nicht zu stellen [13].

Genetische Diagnostik

Leider werden bei weitem nicht alle klinischen Verdachtsfälle einer weiterführenden Diagnostik zugeführt. Selbst wenn MH-Patienten nachbetreut werden, entscheiden sich manche Patienten gegen die sichere Diagnostik mittels IVCT an einem Muskelbiopsat. Die Akzeptanz einer Blutentnahme ist weitaus höher. Allerdings ist es hier ein recht häufiger, aber fataler Fehler, wenn man davon ausgeht, dass die Anlage zur MH ausgeschlossen sei, wenn in den Genen für die skelettmuskuläre Kalziumregulation (Ryanodin-Rezeptor Typ 1 und Dihydropyridin-Rezeptor) keine Mutation gefunden wird. Das Gen für RyR1 ist ein Homotetramer mit 6 transmembranären Domänen, und es ist mit über 5000 Basenpaaren sehr groß (Abb. 2; [17]). Die

³ Vergl. Bundeskanzleramt Österreich. <https://www.ris.bka.gv.at/Dokument.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Dokumentnummer=NOR40022871>.

⁴ Vergl. Bundeskanzleramt Österreich. <https://www.ris.bka.gv.at/Dokument.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Dokumentnummer=NOR40059912>.

klassische genetische Analyse (Sanger-Sequenzierung) untersucht Genregionen mit einer Häufung von Mutationen (Hot-Spot-Analyse). Sollten in den Hot-Spots keine Veränderungen gefunden werden, muss die Suche auf die anderen Bereiche ausgeweitet werden [13].

Ein beträchtlicher Anteil Patienten mit nachgewiesener MH trägt keine Mutation in diesen Genen, und es existieren aller Voraussicht nach noch eine Reihe unbekannter Mutationen. Andersherum lässt auch der Nachweis einer Mutation nur in bestimmten Fällen auf das Vorliegen einer MH-Disposition schließen, denn von mittlerweile über 400 bekannten Veränderungen im Gen für den Ryanodin-Rezeptor Typ 1 (Stand 2016), konnte ein Kausalitätsnachweis nur für aktuell 35 Mutationen erbracht werden. Für die anderen und auch die unbekannten Mutationen ist die Situation unklar. Die Europäische Maligne Hyperthermie Gruppe entwickelte spezielle Empfehlungen für die Diagnostik der MH [18].

Wie irreführend ein Mutationsnachweis im scheinbar passenden Gen sein kann, zeigt das Beispiel der genetischen Veränderung S906 T in NAV1.4 bei periodischer Paralyse. Diese Veränderung wurde bei den zunächst untersuchten betroffenen Familienmitgliedern entsprechend einem autosomal-dominanten Erbgang gefunden. Allerdings wurde diese genetische Veränderung später bei über 5 % der Normalbevölkerung gefunden und funktionelle Tests schlossen eine Kausalität aus [19]. Insgesamt zählt die MH mit einer geschätzten Häufigkeit klinischer Krisen von 1:70.000 Allgemeinanästhesien zu den seltenen Erkrankungen. Die genetische Prädisposition wird bei bis zu ca. 1:2500 vermutet [4].

Grundsätzliches zur genetischen Untersuchung

Nach der Rechtsprechung ist jeder – auch der lege artis durchgeführte – ärztliche Eingriff, somit auch die Blutentnahme zur gentechnischen Untersuchung oder eine Muskelbiopsie für den Kontaktturtest, eine „tatbestandsmäßige und rechtswidrige Körperverletzung“ gemäß

§ 223 Strafgesetzbuch (StGB). Gerechtfertigt ist der ärztliche Eingriff, wenn der Patient in die Maßnahme wirksam eingewilligt hat, wobei die Wirksamkeit der Einwilligung grundsätzlich eine ordnungsgemäße Aufklärung voraussetzt (§ 630d Abs. 1 und 2 Bürgerliches Gesetzbuch (BGB)). Der Nachweis darüber obliegt gemäß § 630h Abs. 2 BGB nicht dem Patienten, sondern dem Arzt: „Der Behandelnde hat zu beweisen, dass er eine Einwilligung ... eingeholt und ... aufgeklärt hat“. Eine wirksame Einwilligung kann der Patient allerdings nur dann abgeben, wenn er mündlich und rechtzeitig über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände – u. a. über unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten – aufgeklärt worden ist. Dazu gehören gemäß § 630e Abs. 1 BGB „insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit“. Der Umfang der ärztlichen Aufklärungspflicht hängt entscheidend von Zweck und Dringlichkeit des Eingriffs ab, wie der BGH deutlich macht: „Je weniger ein ärztlicher Eingriff medizinisch geboten ist, desto ausführlicher und eindrücklicher ist der Patient über dessen Erfolgsaussichten und etwaige schädliche Folgen zu informieren“.

Schon vor Verabschiedung des Genodiagnostikgesetzes – GenDG [20] zum 31.07.2009 und Inkrafttreten des Patientenrechtegesetzes zum 23.02.2013 waren nach Ansicht des BGH⁵ „schriftliche Aufzeichnungen im Krankenblatt über die Durchführung des Aufklärungsgesprächs und seinen wesentlichen Inhalt ... nützlich und dringend zu empfehlen“. Weiter führt der BGH aus: „Das unterzeichnete Einwilligungsformular ist – sowohl in positiver als auch in negativer Hinsicht – ein Indiz für den Inhalt des Aufklärungsgesprächs“. Gemäß § 630 f Abs. 2 BGB ist der Arzt inzwischen zur Dokumentation der Einwilligungen/Aufklärungen verpflichtet. Oftmals behaupten Patienten in Schadenersatzprozessen, nicht ausreichend oder nicht rechtzeitig aufgeklärt

⁵ BGH, Urteil vom 28.01.2014, Az. VI ZR 143/13, <http://www.bda.de/service-recht/rechtsfragen/urteilsammlung-public.html>.

Hier steht eine Anzeige.



Fehler und Gefahren

worden zu sein. Dem Arzt obliegt die Beweislast für die ordnungsgemäße Aufklärung/Einwilligung, sodass eine sorgfältige Dokumentation prozessentscheidend sein kann⁶. Im GenDG § 9 Abs. 1 heißt es dazu: „Vor Einholung der Einwilligung hat die verantwortliche ärztliche Person die betroffene Person über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären. Der betroffenen Person ist nach der Aufklärung eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung einzuräumen“ und § 9, Abs. 3: „Die verantwortliche ärztliche Person hat den Inhalt der Aufklärung vor der genetischen Untersuchung zu dokumentieren“.

Hingewiesen sei an dieser Stelle, dass das Patientenrechtegesetz nur für den Bereich der Bundesrepublik Deutschland gilt, vergleichbare Gesetze für Österreich und die Schweiz fehlen. Bezüglich gendiagnostischer Untersuchungen finden sich dem GenDG analoge Gesetze in Österreich [21] und der Schweiz [22].

Recht auf Eigentum am genetischen Wissen

Die mit dem Muskelkontraktionstest diagnostizierbare Prädisposition zum Auftreten einer MH-Krise bei entsprechender Exposition ist – wie schon dargestellt – mit zunehmend mehr gentechnisch nachweisbaren Mutationen assoziiert. Während der Behandlung einer MH-Krise, sei es intraoperativ oder postoperativ, werden Blutproben aus medizinisch indizierten Gründen entnommen. Es stellt sich die Frage, ob diese Blutproben zur gendiagnostischen Abklärung einer MH-Disposition verwendet werden dürfen. Nach § 8 Abs. 1 GenDG [20] darf „eine genetische Untersuchung oder Analyse ... nur vorgenommen und eine dafür erforderliche genetische Probe nur gewonnen werden, wenn die betroffene Person in die Untersuchung und die Gewinnung der dafür erforderlichen genetischen Probe ausdrücklich und schriftlich gegenüber der verantwortlichen ärztli-

chen Person eingewilligt hat. Die Einwilligung nach Satz 1 umfasst sowohl die Entscheidung über den Umfang der genetischen Untersuchung als auch die Entscheidung, ob und inwieweit das Untersuchungsergebnis zur Kenntnis zu geben oder zu vernichten ist“. Die betroffene Person kann ihre Einwilligung jederzeit mit Wirkung für die Zukunft schriftlich oder mündlich gegenüber der verantwortlichen ärztlichen Person widerrufen, wobei ein mündlich erfolgter Widerruf unverzüglich zu dokumentieren ist (§ 8 Abs. 2 GenDG).

Ist eine genetische Untersuchung durchgeführt worden, darf das Ergebnis der Untersuchung nur der betroffenen Person und nur durch die ärztliche Person, die auch die genetische Beratung durchführt, mitgeteilt werden (§ 11 Abs. 1 GenDG). Die Weitergabe gentechnisch gewonnener Erkenntnisse unterliegt der ärztlichen Schweigepflicht.

Auskunftsspflicht über gendiagnostische Erkenntnisse

Aufgrund des Gendiagnostikgesetzes dürfen beim Abschluss eines Versicherungsvertrags grundsätzlich weder die Durchführung einer genetischen Untersuchung noch Auskünfte über bereits durchgeführte Untersuchungen verlangt werden (§ 18 Abs. 1 Satz 1 GenDG).

Vor dem Abschluss von z. B. Lebensversicherungen und privaten Krankenversicherungen werden jedoch seitens der Versicherungen regelmäßig der Gesundheitszustand vor Abschluss der Versicherung erfragt und insbesondere genaue Angaben zu Vorerkrankungen eingefordert. Dies ist auch nachvollziehbar, da die Versicherung vor dem Vertragsabschluss ihr Risiko einschätzen möchte. Zeigt sich später im Versicherungsverlauf, dass Krankheiten nicht angegeben wurden, so kann dies dazu führen, dass die Versicherung den Rücktritt vom Versicherungsvertrag erklärt und der Versicherungsnehmer ohne Versicherungsschutz ist. Dabei wird zwischen einfacher und grober Fahrlässigkeit, vorsätzlicher Falschangabe und arglistiger Täuschung unterschieden. So kann die Versicherung z. B. bei vorsätzlicher Falschangabe (ohne betrügerische

Absicht) bis zu 10 Jahre nach Abschluss vom Vertrag zurücktreten. Aber auch noch nach Antragstellung hat der Versicherungsnehmer Pflichten. Wer nach Antragstellung, aber vor Annahme z. B. eines Lebensversicherungsvertrags erfährt, dass er schwer krank sein könnte, muss diesen Umstand der Risikolebensversicherung nachmelden, weil die Risikolebensversicherung ansonsten einen Grund hat, den Vertrag anzufechten (Oberlandesgericht Saarbrücken (AZ: 5 W 310/06-92)).

Dem steht im deutschen Rechtsgefüge auch das Gendiagnostikgesetz (GenDG) nicht entgegen. Bei der Fassung des GenDG ging es dem Gesetzgeber aber auch um einen gerechten Ausgleich zwischen den berechtigten Interessen der Versicherer an einer angemessenen Risikobewertung einerseits und dem Recht auf Eigentum am genetischen Wissen andererseits [23]. Zwar dürfen aufgrund des Gendiagnostikgesetzes beim Abschluss eines Versicherungsvertrags grundsätzlich weder die Durchführung (Vornahmeverlangensverbot) einer genetischen Untersuchung (§ 18 Abs. 1 Satz 1 GenDG) noch Auskünfte über bereits durchgeführte Untersuchungen verlangt werden (Mitteilungsverlangen-, Entgegennahme-, und Verwendungsverbot; § 18 Abs. 1 Satz 2 GenDG). Jedoch müssen zur Vermeidung von Missbräuchen die Ergebnisse bereits vorgenommener genetischer Untersuchungen vorgelegt werden, wenn eine Versicherung mit einer sehr hohen Versicherungssumme abgeschlossen werden soll (§ 18 Abs. 1 Satz 2 GenDG): „Für die Lebensversicherung, die Berufsunfähigkeitsversicherung und die Pflege Rentenversicherung gilt Satz 1 Nr. 2 nicht, wenn eine Leistung von mehr als 300.000 € oder mehr als 30.000 € Jahresrente vereinbart wird“. Außerdem verlangen Versicherungen meist sowieso bei Abschluss einer Lebensversicherung, dass der zu Versichernde die behandelnden Ärzte von der ärztlichen Schweigepflicht entbindet.

Kann der Arbeitgeber vor Abschluss eines Arbeitsvertrags vom Bewerber verlangen, dass er eine genetische Untersuchung auf MH-Disposition durchführen

⁶ Weis E: Nachweis des Aufklärungsgesprächs, BDAktuell JUS-Letter September 2014, Anästh Intensivmed 2014;55:459 ff.

lässt? Im deutschen Arbeitsrecht sind genetische Untersuchungen auf Verlangen des Arbeitgebers ausnahmslos verboten, und es besteht keine Mitteilungspflicht von Ergebnissen bereits vorgenommener genetischer Untersuchungen oder Analysen (§ 19 GenDG). Im § 21 Gendiagnostikgesetz heißt es zudem: „Der Arbeitgeber darf Beschäftigte bei einer Vereinbarung oder Maßnahme, insbesondere bei der Begründung des Beschäftigungsverhältnisses, beim beruflichen Aufstieg, bei einer Weisung oder der Beendigung des Beschäftigungsverhältnisses nicht wegen ihrer oder der genetischen Eigenschaften einer genetisch verwandten Person benachteiligen. Dies gilt auch, wenn sich Beschäftigte weigern, genetische Untersuchungen oder Analysen bei sich vornehmen zu lassen oder die Ergebnisse bereits vorgenommener genetischer Untersuchungen oder Analysen zu offenbaren“.

Das Gendiagnostikgesetz gilt ebenso wie für Arbeitnehmer auch für Beamte, Richter oder Soldaten. Denn § 22 Gendiagnostikgesetz bestimmt: „Es gelten entsprechend für Beamtinnen, Beamte, Richterinnen und Richter des Bundes, Soldatinnen und Soldaten sowie Zivildienstleistende die für Beschäftigte geltenden Vorschriften“ (§ 22 Abs. 1 GenDG), „für Bewerberinnen und Bewerber für ein öffentlich-rechtliches Dienstverhältnis oder Personen, deren öffentlich-rechtliches Dienstverhältnis beendet ist, die für Bewerberinnen und Bewerber für ein Beschäftigungsverhältnis oder Personen, deren Beschäftigungsverhältnis beendet ist, geltenden Vorschriften“ (§ 22 Abs. 2) und „für den Bund und sonstige bundesunmittelbare Körperschaften, Anstalten und Stiftungen des öffentlichen Rechts, die Dienstherrnfähigkeit besitzen, die für Arbeitgeber geltenden Vorschriften“.

Wenn das Gendiagnostikgesetz genetische Untersuchungen auf Verlangen des Arbeitgebers ausschließt, kann vom Arbeitgeber dann bei der amtsärztlichen Untersuchung, die Voraussetzung für die Übernahme ins Beamtenverhältnis ist, eine Muskelbiopsie zum Ausschluss einer MH-Veranlagung verlangt werden? Hierzu ist festzustellen, dass bereits das Grundgesetz als Zugangsvoraussetzung

zu einem öffentlichen Amt die Eignung des Bewerbers bestimmt. Auch die einschlägigen Vorschriften des Bundes und der Länder machen die Übernahme ins Beamtenverhältnis sowohl von der körperlichen als auch von der geistigen und charakterlichen Eignung abhängig. Hierbei sind allerdings, im Gegensatz zu früherer Auffassung, erheblich relativierte Maßstäbe anzulegen: „Daher kann der Dienstherr einem Bewerber die gesundheitliche Eignung für die angestrebte Laufbahn nur dann absprechen, wenn tatsächliche Anhaltspunkte die Annahme rechtfertigen, er werde mit überwiegender Wahrscheinlichkeit vor Erreichen der gesetzlichen Altersgrenze wegen dauernder Dienstunfähigkeit vorzeitig in den Ruhestand versetzt oder er werde mit überwiegender Wahrscheinlichkeit bis zur Pensionierung über Jahre hinweg regelmäßig krankheitsbedingt ausfallen und deshalb eine erheblich geringere Lebensdienstzeit aufweisen“⁷.

Die gesundheitliche Eignung wird im Rahmen einer Einstellungsuntersuchung durch den Amtsarzt festgestellt. Die Aufgabe des Amtsarztes ist es, für den Dienstherrn die gesundheitliche Verfassung des Bewerbers zu beurteilen und festzustellen, ob eine vorzeitige Dienstunfähigkeit eintreten könnte. Dazu ist vom zu Untersuchenden ein Fragebogen mit Fragen zu Vorerkrankungen, eventuell auch mit Fragen zur Familienanamnese, auszufüllen. Diese Fragen sind wahrheitsgemäß zu beantworten, andernfalls könnte nachträglich der Verlust des Beamtenstatus drohen. Wenn sich hier Anhaltspunkte für eine MH-Disposition ergeben, könnte der Amtsarzt zur weiteren diagnostischen Abklärung eine Muskelbiopsie verlangen. Wenn vom Bewerber besondere körperliche Leistungsanforderungen erwartet werden, z. B. Polizei oder Bundeswehr, wäre es denkbar, dass der Dienstherr als Auftragsgeber der amtsärztlichen Untersuchung vor Übernahme ins Beamtenverhältnis auch den Ausschluss einer Muskelerkrankung durch eine Muskelbiopsie verlangen könnte. Da das Ansinnen einer Muskelbiopsie zum Ausschluss ei-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

⁷ BVerwG, Urteil vom 30. Oktober 2013 – 2 C 16/12 –, zitiert nach juris.

Fehler und Gefahren

ner MH-Veranlagung, im Gegensatz zu einer genetischen Untersuchung, nicht unter das Gendiagnostikgesetz fällt, greift hier das Vornahmeverlangensverbot einer genetischen Untersuchung (§ 18 Abs. 1 Satz 1 GenDG) nicht. Ausreichender Schutz ist allerdings dem Bewerber insofern gegeben, „als die Weitergabe der bei der Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse an Dritte, also auch an den künftigen Dienstherrn, von der Zustimmung des Bewerbers abhängig ist, denn auch der Amtsarzt unterliegt der ärztlichen Schweigepflicht“⁸. Ob das Ansinnen auf eine Muskelbiopsie allerdings der Verhältnismäßigkeit entspricht, wäre im Einzelfall zu prüfen. Denn: „Dies kann indes nicht dazu führen, den Bewerber – so er denn seine Chance auf Berufung in ein Beamtenverhältnis wahren will – zur Duldung solcher Untersuchungen zu veranlassen, die mit massiven Eingriffen in das Persönlichkeitsrecht verbunden sind, sofern hierfür keine ausdrückliche gesetzliche Legitimation besteht“⁹.

Genetische Beratung

Wenn nach einer tatsächlichen oder vermuteten MH-Krise Patienten für sich oder genetisch verwandten Angehörige nach entsprechender Information über das Vorgefallene eine genetische Beratung wünschen, wie ist hier vorzugehen? In § 10 GenDG ist geregelt, dass bei einer diagnostischen genetischen Untersuchung der veranlassende Arzt nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses eine genetische Beratung durch einen Arzt, der die entsprechenden Voraussetzungen erfüllt, anbieten soll. Die genetische Beratung darf nur von Ärzten durchgeführt werden, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebiets qualifiziert haben (§ 7 Abs. 1 und 3 GenDG).

Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) ist seit 01.02.2010 in Kraft; dem Gesetz zufolge dürfen genetische Beratungen

im Zusammenhang mit genetischen Untersuchungen ab 01.02.2010 nur noch durch speziell qualifizierte Ärzte durchgeführt werden [20]. Das Interesse an genetischen Fragestellungen zeigen eindrucksvoll publizierte Statistiken von Zentren, die eine Beratung zu Fragen der MH anbieten [24]. Anästhesisten haben in Deutschland die Möglichkeit des Erwerbs der „Qualifikation Fachgebundener Genetischer Beratung“, die von Ärztekammern angeboten wird [25]. Auf Ersuchen der Bayerischen Landesärztekammer wurden im Auftrag der DGAI anästhesiespezifische Fragen zum Erwerb der „Qualifikation Fachgebundener Genetischer Beratung“ zusammengestellt (Brief der Bayerischen Landesärztekammer an die Präsidentin der DGAI, Februar 2016).

„Die genetische Beratung erfolgt in allgemein verständlicher Form und ergebnisoffen. Sie umfasst insbesondere die eingehende Erörterung der möglichen medizinischen, psychischen und sozialen Fragen im Zusammenhang mit einer Vornahme oder Nichtvornahme der genetischen Untersuchung und ihren vorliegenden oder möglichen Untersuchungsergebnissen sowie der Möglichkeiten zur Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen der betroffenen Person durch die Untersuchung und ihr Ergebnis. Mit Zustimmung der betroffenen Person kann eine weitere sachverständige Person mitberatend hinzugezogen werden. Ist anzunehmen, dass genetisch Verwandte der betroffenen Person Träger der zu untersuchenden genetischen Eigenschaften mit Bedeutung für eine vermeidbare oder behandelbare Erkrankung oder gesundheitliche Störung sind, umfasst die genetische Beratung auch die Empfehlung, diesen Verwandten eine genetische Beratung zu empfehlen“ (§ 10, Abs. 3, GenDG).

„Das Ergebnis einer genetischen Untersuchung darf ... nur der betroffenen Person und nur durch die verantwortliche ärztliche Person oder die Ärztin oder den Arzt, die oder der die genetische Beratung durchgeführt hat, mitgeteilt werden“ (§ 11, Abs 1 GenDG) und weiter heißt es im selben Paragraphen, Abs. 3 „Die verantwortliche ärztliche Per-

son darf das Ergebnis der genetischen Untersuchung oder Analyse anderen nur mit ausdrücklicher und schriftlicher Einwilligung der betroffenen Person mitteilen“. Die Ergebnisse gentechnischer Untersuchungen müssen vom Veranlasser 10 Jahre in den Untersuchungsunterlagen aufbewahrt werden. Danach sind die Unterlagen unverzüglich zu vernichten, ebenso zu jedem Zeitpunkt, wenn der Patient dies wünscht (§ 12, Abs. 1, GenDG).

Ausblick

Die MH ist ein Musterbeispiel für einen pharmakogenetischen Pathomechanismus. Die pharmakogenetischen Syndrome stellen speziell für die Anästhesie eine Herausforderung dar und zählen zu den sog. seltenen Erkrankungen. Eine Erkrankung ist als selten definiert, wenn 5 oder weniger von 10.000 Menschen betroffen sind. Bisher sind ca. 8000 unterschiedliche seltene Erkrankungen bekannt. Insgesamt geht man in Deutschland von ca. 4 Mio. und in der gesamten EU von 30 Mio. Betroffenen aus. Die seltenen Erkrankungen sind häufig komplex und haben in ca. 80 % einen genetischen Hintergrund. Seltene Erkrankungen werden nicht selten fehldiagnostiziert oder gar nicht erkannt. Die Versorgung erfordert spezialisierte Experten und zum Teil spezielle Medikamente. Gemessen an der Vielzahl der Möglichkeiten von genetischen Veränderungen kann eine Inzidenz im Prozentbereich geschätzt werden.

Für die molekulargenetische Forschung bedeutet die Entwicklung des „next generation sequencing“ den Eintritt in eine neue Ära, denn die Methode eröffnet bislang ungeahnte Möglichkeiten. Es ist eine Frage der Zeit, bis die Methodik flächendeckend auch für spezielle Fragestellungen in der klinischen Routine verfügbar sein wird. Es ist zu erwarten, dass die Anforderungen an eine individuelle Narkoseplanung und Aufklärung steigen. Schon heute zeigt das Beispiel der MH, dass hierbei nicht nur klinische Aspekte, sondern auch juristische Aspekte eine Rolle spielen. So sind nicht nur die Vorgaben des neu gefassten sog. Patientenrechtegesetzes zu

⁸ Vergl. LAG Baden-Württemberg, Urteil vom 05.12.2001 – 2 Sa 63/01 –, zitiert nach juris.

⁹ VG Darmstadt · Urteil vom 24. Juni 2004 · Az. 1 E 470/04 (3).

berücksichtigen, sondern insbesondere sind die Bestimmungen des Gendiagnostikgesetzes zu beachten.

Fazit für die Praxis

- Individuelle genetische Faktoren beeinflussen die Effekte von Pharmaka und können unerwünschte Wirkungen auslösen.
- Das für die Anästhesie wichtigste pharmakogenetische Syndrom ist die MH.
- Die klinische Verdachtsdiagnose MH wird durch den in vitro Kontraktur Test an einer Muskelbiopsie gesichert oder ausgeschlossen.
- Bei pathologischem Kontrakturest empfiehlt sich eine molekulargenetische Untersuchung beim Patienten und genetisch Verwandten.
- Hierbei sind die gesetzlichen Vorgaben des Patientenrechtegesetzes sowie des Gendiagnostikgesetzes strikt einzuhalten.
- Versicherungs- und arbeitsrechtliche Besonderheiten im Zusammenhang mit dem Gendiagnostikgesetz sollten dem Anästhesisten bekannt sein.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. W. Klingler
Abteilung Neuroanästhesie,
Universität Ulm im
Bezirkskrankenhaus
Günzburg
Ludwig-Heilmeyer-
Str. 2, 89312 Günzburg,
Deutschland
werner.klingler@uni-ulm.de

Danksagung. Wir möchten Herrn Prof. Dr. Harald Adel, Klinik für Anästhesie, Allgemeine Intensivmedizin und Schmerztherapie der Medizinischen Universität Wien/AKH Wien, für die Durchsicht des Manuskripts und die wertvollen Anregungen herzlich danken.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Prof. Dr. W. Klingler und Prof. Dr. E. Pfenninger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Kirchheiner J (2004) Arzneitherapieempfehlungen auf pharmakogenetischer Basis. Habilitationsschrift zur Klinischen Pharmakologie. Medizinische Fakultät der Charité in Berlin, Berlin
2. Kollek R, Dettloff M, Habsgruth Ch, Kipke R, Riedel U (2005) Pharmakogenetik. Stand und Perspektiven. Gutachten im Auftrag des Deutschen Bundestages. Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) Hamburg. www2.uni-hamburg.de/fachbereiche-einrichtungen/fg_ta_med/forschung/pharmakogenetik.pdf. Zugriffen: 24. Jan. 2016
3. Wappler F (2015) Orphananesthesia Maligne Hyperthermie. Anästhesie Intensivmed 56:503–511
4. Metterlein T, Schuster F, Graf BM, Anetseder M (2014) Maligne Hyperthermie. Anaesthesist 63:908–918
5. Strachan T, Read A (2005) Molekulare Humangenetik. Spektrum Akademischer Verlag, München
6. Aretz St, Propping P, Nöthen M (2006) Indikationen zur molekulargenetischen Diagnostik bei erblichen Krankheiten. Dtsch Arztebl 103:A550–558
7. Landau R, Bollag A, Kraft J (2012) Pharmacogenetics and anaesthesia: the value of genetic profiling. Anaesthesia 67:165–179
8. Behrooz A (2015) Pharmacogenetics and anaesthetic drugs: implications for perioperative practice. Annals of medicine and surgery 4:470–474
9. Klingler W, Heiderich S, Girard T, Gravino E, Heffron JJA, Johannsen S, Jurkat-Rott K, Rüffert H, Schuster F, Snoeck M, Tegazzin V, Sorrentino V, Lehmann-Horn F (2014) Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study. Orphanet J Rare Dis 9:8
10. Denborough MA, Lovell RRRH (1960) Anaesthetic deaths in a family. Lancet 2:45
11. McCarthy T, Healy J, Heffron J, Lehane M, Deufel T, Lehmann-Horn F, Farrall M, Johnson K (1990) Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. Nature 343(6258):562–564
12. Riazi S, Larach MG, Hu Ch, Wijesundera D, Massey Ch, Kraeva N (2014) Malignant Hyperthermia in Canada: characteristics of index anaesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. Anesth Analg 118:381–387
13. Klingler W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K (2005) Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders. Neuromuscul Disord 15:195–206
14. DGAI (2008) Empfehlungen zur Therapie der malignen Hyperthermie. Anästhesie Intensivmed 49:483–488
15. Merkblatt der Landesärztekammer Baden-Württemberg: „Zur ärztlichen Schweigepflicht“. <https://www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/40merkblaetter/10merkblaetter/schweigepflicht.pdf> (Erstellt: Oktober 2009). Zugriffen: 24. Jan. 2016
16. Hoppe K, Lehmann-Horn F, Chaiklieng S, Jurkat-Rott K, Adolph O, Klingler W (2013) In vitro muscle contracture investigations on the malignant hyperthermia-like episodes in myotonia congenita. Acta Anaesthesiol Scand 57:1017–1023
17. Zalk R, Clark OB, Georges A des, Grassucci RA, Reiken S, Mancina F, Hendrickson WA, Frank J, Marks AR (2015) Structure of mammalian ryanodine receptor. Nature 517:44–49
18. Hopkins P, Rüffert H, Snoeck M, Girard T, Glahn K, Ellis F, Müller C, Urwyler A, European Malignant Hyperthermia Group collaborators, Gillies R, Glauber V, Heytens L, Islander G, Klingler W, Kraft B, Krivosic-Horber R, Pollock N, Schuster F, Silva H, Sorrentino V, Street N, Tegazzin V, Tzanova I (2015) European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. Br J Anaesth 115:531–539
19. Kuzmenkin A, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Mitrovic N (2003) Impaired slow inactivation due to a benign polymorphism and substitutions of Ser-906 in the II-III loop of the human Nav1.4 channel. Pflugers Arch 447:71–77
20. Deutscher Bundestag (2009) Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG. Jahrb Wissenschaft Ethik 14(1):347–362 (BT Drucksache)
21. Satzinger G (2006) Genetische Analysen – Die Rechtslage in Österreich. J Neurol Neurochir Psychiatr 7:14–18
22. Der Bundesrat (2014) Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) vom 8. Oktober 2004. <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20011087/index.html> (Erstellt: 1. Januar 2014). Zugriffen: 8. März 2016
23. Kröger S (2010) Das neue Gendiagnostikgesetz und seine Auswirkungen auf den rechtlichen Rahmen beim Abschluss von Versicherungsverträgen. MedR 28:751–756
24. Petersen B, Busch T, Meinecke C-D, Borge B, Kluba K, Kaisers UX, Rüffert H (2016) Telefonische Anfragen zum Thema maligne Hyperthermie. Anaesthesist 65:36–41
25. Informationsblatt der Bayerischen Landesärztekammer betreffend die „Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung“ gemäß GenDG. <http://www.blaek.de/fortbildung/Gendiagnostik.pdf>. Zugriffen: 8. März 2016

Hier steht eine Anzeige.

