

Maligne Hyperthermie

Lernmodul für medizinisches Fachpersonal in Deutschland

unterstützt von Norgine

Wissenschaftliche Beratung Prof. Dr. E. Pfenninger,
Universitätsklinikum Ulm



Kapitel 1

Einführung in die maligne Hyperthermie

Kapitel 2

Symptome einer krisenhaften malignen Hyperthermie

Kapitel 3

Behandlung mit Dantrolen

Kapitel 4

Zusammenfassung

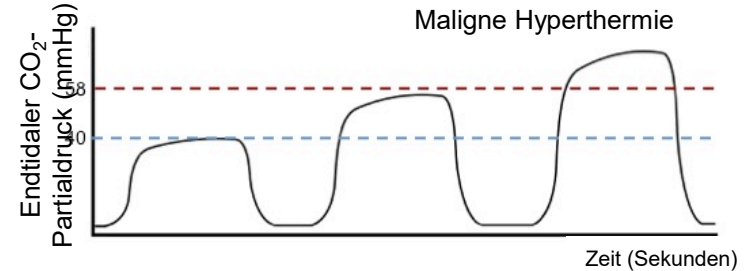
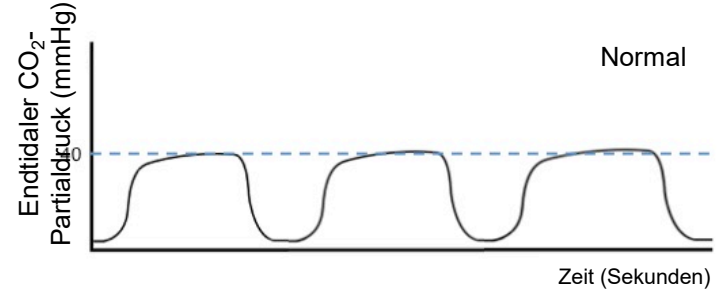
Kapitel 1: Einführung in die maligne Hyperthermie

Nach dem Studium dieses Kapitels sind Sie in der Lage,

- die Ursachen und die Pathologie der malignen Hyperthermie zu verstehen
 - die wichtigsten Aspekte der Diagnose einer malignen Hyperthermie zu nennen
 - mögliche Risikofaktoren für eine maligne Hyperthermie zu erkennen
-

Was ist maligne Hyperthermie?

- Die maligne Hyperthermie (MH) ist eine hypermetabolische Reaktion auf bestimmte Narkosemittel und/oder Succinylcholin¹
- Sie ist durch einen ansonsten unerklärlichen Anstieg der CO₂-Produktion (siehe Abb.) und der Körpertemperatur eines Patienten sowie durch Tachykardie und Hyperkaliämie gekennzeichnet¹⁻⁴
- Für Deutschland wurde eine genetische Prävalenz der MH von 1 : 2.000 bis 1 : 3.000 errechnet³⁸
- Angaben zur Inzidenz fulminanter MH-Krisen variieren zwischen 1 : 10.000 und 1 : 250.000 Allgemeinanästhesien²⁴
- Es gilt als gesichert, dass die MH in allen Altersgruppen und bei allen ethnischen Gruppen sowie bei beiden Geschlechtern vorkommt²⁴
- Ca. 50% der Krisen betreffen Kinder und Jugendliche bis zum zwölften Lebensjahr³⁸
- Männliche Patienten sind häufiger von einer MH-Episode betroffen als weibliche, die Ursachen hierfür sind bislang unbekannt³⁸
- Die Mortalitätsrate ist hoch: ohne Behandlung liegt sie bei 70 – 80 %.^{5,8} Bei frühzeitigem Erkennen der Symptomatik und unverzüglicher Behandlung kann die MH zumeist erfolgreich therapiert werden. So konnte die Letalität auf unter 3% gesenkt werden³⁹



Darstellung eines Kapnogramms, das einen Anstieg der CO₂-Produktion zeigt^{9,1}

Ursachen der malignen Hyperthermie

- Die maligne Hyperthermie wird üblicherweise durch Exposition gegenüber flüchtigen halogenierten Inhalationsanästhetika ausgelöst, wie Enfluran, Isofluran, Desfluran und Sevofluran^{4,10}
- Die Überlebenschancen in einer MH-Krise nimmt bei Patienten ab, die ein flüchtiges Anästhetikum in Kombination mit dem depolarisierenden Muskelrelaxans Succinylcholin erhalten, verglichen mit flüchtigen Anästhetika alleine⁴
- Daneben wurden mehrere durch Succinylcholin alleine ausgelöste Fälle von MH berichtet^{3,11}
- Es wurde vermutet, dass Phosphodiesterase-Typ-III-Hemmer und serotonerge Wirkstoffe als potenzielle Auslöser einer MH infrage kommen könnten, doch besteht darüber bisher kein Konsens^{4,12}

Substanzen, die das Potenzial besitzen, eine krisenhafte maligne Hyperthermie auszulösen⁴

Volatile Anästhetika

- **Enfluran**
- **Isofluran**
- **Desfluran**
- **Methoxyfluran**
- **Sevofluran**
- **Halothan***

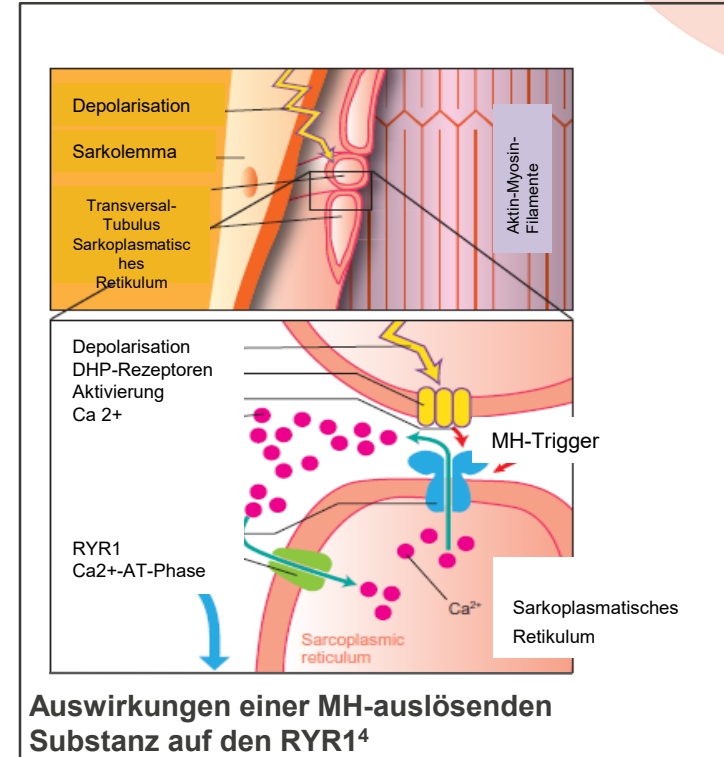
Depolarisierende Substanzen

- **Succinylcholin**

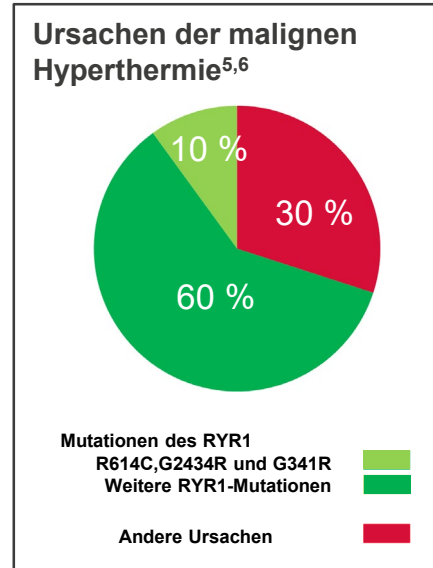
*Halothan wird in der modernen Anästhesie kaum noch eingesetzt

Pathologische Reaktion

- Während einer MH-Krise bewirkt die auslösende Substanz eine anhaltende Öffnung des RYR1
- Mutierte Isoformen dieses Rezeptors weisen häufig eine niedrigere Spannungsschwelle für die Kanalöffnung auf, wodurch die Wahrscheinlichkeit steigt, dass der Kanal im geöffneten Zustand vorliegt^{14,15}. Darüber hinaus ist der mutierte RYR1 überempfindlich gegenüber flüchtigen Halogenverbindungen¹⁶
- Die anhaltende Öffnung des RYR1 führt zur unkontrollierten Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum^{4,5}
- Die nachfolgende verlängerte Muskelkontraktion ruft Hypermetabolismus und direkte Effekte auf die Skelettmuskulatur hervor, wie Rigidität und Rhabdomyolyse^{1,2,4,5}



- Die Suszeptibilität für maligne Hyperthermie wird autosomal-dominant vererbt¹. Die geschätzte genetische Prävalenz beträgt 1 von 2.000^{1,3-5}. Vermutlich sind bis zu 70 % aller Fälle von MH auf genetische Mutationen des RYR1 zurückzuführen⁵. Die häufigsten RYR1-Mutationen sind R614C, G2434R und G341R, die zusammen vermutlich bis zu 10 % aller Fälle von MH bedingen⁶
- Auch wenn für mehr als 180 Mutationen des RYR1 ein Zusammenhang mit MH besteht, sind nur 33 funktional mit Pathogenität für MH vereinbar¹⁷
- Der Locus CACNL1A3 codiert eine von fünf Untereinheiten des Dihydropyridin-Rezeptors. Mutationen dieses Gens gehen nachweislich mit MH-Suszeptibilität einher¹⁸



Mit maligner Hyperthermie verbundene Erkrankungen

Die Suszeptibilität für maligne Hyperthermie hängt mit verschiedenen Erkrankungen zusammen^{1,7}

Erkrankung	Volatile Anästhetika	Succinylcholin
Central-Core-Myopathie	Kontraindiziert	Kontraindiziert
Multicore-Myopathie	Kontraindiziert	Kontraindiziert
King-Denborough-Syndrom	Kontraindiziert	Kontraindiziert
Native-American-Myopathie	Kontraindiziert	Kontraindiziert
Hypokaliämische periodische Paralyse	Kontraindiziert	Kontraindiziert
Belastungsbedingte Rhabdomyolyse	Nicht empfohlen	Nicht empfohlen
Dystrophinopathien	Anwendung begrenzter Mengen (wenn unbedingt erforderlich)	Kontraindiziert
Myoadenylat-Desaminase-Mangel	Versuchen zu vermeiden	Versuchen zu vermeiden
McArdle-Krankheit	Versuchen zu vermeiden	Versuchen zu vermeiden
Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel	Versuchen zu vermeiden	Versuchen zu vermeiden
Myotonie	Nicht kontraindiziert	Vermeiden

- Die maligne Hyperthermie ist häufig schwer zu diagnostizieren; das klinische Erscheinungsbild und die ersten Zeichen einer MH sind äußerst variabel, wobei einige Patienten nur einen Teil der Symptome zeigen⁵
- Das grundlegende diagnostische Merkmal der MH ist ein unerklärlicher Anstieg der endtidalen (ET) CO₂-Konzentration oder Hyperventilation. Begleitende Symptome sind in der nebenstehenden Tabelle angegeben^{4,5}
- Der Behandlungsbeginn beeinflusst jedoch, welche Symptome auftreten. Ein CO₂-Partialdruck > 60 mmHg (8 kPa) deutet auf die schwerste Form der MH, die fulminante MH hin, die unbehandelt rapide zu Multiorganversagen und Kreislaufkollaps fortschreitet und letztendlich zum Tod führt⁴

Begleitsymptome einer MH-Krise^{1,4}

- **Anstieg des ETCO₂**
- **Erhöhter O₂-Bedarf**
- **Tachykardie**
- **Hyperkaliämie**
- **Hyperthermie**
- **Arrhythmie**
- **Muskelstarre**
- **Rhabdomyolyse**
- **Disseminierte intravasale Gerinnung**
- **Metabolische und respiratorische Azidose**

- Der Nachweis der pathophysiologischen Symptome einer MH erfolgt mittels Kapnographie und Blutgasanalyse¹
- Differentialdiagnosen sind nötig, da verschiedene Symptome der MH auch für andere Erkrankungen typisch sind^{1,4}

Mögliche Differentialdiagnosen^{1,4}

- **Sepsis**
- **Thyreotoxische Krise**
- **Phäochromozytom**
- **Iatrogene Überwärmung**
- **Inadäquate Anästhesie***
- **Anaphylaktische Reaktion**
- **Arzneimittelintoxikation**
- **Serotonin-Syndrom**
- **Malignes neuroleptisches Syndrom**

*Insbesondere wenn das einzige Symptom ein Spasmus des Kaumuskel ist

- Eine Labordiagnose der MH-Suszeptibilität erfolgt am häufigsten nach einer vermuteten MH-Krise oder bei Patienten mit familiärer Vorbelastung für MH^{4,6,17}
 - Die am weitesten verbreitete und anerkannteste Labormethode für die Diagnose einer MH-Suszeptibilität ist der *In-vitro*-Kontrakturtest, für den dem Patienten eine Muskelbiopsieprobe entnommen wird, um Muskelfasersegmente zu isolieren, die anschließend *in vitro* mit Halothan oder Koffein in Kontakt gebracht werden^{6,17}. Ein positives Ergebnis für eine oder beide Triggersubstanzen (je nach verwendetem Protokoll) deutet auf MH-Suszeptibilität hin^{1,4}
 - Die diagnostische Schwelle gemäß Protokoll der European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) ist die Kontraktion bei einer Dosis von $\geq 0,2$ g bis ≤ 2 % Halothan und $\geq 0,2$ g bis $\leq 2,0$ mmol/l Koffein bei Einzelgabe^{5,6,17}
 - Der *In-vitro*-Kontrakturtest ist jedoch ein teures und invasives Verfahren und kann zu falschen Ergebnissen führen. Die DNA-Analyse bietet eine Alternative für die Beurteilung der Suszeptibilität; sie kann zwar aufgrund des großen mit MH assoziierten Spektrums an Suszeptibilitäts-Loci ergebnislos bleiben, doch nimmt ihre Genauigkeit zu^{1,6,17}
-

Nicht narkoseinduzierte Manifestationen

- Fälle von MH können unabhängig von Triggersubstanzen (Narkosemittel und/oder Succinylcholin) bei wachen und aktiven Personen auftreten^{4,19-21}
 - Von einem 12-jährigen Jungen wurde ein Fall von MH mit Todesfolge nach übermäßiger körperlicher Betätigung berichtet. Post mortem wurde bei dem Jungen eine Mutation in dem für den RYR1 kodierenden Gen festgestellt¹⁹
 - Des Weiteren wurden viele andere Patienten mit einer durch körperliche Belastung induzierten MH-ähnlichen Episode anhand des *In-vitro*-Kontrakturtests positiv auf MH-Suszeptibilität getestet⁴
 - Ferner wurden MH-Episoden auch bei Patienten nach Drogen- und Alkoholmissbrauch vermutet, doch ist der MH-Suszeptibilitätsstatus dieser Patienten nicht bekannt^{20,21}
-

Anästhesie bei Patienten mit Verdacht auf maligne Hyperthermie

- Es ist sehr wichtig, dass Anästhesisten den MH-Suszeptibilitätsstatus des Patienten kennen, sofern Informationen dazu vorliegen. Zu diesem Zweck können auch Patientengespräche geführt werden, um eine mögliche persönliche oder familiäre Vorbelastung mit MH zu erfragen
- Für Patienten mit bestätigter oder vermuteter MH-Suszeptibilität sollte der Anästhesist die Behandlung überprüfen, um den Kontakt mit MH-auslösenden Substanzen zu vermeiden⁴
- Für betroffene Patienten, sofern keinerlei Kontakt mit Triggersubstanzen besteht, ist keine weitere spezielle Behandlung oder Überwachung erforderlich, insbesondere wenn das medizinische Personal sorgfältig auf MH-Symptome achtet⁴

Beispiele für unbedenkliche Medikamente für MH-susceptible Patienten²³

Intravenöse Anästhetika:

Diazepam, Etomidat, Hexobarbital, Ketamin, Methohexital, Midazolam, Pentobarbital, Propofol, Thiopental

Nicht-flüchtige Inhalationsanästhetika:

Stickoxid

Lokalanästhetika:

Amethocain, Articain, Bupivacain, Dibucain, Etidocain, Eucain, Lidocain, Levobupivacain, Mepivacain, Procain, Prilocain, Ropivacain, Stovain, Proparacain-Hydrochlorid

Narkotika (Opioide):

Alfentanil, Anileridin, Codein, Diamorphin, Fentanyl, Hydromorphon, Meperidin, Methadon, Morphin, Naloxon, Oxycodon, Phenoperidin, Remifentanyl, Sufentanyl

Muskelrelaxantien:

Arduan, Curare, Gallamin, Methocarbamol, Metocurin, Mivacron, Neuromax, Nimbex, Norcuron, Pavulon, Tracrium, Zemuron

Mit maligner Hyperthermie befasste Organisationen und Zentren

- Die deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin hat eine S1-Leitlinie zur Therapie der malignen Hyperthermie herausgegeben.²⁴
 - Die SRH Kliniken Sigmaringen bietet eine deutschlandweite Hotline für MH-Notfälle an.²⁴
 - An verschiedenen Zentren für maligne Hyperthermie (z.B. Universitätsklinikum Würzburg) wird die Beratung und Testung von Patienten auf eine mögliche maligne Hyperthermie Veranlagung durchgeführt.^{34,24}
 - In der Deklaration von Helsinki zur Patientensicherheit in der Anästhesiologie beschäftigt sich der Teil 3 mit der SOP zur malignen Hyperthermie.³⁵
-

1. Wer trägt das größte Risiko für MH?

- a) **Junge Männer**
- b) Frauen über 45 Jahren
- c) Jeder, der zum ersten Mal operiert wird

2. Welche der folgenden Substanzen können eine MH auslösen?

- a) Lokalanästhetika wie Lidocain
- b) **Flüchtige halogenierte Anästhetika (z.B. Enfluran)**
- c) Opioide wie Fentanyl

3. Wie ist der pathologische Verlauf der MH?

- a) Unterdrückung der Aktivität des Zentralnervensystems auf Ebene des Hypothalamus, der die Körperinnentemperatur reguliert
 - b) Übermäßige Freisetzung von Acetylcholin an den neuromuskulären Synapsen und Stimulation einer unkontrollierten postsynaptischen Depolarisation
 - c) **Unkontrollierter Calcium-Anstieg in den Skelettmuskelzellen, der anhaltende Kontraktionen verursacht**
-

4. Genetische Mutationen welcher der folgenden Rezeptoren sind für die Mehrzahl der Fälle von MH verantwortlich?

- a) Ryanadin-Rezeptor RYR1
- b) Dihidropyridin-Rezeptor
- c) Nikotinischer Acetylcholin-Rezeptor

5. Welches ist das diagnostische Hauptmerkmal der MH?

- a) Bradykardie
- b) Hypokalziämie
- c) Erhöhter ETCO₂

6. Warum kann sich die Diagnose einer MH häufig schwierig gestalten?

- a) Alle Narkosemittel bewirken einen Anstieg des ETCO₂
 - b) Häufig führt die Gabe von 20 mg Dantrolen/kg nicht dazu, dass sich die Symptome der MH bessern
 - c) Verschiedene Symptome der MH sind auch für andere seltene Erkrankungen typisch, daher ist eine Differentialdiagnose zu erwägen
-

7. Wie wird die MH-Suszeptibilität bestätigt?

- a) MH in der Anamnese
- b) Hyperkaliämie > 6,0 mEq/l
- c) **DNA-Screening und/oder *In-vitro*-Kontrakturtest**

8. Wie sind Patienten mit bestätigter MH-Suszeptibilität am ehesten während eines operativen Eingriffs zu behandeln?

- a) Nach Möglichkeit sind sämtliche Eingriffe, die eine Narkose erfordern, zu vermeiden
- b) Flüchtige halogenierte Anästhetika und/oder Succinylcholin sind zu vermeiden; von Beginn des Eingriffs an sind Mechanismen anzuwenden, um die Körperkerntemperatur des Patienten aktiv zu senken
- c) **Flüchtige halogenierte Anästhetika und/oder Succinylcholin vermeiden, ansonsten ist keine weitere Behandlung erforderlich**

9. Welches ist die Quelle für nähere Informationen zu MH?

- a) Das Etikett der Durchstechflaschen mit Dantrolen
 - b) **Die S1-Leitlinie zur Therapie der malignen Hyperthermie und die MH-Hotline**
 - c) Die bei dem Eingriff anwesende OP-Schwester
-

Kapitel 2: Symptome einer krisenhaften malignen Hyperthermie

Nach dem Studium dieses Kapitels sind Sie in der Lage,

- die Zeichen und Symptome einer MH zu erkennen
 - eine klinische Bewertungsskala anzuwenden, um eine MH-Krise zu diagnostizieren
 - die Risiken einer erneut auftretenden MH zu verstehen
-

Diagnose der malignen Hyperthermie

- Entscheidend ist die frühzeitige Diagnose und Behandlung der MH. Mehrere mit MH assoziierte Symptome sind jedoch nicht MH-spezifisch und können mit anderen Erkrankungen einher gehen, wodurch die Diagnose der MH erschwert wird^{1,4}
 - Die Diagnose einer MH basiert sowohl auf klinischen Befunden als auch den Ergebnissen von Laboruntersuchungen. Zum Zeitpunkt des Auftretens reichen die klinischen Symptome meist für die Diagnosestellung aus
 - Der ausschlaggebende Faktor für die Beurteilung der Manifestation einer MH ist das Auftreten von Symptomen nach Exposition gegenüber einer Triggersubstanz, wenn keine andere offensichtliche Ursache vorliegt²⁵
 - Die Zeitskala für den Beginn einer MH kann variieren: die MH kann sich unmittelbar nach der Exposition gegenüber der Triggersubstanz oder erst Stunden nach deren Absetzen manifestieren^{1,25}
 - Die MH setzt im Allgemeinen nach Exposition gegenüber den Triggersubstanzen Desfluran und/oder Isofluran später ein als nach Halothan und/oder Sevofluran²⁶
 - Der Kontrakturtest zeigt an, ob ein Patient MH-suszeptibel ist. In Verbindung mit einem anamnestisch bekannten Auftreten von Symptomen einer MH genügt dies, um die Diagnose zu bestätigen¹⁷
-

Klinische Frühsymptome

- Die Frühsymptome müssen als Indikatoren einer sich entwickelnden MH-Krise und nach Ausschluss anderer Ursachen (z.B. unzureichende Anästhesietiefe) unmittelbar zur Einleitung einer Therapie führen. Ein Abwarten bis zum Auftreten weiterer MH-typischer Symptome (z.B. Hyperthermie) führt zu einer unvermeidbaren Verzögerung des Therapiebeginns²⁴
- Laut einer Auswertung von MH-Fällen in Nordamerika sind Hyperkapnie, Sinustachykardie und Rigor des Massetermuskels die häufigsten Initialzeichen einer MH¹¹

Klinische Frühsymptome gemäß der S1-Leitlinie²⁴

Tachykarde Herzrhythmusstörungen sowie (meist) ventrikuläre Arrhythmien

Instabiles Blutdruckverhalten

Rascher Anstieg der endtidalen CO₂-Konzentration bei unveränderten Beatmungsbedingungen aufgrund exzessiver CO₂-Produktion. Tachypnoe bei spontanatmenden Patienten. Der CO₂-Absorber am Narkosegerät kann erwärmt sein

Masseterspasmus („Trismus“) unmittelbar nach Gabe von Succinylcholin

Generalisierte Muskelrigidität

Spätsymptome und Organkomplikationen gemäß der S1-Leitlinie²⁴

Die Hyperthermie entwickelt sich meist langsam und ist damit in der Regel ein Spätsymptom der Erkrankung. Bei fulminanten Verläufen können jedoch Temperaturanstiege von bis zu 1° C pro 5 Minuten registriert werden. In Einzelfällen kann die Hyperthermie das einzige klinische Zeichen einer drohenden MH-Krise sein

Abfall der Sauerstoffsättigung und Entwicklung einer Zyanose aufgrund des extrem erhöhten Sauerstoffverbrauchs bei exzessiv gesteigertem muskulärem Stoffwechsel

Hochgradige kardiale Rhythmusstörungen bis hin zum Herz-Kreislauf-Stillstand

Nach fulminanten Krisen können sekundäre Organkomplikationen wie akutes Nierenversagen, kardiale und pulmonale Funktionsstörungen sowie neurologische Komplikationen auftreten

- Larach und Kollegen entwickelten eine klinische Bewertungsskala für die Symptome der MH, um die Diagnosestellung zu unterstützen²⁷
 - Wie auf der nächsten Folie gezeigt, umfasst die Skala die klinischen Befunde und ihre Manifestationen sowie ein Scoring-System. Für jedes spezifische vorliegende Symptom wird der entsprechende Punktwert zum Score des Patienten addiert. Die Summe entspricht der Wahrscheinlichkeit, mit der eine MH-Krise auftritt²⁷
 - Die Genauigkeit ist bei Patienten, die einige Symptome nicht zeigen oder für die keine Daten zur Verfügung stehen, geringer. Wenn nur wenige Symptome auftreten oder die auftretenden Symptome selten sind, ist der Score eines Patienten möglicherweise niedrig²⁷
 - Dies könnte bedeuten, dass die Diagnose einer MH zurückgewiesen wird. Deshalb darf die Bewertungsskala in diesen Fällen nicht isoliert verwendet werden^{1,5}
-

Klinische Bewertungsskala

Klinische Manifestation	Indikator	Score
Respiratorische Azidose	ETCO ₂ > 55 mmHg (7,3 kPa) oder PaCO ₂ > 60 mmHg (8,0 kPa)	15
Kardiale Beteiligung	Unerklärliche Sinustachykardie, ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern	3
Metabolische Azidose	Basendefizit > -8 mEq/l oder pH < 7,25	10
Muskelstarre	Generalisierte Muskelstarre oder schwerer Rigor des Massetermuskels	15
Muskelabbau	Serum-Kreatinkinase > 20.000 IE	15
	Braunfärbung des Urins	10
	Überschuss an Myoglobin im Urin oder Serum	5
	K ⁺ im Plasma > 6 mEq/l	3
Temperaturanstieg	Rasch steigende Temperatur > 38,8 °C	15
Sonstige	Rasches Abklingen der Symptome mit Dantrolen	5
Familiäre Vorbelastung	Im Einklang mit autosomal-dominanter Vererbung	15

ETCO₂ = endtidales CO₂; PaCO₂ = CO₂-Partialdruck

Adaptiert nach Referenz 27

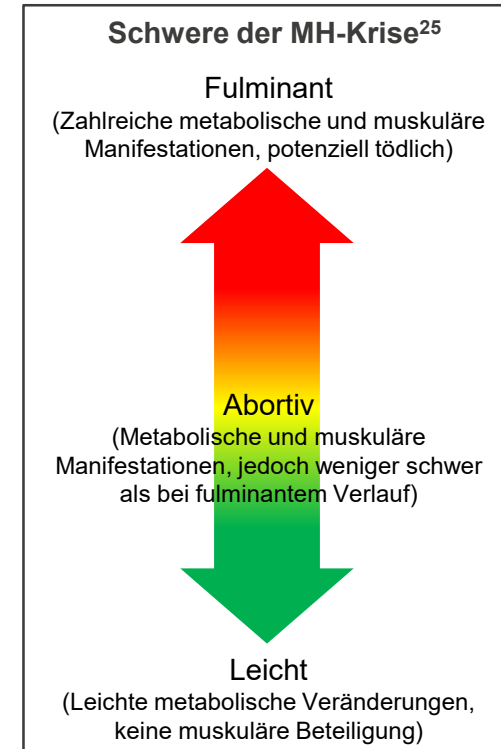
Der „Gesamt-Score“ eines Patienten wird durch Addition der in der Tabelle links für die jeweiligen Symptome angegebenen Punktwerte berechnet. Anschließend wird die Wahrscheinlichkeit, mit der bei dem Patienten eine MH-Krise vorliegt, anhand der nachstehenden Tabelle ermittelt

Wertebereich	Grad	Wahrscheinlichkeit
0	1	Fast nie
3–9	2	Unwahrscheinlich
10–19	3	Eher unwahrscheinlich
20–34	4	Eher wahrscheinlich
35–49	5	Sehr wahrscheinlich
> 50	6	Fast sicher

Adaptiert nach Referenz 27

Klassifikation einer MH-Krise²⁵

- Die schwersten Fälle sind als fulminant beschrieben; sie nehmen potenziell einen tödlichen Verlauf und treten in zahlreichen metabolischen und muskulären Manifestationen zutage
- Abortive MH-Krisen verlaufen weniger schwer und zeigen metabolische und muskuläre Manifestationen, jedoch nicht im selben Ausmaß wie bei fulminantem Verlauf
- Leichte MH-Krisen gehen mit metabolischen Veränderungen ohne muskuläre Beteiligung einher, jedoch häufig begleitet von Masseterspasmen. Diese können sich in einer Verkrampfung des Musculus masseter mit Anzeichen für eine Muskelschädigung, einer Verkrampfung des Musculus masseter in Verbindung mit metabolischen Veränderungen oder einer isolierten Verkrampfung des Musculus masseter äußern
- Atypische MH-Krisen können sich in plötzlichem Tod oder unerklärlichem Herzstillstand während der Narkose äußern und mit postoperativem Fieber, Rhabdomyolyse, Nierenversagen und/oder einer vermuteten familiären Vorbelastung einhergehen



1. Wie sieht die Zeitskala für den Beginn einer MH aus?

- a) Die Symptome treten innerhalb von 20 Minuten nach Exposition gegenüber der Triggersubstanz auf
- b) Die Zeitskala kann variieren; die Symptome können sich unmittelbar nach Exposition gegenüber der Triggersubstanz oder auch noch Stunden nach deren Absetzen manifestieren
- c) Die Symptome treten normalerweise nach Absetzen der Triggersubstanz auf, nachdem im Körper des Patienten eine ausreichend hohe Konzentration erreicht wurde

2. Welches ist das wichtigste klinische Frühsymptom einer MH?

- a) Hyperkaliämie
- b) Hyperthermie
- c) Hyperkapnie

3. Welche der folgenden Symptome gelten als klinische Spätsymptome der MH?

- a) Hyperkaliämie, stark erhöhter Kreatinphosphokinasespiegel im Serum, stark erhöhter Myoglobinspiegel im Serum und Urin
 - b) Hyperkalzämie, Myoglobinurie und Muskeldystrophie
 - c) Hypernatriämie, Bradykardie und Masseter-Hypertrophie
-

4. In welcher Weise ist die klinische Bewertungsskala nach Larach von Nutzen?

- a) Sie erlaubt die Zurückweisung der Diagnose einer MH bei Patienten, die nicht das gesamte Spektrum der Symptome einer MH aufweisen
- b) Sie ermöglicht eine Beurteilung der Wahrscheinlichkeit, mit der eine MH-Krise auftritt, auf der Grundlage des Vorliegens von Symptomen
- c) Sie dient der Beurteilung der MH-Suszeptibilität auf der Grundlage des Vorliegens von Symptomen

5. Wofür spricht Grad 6 auf der klinischen Bewertungsskala nach Larach?

- a) Eine maligne Hyperthermie ist fast sicher
- b) Der Patient hat keine familiäre Vorbelastung für MH
- c) Eine maligne Hyperthermie tritt auf, ist jedoch nicht lebensbedrohlich

6. Welche der folgenden Beschreibungen trifft am ehesten auf die schwerste Verlaufsform der MH-Krise zu?

- a) Maligne Hyperthermie mit massiven metabolischen und muskulären Manifestationen
 - a) Maligne Hyperthermie mit geringen metabolischen und muskulären Manifestationen
 - b) Maligne Hyperthermie mit metabolischen Veränderungen und Masseterspasmen ohne weitere muskuläre Beteiligung
-

Kapitel 3: Behandlung mit Dantrolen

Nach dem Studium dieses Kapitels sind Sie in der Lage,

- den Wirkmechanismus von Dantrolen zu verstehen
 - die Anwendung von Dantrolen zur Behandlung einer MH-Krise zu beschreiben
 - die richtige Dosis Dantrolen zu berechnen
 - das mit Dantrolen verbundene Risiko für Komplikationen zu minimieren
-

Management einer krisenhaften malignen Hyperthermie – Sofortmaßnahmen²⁴

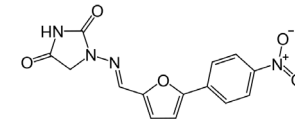
- Sofortige Beendigung der Zufuhr von MH-Triggersubstanzen
 - Notruf absetzen und personelle Hilfe anfordern
 - Entfernen des Narkosegas-Verdampfers – Auswechseln des Narkosegerätes nicht indiziert
 - Sauerstoffsättigung mit FiO₂ von 1,0 und Frischgasfluss von ca. 10 l/min. Steigerung des AMV auf das ca. 3-4 fache
 - Umstellung auf triggerfreie Anästhesie (TIVA)
 - Zur Sicherung Diagnose und Verlaufskontrolle frühzeitig Blutproben entnehmen
 - Operateur frühzeitig informieren, zügige Beendigung des Eingriffs
 - Prognoseentscheidend schnellstmögliche Infusion von Dantrolen!
-

Management einer krisenhaften malignen Hyperthermie – Weitere Symptomatische Behandlung²

- Antiarrhythmika
 - Amiodaron
 - β -Blocker (z.B. Propranolol/Metoprolol/Esmolol) –falls Tachykardie fortbesteht
 - Hyperkaliämie behandeln
 - Dextrose: 50 %, 50 ml mit 50 IE Insulin (Erwachsene)
 - CaCl₂: 0,1 mmol/kg KG i.v.
 - evtl. Dialyse
 - Azidose korrigieren
 - Hyperventilation bis Normokapnie
 - Natriumbicarbonat i.v., falls pH < 7,2
 - Kühlen
 - 2-3 Liter gekühlte 0,9 %ige NaCl-Lösung i.v.
 - Körperoberfläche mit nassen, kalten Tüchern kühlen; Eispackungen axillär und inguinal
 - Kühlung stoppen, sobald Temperatur < 38,5°C
 - Forcierte Diurese
 - Harnfluss bei > 2 ml/kg/h halten
 - Furosemid 0,5 – 1 mg/kg KG
 - Mannitol 1 g/kg KG (bitte berücksichtigen: Dantrolen enthält bereits 3,0 g Mannitol/Flasche)
 - Kristalloide (z.B. Ringer-Laktat-Lösung oder Kochsalzlösung 0,9 %) i.v.
-

Wann und wie ist Dantrolen zu verabreichen?

- Dantrolen wird rekonstituiert und intravenös verabreicht, sobald ein Verdacht auf Symptome einer MH-Krise besteht^{2,28}
- Dantrolen ist ein Skelettmuskelrelaxans; es lindert anhaltende Muskelkontraktionen und dämpft die für MH typische hypermetabolischen Reaktion²⁸
- Seit der Einführung von Dantrolen gingen die durch MH bedingten Mortalitätsraten von 70–80 % auf unter 3 % zurück und die Verabreichung der Behandlung innerhalb von 20 Minuten nach Auftreten der Symptome bewirkt eine dramatische Senkung des Risikos für Komplikationen^{4,11,24}
- Die maligne Hyperthermie ist ein lebensbedrohlicher Zustand, der sofortige Therapie benötigt. Deshalb Infusion von 2,5 mg/kg Körpergewicht DANTROLEN i.v. (8 - 10 Durchstechflaschen beim Erwachsenen) so rasch wie möglich verabreichen. Fortsetzung der Infusion so lange die klinische Leitsymptomatik Tachykardie, Hypoventilation, anhaltende Übersäuerung (pH- und pCO₂-Kontrolle!) und Hyperthermie fortbesteht. In den meisten Fällen ist eine Gesamtdosis von 10 mg/kg Körpergewicht über 24 Stunden ausreichend, Gesamtdosierungen bis über 40 mg/kg sind aus Einzelfällen bekannt. Aufgrund dieser Erfahrungen können im Einzelfall höhere Dosierungen verabreicht werden.²⁹
- Zu jeder Durchstechflasche DANTROLEN i.v. werden 60 ml Wasser für Injektionszwecke gegeben, und es wird solange geschüttelt, bis das Pulver gelöst ist. Nach der Rekonstitution muss die Lösung beim Aufziehen in die Spritze durch die beiliegende Filtriervorrichtung gefiltert werden.²⁹



**Chemische Struktur von
Dantrolen**

Wann und wo ist Dantrolen zu lagern?^{24, 41}

- Zur Notfalltherapie der MH bei Erwachsenen ist eine Bevorratung von mindestens 10 mg/kg Körpergewicht Dantrolen entsprechend 36-48 Flaschen notwendig. Diese Menge muss auch gelagert werden. Eine Unterschreitung dieser Mindestmenge könnte im Notfall zu einer nichtakzeptablen Verzögerung der Therapie führen, die ggf. schwerste Schädigungen des Patienten zur Folge haben könnte
 - Dantrolen sollte zentral in der operativen Einheit, in Kliniken mit weiter auseinanderliegenden Operationseinheiten auch an mehreren prädestinierten Stellen, gelagert werden
 - DANTROLEN ist ein Notfallmedikament, es darf nicht erst aus externen Apotheken oder aus anderen Kliniken angeliefert werden. Dies würde zu patientengefährdenden Zeitverlusten führen
 - Die fulminante MH-Krise ist charakterisiert durch ein breites Spektrum klinischer Symptome, die zu jedem Zeitpunkt während einer Allgemeinanästhesie sowie postoperativ auf einer Intensivstation und theoretisch auch im Notarztdienst auftreten können
 - In anästhesiologischen Praxen, die Patienten ambulant in Allgemeinanästhesie unter Verwendung von Triggersubstanzen der MH versorgen, ist eine adäquate Vorratshaltung von Dantrolen obligat
 - Die Bevorratung von Wasser für Injektionszwecke muss ebenfalls sichergestellt sein, sowie dass Spritzen mit 60-ml-Füllvolumen zur Verfügung stehen. Es ist sinnvoll dies mit dem Dantrolen gemeinsam zu lagern^{24, 41}
-

Rechtliche Aspekte zur malignen Hyperthermie⁴⁰

- Patienten müssen vor einer Narkose über die Möglichkeit einer MH-Krise aufgeklärt werden. Eine MH-Krise ist als anästhesietypisch anzusehen
 - Es kann ein Organisationsverschulden des Krankenhausträgers darin liegen, dass ein Medikament mit erheblich niedrigeren Risiken für den Patienten nicht rechtzeitig zur Verfügung steht (BGH Urteil 11.12.1990, Az. VI ZR 270/81, NJW 1991, 1534f)
 - Die Festlegung der Menge des vorzuhaltenden Vorrats ist Aufgabe des verantwortlichen Abteilungsleiters der Anästhesie
 - Der Leiter der Klinikapotheke hat dafür Sorge zu tragen, dass die benötigte Menge vorrätig ist (§ 32 ApBetrO)
 - Werden trotz entsprechender Warnhinweise triggernde Substanzen verabreicht, begeht der Arzt einen groben Behandlungsfehler. Hierbei handelt es sich um ein Verhalten, das aus objektiver ärztlicher Sicht dem behandelnden Arzt schlechterdings nicht unterlaufen darf (OLG Köln, Urteil vom 9.11.1988)
 - Für die Sedierung mit inhalativen Gasen in Intensivstationen gelten die gleichen Regeln der Bevorratung und Therapie mit Dantrolen für eine MH-Krise wie zur Narkose
-

Patientenbezogene Faktoren

- Der Anteil an übergewichtigen Erwachsenen (BMI ≥ 25) lag im Jahr 2013 bei 36,9 % der Männer und 38 % der Frauen. Somit ist der Anteil an übergewichtigen Erwachsenen seit 1980 um 10 % gestiegen
- Infolgedessen werden in den Krankenhäusern häufiger übergewichtige Patienten behandelt. Somit ist dem Umstand Rechnung zu tragen, dass dadurch der Bedarf an Dantrolen steigt³¹
- Das durchschnittliche Gewicht einer Frau in Deutschland beträgt 70,7 kg, das eines Mannes 85,2 kg^{36,37}
- Bei dem Durchschnittsgewicht einer Frau sind das ca. 36 Flaschen, beim Durchschnittsgewicht eines Mannes ca. 43 Flaschen. Viele Personen wiegen mehr als der Durchschnitt, weshalb diese Patienten möglicherweise auch mehr Flaschen Dantrolen benötigen können



Dosierung von Dantrolen²⁹

Anzahl der Durchstechflaschen		
Patienten- gewicht	Sofortige Therapie 2,5 mg/kg Körpergewicht	Gesamtdosis 10 mg/kg Körpergewicht
35 kg	5	18
70 kg	9	35
100 kg	13	50
140 kg	18	70

(Anzahl der benötigten Durchstechflaschen auf ganze Durchstechflaschen aufgerundet)

**Gewicht des
Patienten (kg) x Dosis
(mg/kg)**

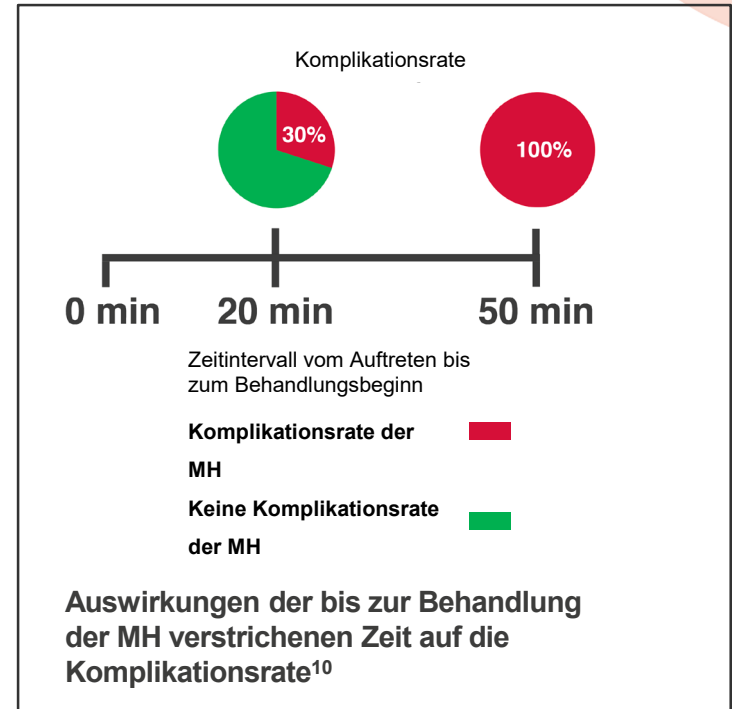
20 mg
=

**Anzahl der
benötigten
Durchstechflaschen**

Formel zur Berechnung der Anzahl
an Durchstechflaschen mit der
intravenösen Formulierung von
Dantrolen²⁴

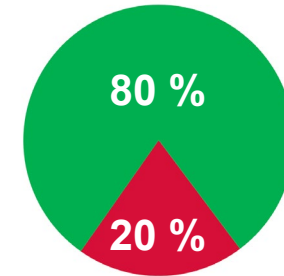
Mit der verzögerten Verabreichung von Dantrolen verbundene Komplikationen

- Die Verzögerung der Verabreichung von Dantrolen führt zu vermehrten Komplikationen der MH, wie Nierenfunktionsstörung und/oder kardiale Dysfunktion¹¹
- Wenn zwischen dem Beginn der MH und der Behandlungseinleitung mehr als 20 Minuten vergangen waren, stiegen die Komplikationsraten auf $\geq 30\%$; bei Patienten, deren Behandlung sich um mehr als 50 Minuten verzögerte, stiegen die Komplikationsraten auf 100% ¹¹



- Nach der Erkennung und Behandlung einer MH kommt es bei einigen Patienten zur Rekrudescenz, d. h. zur erneuten Intensivierung der Symptome nach vorübergehender Besserung. Es gibt jedoch nur wenige Hinweise darauf, welche Patienten gefährdet sind und warum³³
- In einer Studie wurde die Rekrudescenz bei Patienten mit vorangegangener MH-Krise entsprechend einem Punktwert von ≥ 20 untersucht; Rekrudescenz trat bei 20 % der ausgewerteten Patienten ein. Mit einem höheren Risiko für Rekrudescenz verbundene Merkmale waren ein muskulärer Körperbau, ein MH-Score ≥ 35 , eine erhöhte Körperkerntemperatur und ein Zeitintervall von > 150 Minuten zwischen der Induktion und der Manifestation von Symptomen einer MH³³
- Den Anästhetisten sollte bewusst sein, dass Patienten, die einige oder alle der genannten Merkmale aufweisen, möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Rekrudescenz der MH tragen. Angesichts der Möglichkeit einer Rekrudescenz sind die Patienten nach der Erstbehandlung mindestens 24 Stunden lang auf der Intensivstation zu überwachen²
- Eine Rekrudescenz ist nach Bedarf mit Dantrolen zu behandeln.^{2,33} Man geht davon aus, dass die Häufigkeit der Rekrudescenz durch Verabreichung von Dantrolen über mindestens 24 Stunden verringert werden kann³²

Rekrudescenzrisiko von Patienten nach einer MH-Krise³⁴



Rekrudescenz ■
Keine Rekrudescenz ■

Risikofaktoren für Rekrudescenz:

- **Muskulärer Körperbau**
- **MH-Score ≥ 35**
- **Erhöhte Körperkerntemperatur**
- **> 150 Minuten zwischen der Induktion und der Manifestation von Symptomen**

Mit der Verabreichung von Dantrolen verbundene Komplikationen²⁹

- Wie alle Arzneimittel kann Dantrolen Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Behandelten auftreten müssen
 - Dosen von mehr als 10 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht/24 Stunden können Muskelschwäche hervorrufen. Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, allergische Reaktionen, meist der Haut, sowie Thrombophlebitis oder Reaktionen an der Applikationsstelle können als Nebenwirkungen von Dantrolen – zur Prophylaxe oder Behandlung einer malignen Hyperthermie eingesetzt – auftreten. Eine anaphylaktische Reaktion wurde bisher nur in einem Fall nach i. v. Gabe beobachtet. Während der Behandlung einer malignen Hyperthermiekrise kann in Einzelfällen ein Lungenödem auftreten, zu dem eventuell das Volumen des Lösungsmittels und Mannitol beitragen
 - Weiterhin wurde von folgenden Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit berichtet (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Schläfrigkeit, Krampfanfälle, Sprachstörung, Bradykardie (verlangsamter Herzschlag), Tachykardie (beschleunigter Herzschlag), Pleuraerguss (Flüssigkeitsansammlung im Brustkorb), Atemversagen, Abdominalschmerzen, gastrointestinale Blutungen, Gelbsucht, Hepatitis, Hyperhidrose (erhöhte Schweißsekretion), Kristalluria (Ansammlung von Kristallen im Urinsediment), Herzinsuffizienz
 - Bei Einsatz von oralem Dantrolen als Muskelrelaxans wurden in Einzelfällen aplastische Anämie, Leukopenie sowie in je einem Fall die Entstehung einer Herzinsuffizienz und ein lymphozytisches Lymphom beobachtet
-

1. Wie wirkt Dantrolen als Skelettmuskelrelaxans?

- a) Dantrolen stimuliert den aktiven Transport von Calcium aus dem Zytosol in das sarkoplasmatische Retikulum
- b) Dantrolen bindet an die Myosinköpfchen und verhindert die Ausbildung von Querbrücken zwischen Myosin und Aktin
- c) Dantrolen blockiert den RYR1 und verhindert dadurch die weitere Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Zytosol

2. Was ist zu tun, wenn eine MH-Krise erkannt wurde?

- a) Die Verabreichung sämtlicher Triggersubstanzen muss sofort abgebrochen, die Anästhesie auf eine Nicht-Triggersubstanz umgestellt und der Patient hyperventiliert werden. Es muss ein Notfall ausgerufen, Unterstützung durch mehr Personal angefordert und der chirurgische Eingriff so rasch wie möglich beendet werden
 - b) Die Verabreichung sämtlicher Triggersubstanzen muss sofort abgebrochen, die Anästhesie auf eine Nicht-Triggersubstanz umgestellt und mehr Personal angefordert werden, damit die Operation fortgesetzt werden kann.
 - c) Der chirurgische Eingriff kann ohne Unterbrechung fortgesetzt werden, wenn die Hyperthermie gleichzeitig mit Eisbeuteln zur aktiven Kühlung behandelt und gekühlte Kochsalzlösung intravenös verabreicht wird
-

3. Wann sollte Dantrolen verabreicht werden?

- a) Dantrolen sollte stets prophylaktisch verabreicht werden, wenn flüchtige halogenierte Anästhetika und/oder Succinylcholin zum Einsatz kommen
- b) Dantrolen ist zu verabreichen, sobald der Verdacht auf eine MH aufkommt, und innerhalb von 20 Minuten nach Auftreten des ersten unerwünschten Symptoms, um das Risiko für Komplikationen zu senken
- c) Dantrolen sollte nach jedem chirurgischen Eingriff nach Absetzen von flüchtigen halogenierten Anästhetika und/oder Succinylcholin verabreicht werden

4. Welche Anfangsdosis Dantrolen wird in der S1-Leitlinie empfohlen?

- a) 2 mg/kg
- b) 2,5 mg/kg
- a) 10 mg/kg

5. Warum sollten chirurgische Zentren ihre vorrätig gehaltenen Mengen an Dantrolen neu überdenken?

- a) Maligne Hyperthermie tritt verbreitet auf und die Zentren brauchen häufig ihre gesamten Vorräte auf
 - b) Für die Behandlung einer zunehmend übergewichtigen Patientenpopulation wird mehr Dantrolen benötigt, da sich die Dosis nach dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung und seinem Körpergewicht richtet
 - c) Da die Rekonstitution lange dauert, wird für die wirksame Behandlung eines Patienten möglicherweise mehr Dantrolen benötigt
-

6. Wie viele Durchstechflaschen mit Dantrolen benötigt ein Patient mit einem Durchschnittsgewicht von 85 kg, als Initialdosis von 2,5 mg/kg?

- a) 11
- b) 20
- c) 36

7. Wie viele Durchstechflaschen mit Dantrolen könnte ein adipöser Patient mit einem Durchschnittsgewicht von 100 kg benötigen, wenn eine Dosis von 10 mg/kg verabreicht werden soll?

- a) 36
- b) 50
- c) 56

8. Wo sollte Dantrolen aufbewahrt werden?

- a) An einem Ort, der für das an der Operation beteiligte Personal leicht und rasch zugänglich ist. Zentral in der operativen Einheit und nicht an externen Orten
 - b) In einer isolierten und gesicherten Abteilung eines chirurgischen Zentrums, um die Kontamination anderer Medikamente zu vermeiden
 - c) Chirurgen und Anästhesisten sollten Dantrolen für den Fall eines Verdachtes auf MH stets bei sich haben
-

9. Wie ist eine symptomatische Hyperthermie zu behandeln?

- a) **Auflegen von Eisbeuteln rund um den Körper des Patienten und intravenöse Verabreichung von gekühlter kristalloider Lösung**
- b) Gabe von Vasokonstriktoren wie Phenylephrin
- c) Wenn Dantrolen unverzüglich verabreicht wird, ist keine weitere Behandlung erforderlich

10. Welche der folgenden Komplikationen sind mit der intravenösen Verabreichung von Dantrolen verbunden?

- a) **Phlebitis und Muskelschwäche**
- b) Masseterspasmen und Rhabdomyolyse
- c) Hepatitis und Krämpfe

11. Womit kann die Häufigkeit der Rekrudescenz einer MH vermutlich gesenkt werden?

- a) Effiziente und rasche Behandlung der Hyperkapnie
 - b) Auftitrieren von Dantrolen auf die empfohlene Höchstdosis von 10 mg/kg KG
 - c) **Verabreichen von Dantrolen über mindestens 24 Stunden**
-

Kapitel 4: Zusammenfassung

Dieses Kapitel bietet eine Zusammenfassung der folgenden Aspekte:

- Einführung in die MH
 - Symptome einer MH-Krise
 - Behandlung mit Dantrolen
-

- Die maligne Hyperthermie (MH) ist eine hypermetabolische Reaktion der Skelettmuskulatur auf bestimmte flüchtige halogenierte Inhalationsanästhetika und/oder Succinylcholin
 - Die Triggersubstanz stimuliert die anhaltende Öffnung des Ryanodin-Rezeptors RYR1, die zur unkontrollierten Freisetzung von Calcium in das Zytosol, verlängerten Muskelkontraktionen und Hypermetabolismus führt
 - Die Suszeptibilität kann auch im Labor anhand des In-vitro-Kontrakturtests untersucht werden, für den die Reaktion von Skelettmuskelgewebe auf Triggersubstanzen gemessen wird
 - Die Suszeptibilität eines Patienten kann mittels DNA-Screening bestätigt werden, indem nachgewiesen wird, dass eine der bekannten, mit MH assoziierten Mutationen vorliegt
-

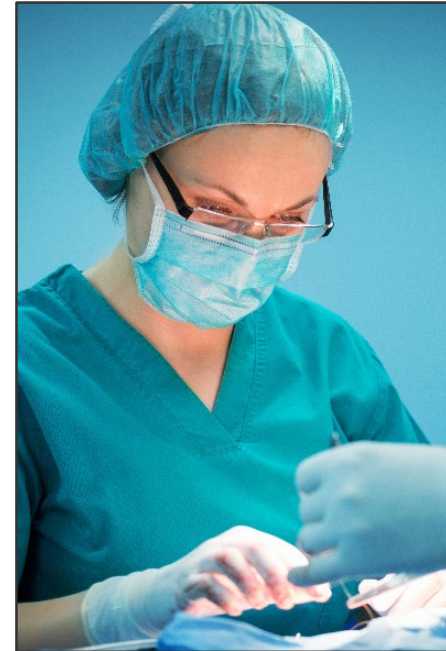
Erkennung der malignen Hyperthermie

- Anhaltende Skelettmuskelkontraktionen lösen Hypermetabolismus aus, der durch einen Anstieg der endtidalen (ET) CO₂-Konzentration, des O₂-Verbrauchs und der Körpertemperatur gekennzeichnet ist
 - Begleitende Symptome sind Tachykardie, Hyperkaliämie, disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) und direkte Effekte auf die Skelettmuskulatur, wie Rigidität und Rhabdomyolyse
 - Eine Differentialdiagnose ist zu erwägen, da verschiedene Symptome nicht für MH spezifisch sind und auch mit anderen Erkrankungen einher gehen können
 - Die klinischen Bewertungsskala nach Larach umfasst eine Auflistung der Symptome und ein Scoring-System. Für jedes vorliegende Symptom wird der entsprechende Punktwert zum Score des Patienten addiert. Die Summe entspricht der Wahrscheinlichkeit, mit der eine MH-Krise auftritt
-

- Die maligne Hyperthermie ist ein lebensbedrohlicher Zustand, der sofortige Therapie benötigt
 - Die Behandlung mit Dantrolen sollte unverzüglich eingeleitet werden, sobald ein Verdacht auf MH aufkommt. Sämtliche Triggersubstanzen müssen abgesetzt, der Patient mit 100 % O₂ Highflow hyperventiliert und die Operation abgebrochen bzw. so schnell wie möglich beendet werden
 - Zu jeder Durchstechflasche mit 20 mg Dantrolen werden 60 ml Wasser für Injektionszwecke gegeben, und es wird solange geschüttelt, bis die Lösung klar ist
 - Die Bevorratung des Wassers für Injektionszwecke und der Spritzen mit 60-ml-Füllvolumen muss ebenfalls sichergestellt sein
 - Die benötigte Menge an Dantrolen wird auf Basis des Körpergewichts und Ansprechens des Patienten berechnet
-

Rasche Verabreichung von Dantrolen

- Es bedarf eines Maßnahmenplans - SOP, Checklisten -, um die Geschwindigkeit und Qualität der Reaktion auf eine MH-Krise zu optimieren
- Das gesamte Operationssaal Personal muss den Ort kennen, an dem Dantrolen aufbewahrt wird. Es muss zentral in den operativen Einheiten und nicht extern gelagert werden
- Dantrolen ist gemäß der Fachinformation zu verabreichen, sobald der Verdacht auf eine MH aufkommt
- Eine Verzögerung der Verabreichung über 20 Minuten nach Auftreten des ersten unerwünschten Symptoms hinaus erhöht die Inzidenz von Komplikationen der MH, wie Nierenfunktionsstörung und/oder kardiale Dysfunktion



Überwachung des Patienten nach einer MH-Krise

- Nach der Stabilisierung des Patienten sind Körpertemperatur, ETCO_2 , O_2 -Verbrauch und Herzfrequenz kontinuierlich zu überwachen
 - Bei einigen Patienten kommt es nach der Behandlung der MH zur Rekrudescenz
 - Mit einem höheren Risiko für Rekrudescenz verbundene Merkmale sind ein muskulärer Körperbau, ein hoher Score auf der Larach-Skala, eine erhöhte Körperkerntemperatur und ein Zeitintervall von > 150 Minuten zwischen der Induktion und der Manifestation von Symptomen
 - Die Patienten sind mindestens 24 Stunden lang auf der Intensivstation zu überwachen, wobei die Behandlung mit Dantrolen gegebenenfalls wiederholt werden muss
 - Die Lagerbestände an Dantrolen müssen groß genug sein, um eine Rekrudescenz und gegebenenfalls laufende Operationen an neuen Patienten behandeln zu können
 - Nach der Genesung müssen Laboruntersuchungen folgen, um die Suszeptibilität des betreffenden Patienten zu beurteilen
-



Weitere Überlegungen

- An jedem operativen Zentrum ist eine zuständige Person zu benennen, die für die Kontrolle der Lagerbestände an Dantrolen verantwortlich ist
- Der im Zentrum vorrätige Bestand an Dantrolen muss regelmäßig kontrolliert werden, um Verfügbarkeitsengpässe zu vermeiden
- Nationale und internationale Fachgesellschaften empfehlen, dass in jeder Anästhesie- oder Intensivereinheit, in der MH-Triggersubstanzen zum Einsatz kommen, Handlungsempfehlungen zur Prävention und zum Erkennen und Behandeln einer MH-Krise vorzuhalten sind
- Das Vorhandensein von SOPs in einer anästhesiologischen Klinik ist als Qualitätsmerkmal zu sehen
- Checklisten und Handlungsempfehlungen können in klinisch kritischen Situationen lebensrettend sein
- Für die Zubereitung von Dantrolen soll pro Flasche 60 ml Wasser für Injektionszwecke und 60 ml Spritzen zur Verfügung stehen.



1. Rosenberg H, Davis M, James D, et al. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:21.
 2. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, et al. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth.* 2010;105:417–420.
 3. Schuster F, Johannsen S, Schneiderbanger D, Roewer N. Evaluation of suspected malignant hyperthermia events during anesthesia. *BMC Anesthesiol.* 2013;13:24.
 4. Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, Schuster F. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:355–362.
 5. Kim DC. Malignant hyperthermia. *Korean J Anesthesiol.* 2012;63:391–401.
 6. Jurkat-Rott K, McCarthy T, Lehmann-Horn F. Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve.* 2000;23:4–17.
 7. Litman RS, 2016. Susceptibility to malignant hyperthermia: Evaluation and management. UpToDate. Available at <http://www.uptodate.com/contents/susceptibility-to-malignant-hyperthermia-evaluation-and-management>. [Accessed 14th March 2019]
 8. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, et al. Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007-2012: a report from the North American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesth Analg.* 2014;119:1359–1366.
 9. Resuscitation Central. <http://www.resuscitationcentral.com/ventilation/capnography-end-tidal-co2/> [Accessed 20th October 2016].
 10. Kunst G, Graf BM, Schreiner R, et al. Differential effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on Ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Anesthesiology.* 1999;91:179–186.
 11. Riazi S, Larach MG, Hu C, et al. Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg.* 2014;118:381–387.
 12. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *Br J Anaesth.* 2011;107:48–56.
 13. Suleman A, Heffner KD, Riaz K 2015. Exercise Physiology. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/88484-overview> [Accessed 20th October 2016].
 14. Mickelson JR, Gallant EM, Litterer LA, et al. Abnormal sarcoplasmic reticulum ryanodine receptor in malignant hyperthermia. *J Biol Chem.* 1988;263:9310–9315.
 15. Struk A, Lehmann-Horn F, Melzer W. Voltage-dependent calcium release in human malignant hyperthermia muscle fibers. *Biophys J.* 1998;75:2402–2410.
 16. Diaz-Sylvester PL, Porta M, Copello JA. Halothane modulation of skeletal muscle ryanodine receptors: dependence on Ca²⁺, Mg²⁺, and ATP. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008;294:C1103–1112.
 17. Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, et al. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth.* 2015;115:531–539.
 18. Monnier N, Procaccio V, Stieglitz P, Lunardi J. Malignant-hyperthermia susceptibility is associated with a mutation of the alpha 1-subunit of the human dihydropyridine-sensitive L-type voltage-dependent calcium-channel receptor in skeletal muscle. *Am J Hum Genet.* 1997;60:1316–1325.
 19. Tobin JR, Jason DR, Challa VR, et al. Malignant hyperthermia and apparent heat stroke. *JAMA.* 2001;286:168–169.
 20. Loghmanee F & Tobak M. Fatal malignant hyperthermia associated with recreational cocaine and ethanol abuse. *Am J Forensic Med Pathol.* 1986;7:246–248.
 21. Merigian KS & Roberts JR. Cocaine intoxication: hyperpyrexia, rhabdomyolysis and acute renal failure. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1987;25:135–148.
 22. Rosenberg, 2010. Current State of Malignant Hyperthermia and the Use of Dantrium IV as Treatment. *Anesthesiology News.* Available at http://www.anesthesiologynews.com/download/BB106_WM.pdf. [Accessed 20th October 2016].
-

23. Malignant Hyperthermia Association of the United States Guidelines. Available at <http://www.mhaus.org> [Accessed 13th March 2019].
 24. S1-Leitlinie: Therapie der malignen Hyperthermie, *Anästh Intensivmed* 2018;59:204-208
 25. Correia AC, Silva PC, da Silva BA. Malignant hyperthermia: clinical and molecular aspects. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62:820–837.
 26. Visoiu M, Young MC, Wieland K, Brandom BW. Anesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia. *Anesth Analg.* 2014;118:388–396.
 27. Larach MG, Localio AR, Allen GC, et al. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology.* 1994;80:771–779.
 28. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, et al. Dantrolene-a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia.* 2004;59:364–373.
 29. Dantrolen Fachinformation, Stand Dezember 2018
 30. Watson CB, Reiersen N, Norfleet EA. Clinically significant muscle weakness induced by oral Dantrolene Sodium prophylaxis for malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1986; 65:312–314.
 31. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384:766–781.
 32. Brandom BW, Larach MG, Chen MS, Young MC. Complications associated with the administration of dantrolene 1987 to 2006: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesth Analg.* 2011;112:1115–1123.
 33. Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology.* 2007;106:901–906; quiz 1077–1078.
 34. <https://www.ukw.de/anaesthesie/schwerpunkte/maligne-hyperthermie/>, Stand 14.03.2019
 35. Schuster F et al.. Deklaration von Helsinki zur Patientensicherheit in der Anästhesiologie Teil 3: SOP zur malignen Hyperthermie, *AINS* 2013 48. Jahrgang, S. 162-164
 36. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/260916/umfrage/mittelwerte-von-groesse-gewicht-und-bmi-bei-frauen-nach-alter/>, Stand 26.1.2017
 37. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/260920/umfrage/mittelwerte-von-groesse-gewicht-und-bmi-bei-maennern-nach-alter/>, Stand 26.1.2017
 38. Klingler et al.: Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crisis: a multi-centre-study. *Orphan J rare Dis* 2014;9:8
 39. Larach MG et al.: cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. A report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesthesiology* 2008;108:603-611
 40. Klingler W, et al. Maligne Hyperthermie und assoziierte Erkrankungen in Anästhesie und Intensivmedizin. Thieme Verlag, 2016
 41. Wappler F. S1-Leitlinie maligne Hyperthermie. Update 2018, *Anaesthesist* 2018. 67:529-532
-

DANTROLEN i.v. 20 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Dantrolen-Natrium 3,5 H₂O als arzneilich wirksamer Bestandteil. Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph.Eur.), Natriumhydroxid. Anwendungsgebiet: Maligne Hyperthermie. Gegenanzeigen: DANTROLEN i.v. darf nicht angewendet werden, wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Dantrolen-Natrium oder einen der sonstigen Bestandteile von DANTROLEN i.v. sind. Sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei schwangeren Frauen (vitale Indikation). Bei stillenden Müttern nicht anwenden, ansonsten abstillen. Nebenwirkungen: Dosen von mehr als 10 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht/24 Stunden können Muskelschwäche hervorrufen. Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, allergische Reaktionen, meist der Haut sowie Thrombophlebitis oder Reaktionen an der Applikationsstelle können auftreten. Eine anaphylaktische Reaktion wurde bisher nur in einem Fall nach i.v. Gabe beobachtet. Während der Behandlung einer malignen Hyperthermiekrise kann in Einzelfällen ein Lungenödem auftreten, zu dem eventuell das Volumen des Lösungsmittels und Mannitol beitragen. Weiterhin wurde von folgenden Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit berichtet (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Schläfrigkeit, Krampfanfälle, Sprachstörung, Bradykardie (verlangsamter Herzschlag), Tachykardie (beschleunigter Herzschlag), Pleuraerguss (Flüssigkeitsansammlung im Brustkorb), Atemversagen, Abdominalschmerzen, gastrointestinale Blutungen, Gelbsucht, Hepatitis, Hyperhidrose (erhöhte Schweißbildung), Kristalluria (Ansammlung von Kristallen im Urnsediment), Herzinsuffizienz. Bei Einsatz von oralem Dantrolen als Muskelrelaxans wurde in Einzelfällen aplastische Anämie, Leukopenie sowie in je einem Fall die Entstehung einer Herzinsuffizienz und ein lymphozytisches Lymphom beobachtet. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln: Einzelfallberichte und tierexperimentelle Untersuchungen weisen auf eine Wechselwirkung von Dantrolen und Verapamil in Form von Herzschwäche hin. Es wird empfohlen, DANTROLEN i.v. und Verapamil (u.U. auch andere Calciumantagonisten) nicht gleichzeitig anzuwenden. Die gleichzeitige Gabe von Dantrolen und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien wie Vecuronium kann deren Wirkung verstärken. Die zubereitete Dantrolen-Lösung darf nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt oder über denselben venösen Zugang gegeben werden. Lösungsvorschrift: Zu jeder Durchstechflasche DANTROLEN i.v. werden 60 ml Wasser für Injektionszwecke gegeben und es wird solange geschüttelt, bis die Lösung klar ist. Nach der Rekonstitution, aber unmittelbar vor der Verwendung, muss die Lösung beim Aufziehen in die Spritze durch die beiliegende Filtriervorrichtung gefiltert werden. Die gebrauchsfertige Lösung ist vor Licht geschützt zwischen 15 und 25°C aufzubewahren und nicht länger als 6 Stunden verwendbar. DANTROLEN i.v. wird intravenös infundiert. Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: DANTROLEN i.v. ist kein Ersatz für bisher bekannte unterstützende Maßnahmen. Diese müssen individuell verschieden weitergeführt werden. DANTROLEN i.v. darf nur intravenös infundiert werden. Wegen des hohen pH-Wertes der Lösung (pH 9,5) ist extravasale Injektion unbedingt zu vermeiden, weil sie zu Gewebnekrosen führen kann. Wegen der Gefahr von Gefäßverschlüssen sind intraarterielle Injektionen zu vermeiden. Jede Injektionsflasche DANTROLEN i.v. enthält 3 g Mannitol (zur Einstellung einer isotonischen Lösung). Warnhinweise: Aufgrund des möglichen Vorhandenseins von ungelösten Kristallen bzw. Partikeln in der Lösung nach Rekonstitution, ist die Verwendung der beiliegenden Filtriervorrichtung beim Aufziehen der Injektionslösung unverzichtbar. Vorsicht bei Auftreten von Hyperkaliämie-Symptomen (muskuläre Paralyse, EKG-Veränderungen, bradykarde Herzrhythmusstörungen) oder bei bereits bestehender Hyperkaliämie (Niereninsuffizienz, Digitalisintoxikation etc.), da im Tierversuch eine Erhöhung des Serumkaliums durch Dantrolen gezeigt wurde. Unter Dantrolen-Therapie können Leberschädigungen auftreten. Diese sind abhängig von der Dosierung und der Therapiedauer und können einen letalen Verlauf nehmen. Darreichungsform und Packungsgrößen: DANTROLEN i.v. ist in Packungen zu jeweils 12 und 36 Durchstechflaschen mit Trockensubstanz erhältlich. Für jede Durchstechflasche liegt eine Einwegfiltriervorrichtung bei.

Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Norgine BV, Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam, Niederlande. Stand der Information: Dezember 2018
Norgine GmbH, Im Westpark 14, D-35435 Wettenberg, www.norgine.de, info@norgine.de