

Anästhesie bei neuromuskulären Erkrankungen

Maligne Hyperthermie – Diagnostik, Therapie und Narkoseführung



Frank Schuster • Clemens R. Müller-Reible

Die maligne Hyperthermie (MH) stellt eine potenziell lebensbedrohliche Narkosekomplikation dar, die ein konsequentes Handeln des Anästhesisten erfordert. Volatile Anästhetika und depolarisierende Muskelrelaxanzien, wie Succinylcholin, können eine rasante skelettmuskuläre Stoffwechsellage auslösen, die unbehandelt zum Tode des Patienten führen kann. Die sofortige Beendigung der Triggerzufuhr, adäquate Oxygenierung, Korrektur der Azidose und der Elektrolytentgleisung sowie die Gabe von Dantrolen sind für die Behandlung einer MH entscheidend. Ein generelles präoperatives Screening für die genetische MH-Veranlagung ist bisher nicht möglich. Dieser Übersichtsartikel beschreibt das klinische Erscheinungsbild der MH sowie das diagnostische Vorgehen und fasst die aktuellen Empfehlungen zur Therapie sowie zur Narkosedurchführung bei MH-veranlagten Patienten zusammen.

Definition Die maligne Hyperthermie (MH) ist eine autosomal dominant vererbte Disposition für eine metabolische Krise des Skelettmuskels, die bei disponierten Individuen durch

- ▶ volatile Anästhetika und
 - ▶ depolarisierende Muskelrelaxanzien
- ausgelöst werden kann. Basierend auf einem Defekt der intrazellulären Kalzium-Homöostase (Ca^{2+} -Homöostase) kann sich durch die unkontrollierte intramuskuläre Ca^{2+} -Ionen-Freisetzung über funktionell veränderte sarkoplasmatische Ca^{2+} -Kanäle innerhalb kürzester Zeit ein lebensbedrohlicher skelettmuskulärer Hypermetabolismus (sog. MH-Krise) entwickeln. Für eine MH-Veranlagung gibt es im täglichen Leben häufig keine Hinweise. Frühzeitige Diagnose sowie eine adäquate Therapie der MH-Krise sind daher entscheidend für den Patienten.

Historie Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden Berichte über einen Zusammenhang zwischen Hyperthermie und Narkose publiziert [1, 2]. Eine Verbindung zwischen Allgemeinanästhesie und genetischer Disposition für die MH-Veranlagung wurde 1960 durch Denborough und Lovell erstmalig postuliert [3]. Seither gilt die MH als eigenständiges pharmakogenetisches Krankheitsbild.

Mit der klinischen Einführung des Hydantoinderivats Dantrolen steht seit 1975 eine kausale Therapie der MH zur Verfügung [4]. Hierdurch konnte die Letalitätsrate fulminanter Verläufe von vorher 70–80% auf weit unter 10% reduziert werden. Grundlage für die Einführung eines In-vitro-Testverfahrens zur Differenzierung zwischen

- ▶ MH-veranlagten Patienten (MHS = malignant hyperthermia susceptible) und
- ▶ MH-nicht-veranlagten Patienten (MHN = malignant hyperthermia non-susceptible)

war der Nachweis von halothan- und koffeininduzierten skelettmuskulären Kontrakturen bei MH-Disponierten [5, 6].

Basierend auf dieser Erkenntnis wurden 1984 durch die European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) ein standardisierter In-vitro-Kontraktur-Test und 3 Jahre später ein modifiziertes Untersuchungsprotokoll durch die nordamerikanische MH-Gruppe zur MH-Diagnostik eingeführt. Mit dem Nachweis von MH-assoziierten Mutationen des sarkoplasmatischen Ca^{2+} -Kanals besteht seit 2001 eine begrenzte, nicht invasive Möglichkeit zur genetischen Diagnose einer MH-Veranlagung [7].

Epidemiologie Da betroffene Patienten im täglichen Leben häufig keine Beschwerden aufweisen, ist bis heute die Gesamtinzidenz MH-Disponierter nicht endgültig geklärt. Als gesichert gilt, dass eine MH unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit, dem Alter oder dem Geschlecht der Patienten auftreten kann. Obwohl bereits nach dem erstmaligen Kontakt mit Triggersubstanzen eine fulminante Krise induziert werden kann, werden veranlagte Patienten – nach statistischen Auswertungen – im Durchschnitt erst nach der dritten Allgemeinanästhesie symptomatisch. Bei einer geschätzten genetischen Prävalenz von 1:3000 in der Bevölkerung schwanken die Angaben zur Inzidenz von fulminanten Verläufen zwischen 1:5000 und 1:50000–100000 Allgemeinanästhesien. Für Deutschland wurde eine Inzidenz von 1:60000 Anästhesien errechnet [8].

Die MH-Veranlagung ist unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit sowie von Alter und Geschlecht.

Pathophysiologie Der Neurotransmitter Acetylcholin löst an der motorischen Endplatte der Skelettmuskulatur ein Aktionspotential aus. Entlang der Zellmembran leitet sich das Aktionspotential bis in das transversale System fort. In den sogenannten Triaden stehen Sarkolemm und Membran des sarkoplasmatischen Retikulums in enger Beziehung. Aufgrund einer Ladungsverschiebung am sarkolemmlen Dihydropyridin-Rezeptor öffnet sich der benachbarte sarkoplasmatische Ca^{2+} -Kanal, auch Ryanodin-Rezeptor-Subtyp 1 genannt. Die Rezeptoröffnung führt zu einer Freisetzung von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Zytoplasma. Nach Diffusion der Ca^{2+} -Ionen zu den Myofilamenten binden diese an Troponin und lösen damit die Interaktion der Filamente aus; der Skelettmuskel kontrahiert. Durch die aktive Wiederaufnahme von Ca^{2+} in das sarkoplasmatische Retikulum mithilfe der Ca^{2+} -Adenosintriphosphatase erschlafft der Muskel wieder [9].

Bei MH-disponierten Individuen induzieren Triggersubstanzen

- ▶ eine verlängerte Öffnungszeit des funktionell veränderten Ryanodin-Rezeptors und
- ▶ damit eine unkontrollierte Freisetzung von Ca^{2+} -Ionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Zytoplasma.

Die anhaltende Aktivierung kontraktile Filamente führt zum klinischen Bild des Rigors. Gleichzeitig aktiviert Ca^{2+} den aeroben und anaeroben Zellstoffwechsel. Der damit einhergehende erhöhte Sauerstoffverbrauch sowie die gesteigerte CO_2 -, Laktat- und Wärmeproduktion führen letztlich zu den Symptomen der MH-Krise (▶ Abb. 1) [10, 11].

Die pathophysiologischen Veränderungen während einer MH-Krise basieren auf einer unkontrollierten sarkoplasmatischen Ca^{2+} -Freisetzung über funktionell veränderte Ryanodin-Rezeptoren.

Genetische Grundlage Anfang der 90er-Jahre konnte das Gen des Ryanodin-Rezeptor-Subtyp 1 auf dem Chromosom 19 (Position 19q13.1) als primärer Locus für eine MH-Disposition identifiziert werden [12]. Auf diesem Gen, welches aus ca. 160000 Basenpaaren besteht und ein Protein aus 5038 Aminosäuren kodiert, wurden weit über 150 verschiedene Mutationen bei MH-Patienten nachgewiesen. Vier dieser Proteineinheiten bilden den Ryanodin-Rezeptor. Bisher konnten für 29 dieser Mutationen durch funktionelle intrazelluläre Ca^{2+} -Freisetzungsexperimente die kausale Assoziation zur MH bestätigt werden. Allerdings sind diese genetischen Defekte nur in etwa 40–

Normale vs. gestörte Kalziumfreisetzung bei maligner Hyperthermie

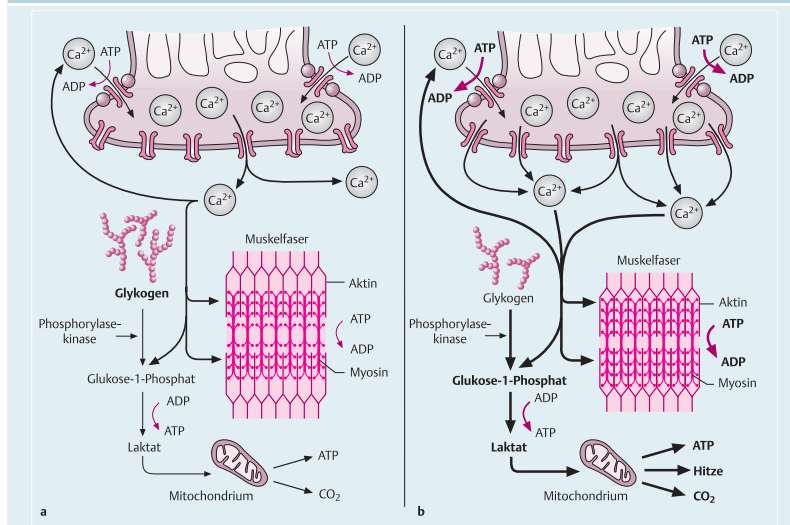


Abb.: Kochs E et al. Anästhesiologie, 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008

50% der MH-Familien nachweisbar, was eine Heterogenität der MH belegt. Darüber hinaus wurden für einzelne MH-Patienten alternative Genloci beschrieben. So konnte in einer französischen MH-Familie eine MH-assoziierte Mutation in der Alpha-1-Untereinheit des spannungssensitiven Dihydropyridin-Rezeptors nachgewiesen werden [13].

Triggersubstanzen Volatile Inhalationsanästhetika wie Halothan, Enfluran, Isoflurane, Desfluran, Sevofluran und Ether führen zu einer skelettmuskulären sarkoplasmatischen Ca^{2+} -Freisetzung [14]. Bei MH-disponierten Individuen können diese inhalativen Anästhetika – aufgrund eines genetisch determinierten Defektes der intrazellulären Ca^{2+} -Homöostase – eine unkontrollierte Ca^{2+} -Freisetzung induzieren. Ebenso gelten depolarisierende Muskelrelaxanzien vom Succinylcholin-Typ als Triggersubstanzen einer MH und können den Verlauf einer durch Inhalationsanästhetika induzierten MH-Krise explosionsartig potenzieren [15]. In einzelnen Fällen wurden fulminante MH-Episoden auch nach

- ▶ exzessivem Alkoholkonsum [16],
- ▶ Drogenmissbrauch [17],
- ▶ akzidenteller Benzininhalation [18] oder nach
- ▶ extremer physischer und psychischer Belastung [19]

beschrieben. Experimentell konnte für Koffein, Ryanodin sowie für den beispielsweise in Insulin- und Heparinpräparaten enthaltenen Konservierungsstoff Chlorokresol eine gesteigerte Ca^{2+} -Freisetzung nachgewiesen werden, die in vitro eine Differenzierung zwischen MHN- und MHS-Individuen ermöglicht. Zur Induktion einer MH-Krise sind allerdings extrem hohe Konzentrationen von Koffein oder Chlorokresol notwendig, was eine In-vivo-Gefährdung von MHS-Patienten mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließt [20, 21].

Abb. 1 Schematische Darstellung der intrazellulären Kalziumregulation während eines normalen Muskelkontraktionszyklus (a) sowie im Rahmen einer malignen Hyperthermie-Episode (b). Die anhaltende sarkoplasmatische Kalziumfreisetzung bei MH-eranlagten Patienten (dicke Pfeile) induziert die Aktivierung des aeroben und anaeroben Stoffwechsels und im weiteren Verlauf eine überschießende Laktat-, CO_2 - und Wärmeproduktion bei gleichzeitiger Dauerkontraktion der Muskulatur (nach [36]).

Klinische Symptome der malignen Hyperthermie

Frühzeichen	Spätzeichen
Masseterspasmus	Hyperthermie
generalisierter Muskelrigor (50–80%)	Rhabdomyolyse
Tachykardie (> 80%)	akutes Nierenversagen
Hyperkapnie	kardiale Arrhythmien
Hypoxie	Hypotension
metabolisch-respiratorische Azidose	Herz-Kreislauf-Versagen

Tab. 1

Als MH-Triggersubstanzen sind alle volatilen Anästhetika sowie depolarisierende Muskelrelaxanzien vom Succinylcholin-Typ anerkannt.

Klinische Symptomatik Die klinische Symptomatik der MH ist sehr variabel und reicht von abortiven Verläufen mit nur einem oder wenigen Symptomen über moderate Verlaufsformen bis hin zur fulminanten MH-Krise, mit

- ▶ paCO₂-Werten ≥ 60 mmHg,
- ▶ einem Basendefizit von > 8 mval/l und/oder
- ▶ einem rasanten Temperaturanstieg auf $> 38,8^\circ\text{C}$ (Tab. 1) [22].

Mögliche Frühsymptome einer fulminanten MH-Episode sind tachykarde supraventrikuläre oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen sowie eine Kieferklemme, die entweder isoliert oder mit einem generalisierten Rigor der Skelettmuskulatur auftritt. Sensitive und spezifische Frühzeichen einer MH sind

- ▶ die exzessive CO₂-Produktion mit Anstieg der endexpiratorisch gemessenen CO₂-Konzentration bzw.
- ▶ eine Hyperventilation des spontan atmenden Patienten.

Als Zeichen des erhöhten Sauerstoffverbrauchs kann sich im weiteren Verlauf eine ausgeprägte Zyanose entwickeln. Laborchemisch ist eine kombinierte respiratorische und metabolische Azidose mit negativem Basenüberschuss, Laktatämie, Hyperkapnie und Hypoxämie nachweisbar. Im späteren Verlauf können eine Hyperkaliämie sowie ein Anstieg der Kreatinphosphokinase und der Transaminasen messbar sein. Bei schwerer skelettmuskulärer Schädigung tritt eine Myoglobinämie und -urie auf. Eine Hyperthermie entwickelt sich meist verzögert, allerdings wurden in einzelnen Fällen rasante Temperaturanstiege von bis zu 1°C innerhalb von 5 min beschrieben. Das Endstadium der fulminanten MH-Episode ist durch Multiorgan- und Kreislaufversagen charakterisiert [23].

Das klinische Erscheinungsbild einer MH ist variabel.

Erstmaßnahmen Entscheidend für die Prognose des Patienten ist die sofortige Einleitung von Therapiemaßnahmen unmittelbar nach Diagnosestellung. In Anlehnung an die 2008 von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) publizierte aktualisierten Empfehlungen zur Therapie der MH [24] kann folgendes Vorgehen empfohlen werden (Tab. 2):

- ▶ Um die erforderlichen Behandlungsmaßnahmen zeitnah durchführen zu können, ist die Unterstützung durch weiteres ärztliches und pflegerisches Personal notwendig.
- ▶ Die Zufuhr von MH-Triggersubstanzen muss unverzüglich beendet und die Anästhesie total intravenös mittels Applikation von Opiaten und Sedativa fortgeführt werden.
- ▶ Falls eine Muskelrelaxierung notwendig ist, werden hierzu ausschließlich nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien eingesetzt.
- ▶ Der Narkosegasverdampfer wird zur Vermeidung einer systembedingten Leckage entfernt.
- ▶ Das Atemminutenvolumen wird entsprechend der endtidal gemessenen CO₂-Konzentration angepasst und der Patient mit 100% Sauerstoff bei maximalem Frischgasfluss beatmet.

Kausale Therapie Die kausale Therapie der MH besteht in der sofortigen Verabreichung von Dantrolen in einer Dosierung von 2,5 mg/kg. Gegebenenfalls muss die Bolusgabe in 5-minütigen Abständen bis zum Sistieren der MH-Symptome wiederholt werden. Kommt es nach einer Gesamtdosis von 10 mg/kg zu keiner deutlichen Verbesserung der Symptomatik, muss die Verdachtsdiagnose „MH“ angezweifelt werden. Abhängig von der initial notwendigen Dosierung wird die Dantrolentherapie

- ▶ mit 5 mg/kg/24h (nach Applikation von 2,5–5 mg/kg Dantrolen) beziehungsweise
- ▶ 10 mg/kg/24h (nach Applikation von 7,5–10 mg/kg Dantrolen)

fortgeführt [25]. Das Hydantoinderivat Dantrolen inhibiert die sarkoplasmatische Ca²⁺-Freisetzung, ohne die Wiederaufnahme von Ca²⁺ in das sarkoplasmatische Retikulum zu fördern. Eine Injektionsflasche enthält 20 mg Dantrolen-Natrium sowie 3 g Mannit als Trockensubstanz und wird mit 60 ml Aqua destillata gelöst. Um bei einem 80 kg schweren Patienten den initialen Bolus von 2,5 mg/kg applizieren zu können, müssen somit innerhalb kürzester Zeit 200 mg Dantrolen (= 10 Injektionsflaschen) aufgelöst werden. Spezifische Nebenwirkungen der Dantrolen-Therapie sind selten und umfassen

- ▶ eine protrahierte Atemschwäche,
- ▶ Gewebenekrosen bei versehentlich extravasaler Injektion sowie
- ▶ Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwindelanfälle [26].

Symptomatische Therapie Die anschließenden symptomatischen Maßnahmen dienen der Vermeidung von weiteren Komplikationen:

Die Kreislauffunktion wird durch Volumen- und/oder Vasopressorengabe stabilisiert. Zur Kontrolle des Therapieverlaufs sollten wiederholt Blutgasanalysen und Elektrolytbestimmungen durchgeführt werden sowie die Kreatinkinase-, Myoglobin- und Laktatwerte laborchemisch bestimmt werden. Eine Azidose wird durch Natriumbikarbonat oder Tris-Puffer korrigiert. Zur Vorbeugung eines akuten Nierenversagens, bedingt durch die Rhabdomyolyse, wird eine forcierte Diurese durchgeführt. Kardiale Arrhythmien sind häufig unter Dantrolen-Therapie reversibel. Persistierende Herzrhythmusstörungen werden symptomatisch mit antiarrhythmischen Maßnahmen therapiert. Kontraindiziert sind

- ▶ Kalziumantagonisten aufgrund von beschriebenen schweren Hyperkaliämien in Kombination mit einer Dantrolen-Gabe sowie
- ▶ Digitalispräparate, die zu einem Anstieg der myoplastischen Ca^{2+} -Konzentration führen können.

Bei Bedarf kann die Körpertemperatur durch externe und interne Kühlmaßnahmen, wie Infusion gekühlter Lösungen, abgesenkt werden. Der operative Eingriff sollte so schnell wie möglich beendet und der Patient für mindestens 24 Stunden intensivmedizinisch überwacht werden.

Aufklärung des Patienten Postoperativ wird der Patient durch den behandelnden Anästhesisten über den MH-Zwischenfall sowie über die potenziellen Risiken einer MH-Disposition informiert. Zur Festlegung von weiterführenden diagnostischen Maßnahmen ist eine Überweisung an ein MH-Zentrum dringend anzuraten.

Die umgehende Einleitung von Therapiemaßnahmen bei MH-Verdacht ist entscheidend für das Überleben des Patienten.

Diagnostik der malignen Hyperthermie

Indikation zur Diagnostik Aufgrund der Komplexität und Invasivität der Diagnostik ist eine allgemeine präoperative Untersuchung auf eine MH-Veranlagung nicht durchführbar. Die präsymptomatische Testung beschränkt sich auf Patienten, bei denen es intraoperativ zu einem MH-verdächtigen Zwischenfall gekommen ist, sowie (aufgrund des autosomal dominanten Erbganges) auf deren Verwandte. Darüber hinaus sollte eine MH-Disposition ausgeschlossen werden

- ▶ bei Patienten mit ungeklärten neuromuskulären Symptomen,
- ▶ bei persistierenden Kreatinkinase-Erhöhungen sowie
- ▶ nach Rhabdomyolyse.

Therapie der malignen Hyperthermie	
Kausale Therapie	Symptomatische Therapie
Zufuhr der Triggersubstanzen beenden, Narkosegasverdampfer entfernen	Kreislaufstabilisierung und antiarrhythmische Therapie
Beatmung mit 100% Sauerstoff bei maximalem Frischgasfluss	Korrektur der Azidose, forcierte Diurese
Atemminutenvolumen auf das 2- bis 4-Fache erhöhen	äußere und innere Kühlung
Anästhesie triggerfrei fortführen	invasive Überwachung
Dantrolen-Infusion ▶ initial 2,5 mg/kg, ggf. wiederholen kontinuierliche Infusion ▶ 5 mg/kg/24 h (nach Applikation von 2,5–5 mg/kg Dantrolen) bzw. ▶ 10 mg/kg/24 h (nach Applikation von 7,5–10 mg/kg Dantrolen)	Operation schnellstmöglich beenden

Tab. 2

Muskelbiopsie und In-vitro-Kontraktur-Test

Der In-vitro-Kontraktur-Test nach den Kriterien der EMHG ist gegenwärtig das Standardverfahren zur Identifizierung einer MH-Disposition. Aufgrund der Komplexität der Untersuchung sind nur wenige Labors von der EMHG zur Testdurchführung zugelassen und zertifiziert. Betroffenen Patienten wird in Regional- oder triggerfreier Allgemeinanästhesie mittels einer offenen Muskelbiopsie ca. 2–3 g Muskulatur aus dem M. quadriceps entnommen. Nach Präparation von etwa 20×10 mm großen und 100–200 mg schweren Muskelbündeln werden diese vertikal in ein Wasserbad eingespannt und elektrisch stimuliert. Jeweils 2 Muskelbündel werden mit ansteigenden Konzentrationen von

- ▶ Halothan (0,5 / 1 / 2 / 3 Vol%) beziehungsweise
- ▶ Koffein (0,5 / 1 / 2 / 3 / 4 / 32 mM)

inkubiert. Eine Kontraktur des vitalen Muskels von 0,2 g oder mehr unterhalb einer definierten Schwellenkonzentration

- ▶ von ≤ 2 Vol% Halothan und
- ▶ ≤ 2 mM Koffein

wird als pathologisch eingestuft und führt zur Diagnose „MHS“. Kommt es bei allen 4 Tests zu keiner abnormalen Kontraktur, wird die Diagnose „MHN“ gestellt. Induziert nur eine der Testsubstanzen eine pathologische Kontraktur, kann eine MH-Disposition nicht definitiv ausgeschlossen werden. Diese als MHE klassifizierten Patienten (MH equivocal = MH-Disposition ungeklärt) werden zu ihrer Sicherheit wie MH-disponierte Individuen behandelt [27]. In einer europäischen Multicenterstudie wurde für den In-vitro-Kontraktur-Test

- ▶ eine Sensitivität von 99%
- ▶ bei einer Spezifität von 94% ermittelt [28].

Genetische Diagnostik 2001 veröffentlichte die EMHG Richtlinien zur MH-Diagnostik auf molekulargenetischer Basis. Von den weit über 150

nachgewiesenen genetischen Varianten im Ryanodin-Rezeptor-Gen sind aktuell 29 als kausativ für eine MH-Veranlagung von der EMHG anerkannt und für die molekulargenetische Diagnostik zugelassen. Ist in der Familie des zu untersuchenden Patienten bereits eine MH-assoziierte Mutation bekannt, kann aus einer Blutprobe die genomische DNA isoliert und gezielt nach dieser Veränderung gesucht werden. Während der Nachweis einer MH-assoziierten Mutation beweisend für eine MH-Disposition ist, schließt ein negatives Mutationsscreening eine MH-Veranlagung nicht sicher aus. In diesem Fall muss zur Diagnosestellung ein In-vitro-Kontraktur-Test durchgeführt werden [7].

Experimentelle diagnostische Ansätze Da aufgrund der Vielfalt der Genotypveränderungen eine umfassende nicht invasive MH-Diagnostik auf molekulargenetischer Basis in absehbarer Zeit nicht realisierbar erscheint, sind mehrere Arbeitsgruppen bemüht, alternative, kostengünstige und minimal-invasive Testverfahren zu etablieren. Die präoperative Bestimmung der Kreatinkinase zur Identifikation einer MH-Disposition hat sich nicht bewährt, da nur etwa 40% der MHS-Patienten pathologisch erhöhte Werte aufweisen [29]. Aufwendig und derzeit nicht ausreichend validiert sind

- ▶ Untersuchungen zur Modulation und Messung der Kalziumfreisetzung aus kultivierten skelettmuskulären Zellen [30] oder in humanen B-Lymphozyten [31], die über Ryanodin-Rezeptoren vom Skelettmuskeltyp verfügen, sowie
- ▶ der magnetresonanztomografische Nachweis eines gesteigerten Adenosintriphosphatverbrauchs unter Belastung bei MHS-Patienten [32].

Vielversprechend waren erste Untersuchungen zur Anwendung von intramuskulär platzierten Messsonden, die nach lokaler Injektion von Koffein oder Halothan den skelettmuskulären Metabolismus bei MHS-Patienten im Vergleich zu MHN-Individuen signifikant steigern konnten [33, 34]. Bezogen auf den In-vitro-Kontraktur-Test erreicht dieser metabolische In-vivo-Test, bei empirisch festgelegten Schwellenwerten, eine vorläufige Sensitivität von 100% bei einer vorläufigen Spezifität von 79% [35].

Der In-vitro-Kontraktur-Test ist zurzeit das zuverlässigste Verfahren zum Nachweis einer MH-Disposition.

Narkoseführung bei MH-Veranlagung

Während eine Regionalanästhesie bei MH-Dispositionierten ohne Probleme durchführbar ist, müssen zur Vermeidung einer vitalen Gefährdung des Patienten im Rahmen einer Allgemeinanästhesie

zwingend Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden:

- ▶ Die Narkosegasvaporen werden vom Beatmungsgerät entfernt und der Atemkalk sowie die Atemschläuche gewechselt.
- ▶ Das System sollte anschließend mit einem Frischgasfluss von 10l/min für mindestens 10 min gespült werden.
- ▶ Es muss sichergestellt werden, dass im Bedarfsfall ausreichend Dantrolen verfügbar ist; eine prophylaktische Dantrolengabe ist allerdings nicht indiziert.
- ▶ Zur Narkoseeinleitung eignen sich alle intravenösen Anästhetika.
- ▶ Eine Muskelrelaxierung wird ausschließlich mit nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien durchgeführt.
- ▶ Für die Analgesie kann Lachgas oder ein Opiat eingesetzt werden.

Das Standardmonitoring für elektive Eingriffe umfasst EKG, nicht invasive Blutdruckmessung, Sauerstoffmessung sowie Bestimmung des endtidalen Kohlendioxids. Die Indikation für die Etablierung einer invasiven Blutdruckmessung und Anlage eines zentralvenösen Katheters orientiert sich an üblichen anästhesiologischen/operativen Kriterien.

Eine postoperative intensivmedizinische Überwachung des Patienten ist nicht zwingend notwendig. Zum Ausschluss einer Rhabdomyolyse sowie aus forensischen Gründen sollten unmittelbar postoperativ und nach 6 Stunden Blutgasanalysen durchgeführt sowie Elektrolyte und Kreatinkinase bestimmt werden.

Bei MH-Veranlagten können Regional- und triggerfreie Allgemeinanästhesieverfahren eingesetzt werden.

Fazit Beginn, zeitliche Entwicklung und klinisches Erscheinungsbild der MH sind ausgesprochen variabel und reichen von abortiven Verläufen über moderate Verlaufsformen bis hin zur fulminanten MH-Krise. In Kliniken, in denen zur Allgemeinanästhesie volatile Anästhetika und Succinylcholin eingesetzt werden, besteht das Risiko einer MH-Induktion. Daher muss Dantrolen in ausreichender Menge vorgehalten werden, um bei einer MH-Krise zeitnah therapeutische Maßnahmen einleiten zu können. ◀

Kernaussagen

- ▶ Die Gesamtinzidenz der MH ist nicht endgültig geklärt. Angaben zur Inzidenz von fulminanten Verläufen schwanken zwischen 1:5000 und 1:50000–100000 Allgemeinanästhesien.
- ▶ Die Veranlagung zur MH wird autosomal dominant vererbt. Genetische Ursache sind in der überwiegenden Zahl der Fälle Mutationen im Gen für den Ryanodin-Rezeptor-Subtyp 1, den Kalzium-Freisetzungskanal des Skelettmuskels (RYR1). Die Genetik der MH ist komplex – mit mehr als 150 verschiedenen Mutationen im RYR1-Gen und der Beteiligung weiterer Gene.
- ▶ Die pathophysiologischen Veränderungen im Rahmen einer MH-Krise basieren auf einer gestörten skelettmuskulären Kalzium-Homöostase.
- ▶ Volatile Anästhetika und depolarisierende Muskelrelaxanzien sind als MH-Triggersubstanzen bekannt. Für auslösende Ursachen in der Umwelt gibt es Hinweise.
- ▶ Das klinische Erscheinungsbild einer MH ist äußerst variabel und reicht von abortiven Verläufen mit nur einem oder wenigen Symptomen über moderate Verlaufsformen bis hin zur fulminanten MH-Krise.
- ▶ Entscheidend für die Prognose des Patienten ist die sofortige Einleitung von kausalen und symptomatischen Therapiemaßnahmen unmittelbar nach Diagnosestellung. Seit der klinischen Einführung von Dantrolen steht ein kausales Therapeutikum zur Verfügung.
- ▶ Der In-vitro-Kontraktur-Test ist gegenwärtig das Standardverfahren zum Nachweis einer MH-Veranlagung. Bei familiären Fällen mit genetischen Voruntersuchungen besteht die Möglichkeit einer genetischen Diagnostik.
- ▶ Zur Vermeidung einer vitalen Gefährdung von MH-Veranlagten im Rahmen einer Allgemeinanästhesie sind anästhesiologische Vorsichtsmaßnahmen zwingend notwendig.

Literatur online

Das vollständige Literaturverzeichnis zu diesem Beitrag finden Sie im Internet:

Abonnenten und **Nichtabonnenten** können unter „www.thieme-connect.de/ejournals“ die Seite der AINS aufrufen und beim jeweiligen Artikel auf „Ergänzendes Material“ klicken – hier ist die Literatur für alle frei zugänglich.

Abonnenten können alternativ über ihren persönlichen Zugang an das Literaturverzeichnis gelangen. Wie das funktioniert, lesen Sie unter: <http://www.thieme-connect.de/ejournals/help#SoRegistrieren>

Literaturverzeichnis

- 1 Brewer GE. Heat-stroke as a post-operative complication. *J Am Med Assoc* 1900; 35: 1685
- 2 Gibson CL, Tuttle JJ. Heat stroke as a post-operative complication. *Med News (NY)* 1900; 77: 883–884
- 3 Denborough MA, Lovell RRH. Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 1960; 2: 45
- 4 Harrison GG. Control of malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. *Br J Anaesth* 1975; 47: 62–65
- 5 Kalow W, Britt BA, Terrau ME, Haist C. Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. *Lancet* 1970; 2: 895–898
- 6 Ellis FR, Harriman DGH, Keaney NP, Kyei-Mensah K, Tyrell JH. Halothane-induced muscle contracture as a cause of hyperpyrexia. *Br J Anaesth* 1971; 43: 721–722
- 7 Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 2001; 86: 283–287
- 8 Hartung E, Anetseder M, Olthoff D, Deutrich C, Lehmann-Horn F, Baur Ch, Tegazzin V, Doetsch S, Quasthoff S., Hofmann M, Schwefler B, Jantzen J.P, Wappler F, Scholz J. Die regionale Verbreitung der Malignen-Hyperthermie-Veranlagung in Deutschland: Stand 1997. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33: 238–243
- 9 Melzer W, Herrmann-Frank A, Lüttgau HC. The role of Ca²⁺ ions in excitation-contraction coupling of skeletal muscle fibers. *Biochem Biophys Acta* 1995; 1241: 59–116
- 10 Mickelson JR, Gallant EM, Litterer LA, Johnson KM, Rempel WE, Louis CF. Abnormal sarcoplasmic reticulum ryanodine receptor in malignant hyperthermia. *J Biol Chem* 1998; 263: 9310–9315
- 11 Mickelson JR, Louis CF. Malignant hyperthermia: excitation-contraction coupling, Ca²⁺ release channel, and cell Ca²⁺ regulation defects. *Physiol Rev* 1996; 76: 537–592
- 12 McCarthy TV, Healy JM, Heffron JJ, Lehane M, Deufel T, Lehmann-Horn F. Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. *Nature* 1990; 343: 562–564
- 13 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
- 14 Kunst G, Graf BM, Schreiner R, Martin R, Fink RH. Differential effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Anesthesiology* 1999; 91: 179–186
- 15 Schuster F, Anetseder M, Schöll H, Roewer N. Halothan und Succinylcholin sind keine vergleichbaren Trigger bei maligne Hyperthermie-suszeptiblen Schweinen *Anästh Intensivmed* 2004; 45: 717–718
- 16 Loghmanee F, Tobak M. Fatal malignant hyperthermia associated with recreational cocaine and ethanol abuse. *Am J Forensic Med Pathol* 1986; 7: 246–248
- 17 Merigian KS, Roberts JR. Cocaine intoxication: hyperpyrexia, rhabdomyolysis and acute renal failure. *J Toxicol Clin Toxicol* 1987; 25: 135–148
- 18 Anetseder M, Hartung E, Klepper S, Reichmann H. Gasoline vapors induce severe rhabdomyolysis. *Neurology* 1994; 44: 2393–2396
- 19 Wappler F, Fiege M, Steinfath M, Agarwal K, Scholz J, Singh S, Matschke J, Schulte am Esch J. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology* 2001; 94: 95–100
- 20 Anetseder M, Ritter L, Horbaschek H, Hartung E, Roewer N. The impact of 4-chloro-m-cresol in heparin formulas on malignant hyperthermia: in vitro and in vivo. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 338–342



Dr. med. Frank Schuster ist Facharzt für Anästhesiologie und Funktionsoberarzt an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Würzburg. Er ist Leiter der Malignen-Hyperthermie-Ambulanz in Würzburg. Sein Forschungsschwerpunkt: Entwicklung eines minimal-invasiven Testverfahrens zum Nachweis einer Veranlagung für die maligne Hyperthermie. E-Mail: schuster_f@klinik.uni-wuerzburg.de



Prof. Dr. rer. nat. Clemens R. Müller-Reible ist Professor für Humangenetik an der Universität Würzburg und Leiter des diagnostischen Labors am Zentrum Medizinische Genetik Würzburg. Sein Forschungsschwerpunkt liegt in der Molekulargenetik neuromuskulärer Erkrankungen. E-Mail: crm@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Beitrag online zu finden unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1242125>

CME-Fragen Maligne Hyperthermie – Diagnostik, Therapie und Narkoseführung

1 Welche Aussage zur Epidemiologie der malignen Hyperthermie (MH) trifft **nicht** zu?

- A Das Auftreten einer MH ist unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit, dem Alter und dem Geschlecht.
- B Die Gesamtinzidenz MH-Disponierter ist nicht endgültig geklärt.
- C Eine MH wird in der Regel beim erstmaligen Kontakt mit Triggersubstanzen ausgelöst.
- D Die genetische Prävalenz wird mit 1:3000 in der Bevölkerung geschätzt.
- E Für Deutschland wird eine Inzidenz von 1:60000 Anästhesien angegeben.

2 Welche Aussage zu den pathophysiologischen Veränderungen im Verlauf einer MH-Krise trifft **nicht** zu?

- A Triggersubstanzen induzieren eine verlängerte Öffnungszeit der Ryanodin-Rezeptoren bei MH-Disponierten.
- B Kalziumionen aktivieren den aeroben und anaeroben Zellstoffwechsel.
- C Klinisch imponiert eine Hyperkapnie und Hypoxie.
- D Die anhaltende Aktivierung kontraktiler Filamente führt zum klinischen Bild des Rigors.
- E Die pathophysiologischen Veränderungen während einer MH-Krise basieren auf der erhöhten Kalziumfreisetzung über den funktionell veränderten Dihydropyridin-Rezeptor.

3 Welche Aussage trifft zu?

- A Der genetische Nachweis einer MH-Veranlagung ist bei Betroffenen in 70–80% der Fälle möglich.
- B Das Gen des Ryanodin-Rezeptor-Subtyp 1 auf dem Chromosom 21 wurde als primärer Locus für eine MH-Disposition identifiziert.
- C Der Ryanodin-Rezeptor besteht aus 5 Proteineinheiten.
- D Eine Mutation im Gen der Alpha-1-Untereinheit des Dihydropyridin-Rezeptors ist mit der MH-Veranlagung assoziiert.
- E Bisher konnten 19 Mutationen als Ursache für eine MH-Veranlagung identifiziert werden.

4 Welche Aussage trifft **nicht** zu? Für folgende Substanz ist in vivo bzw. in vitro eine MH-Triggerpotenz beschrieben:

- A Desfluran
- B Koffein
- C Lachgas
- D Chlorokresol
- E Ryanodin

5 Das klinische Erscheinungsbild einer fulminanten MH-Krise umfasst **nicht**:

- A paCO_2 -Werte ≥ 60 mmHg
- B tachykarde supraventrikuläre oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen
- C Temperaturanstieg $> 38,8^\circ\text{C}$
- D verlängerte neuromuskuläre Blockade nach Succinylcholin-Gabe
- E Basendefizit > 8 mval/l

6 Welche Aussage zu den therapeutischen Maßnahmen bei einer MH-Krise trifft **nicht** zu?

- A Zur Vermeidung eines akuten Nierenversagens wird eine forcierte Diurese durchgeführt.
- B Die Applikation von Kalziumantagonisten ist zeitnah indiziert, um die sarkoplasmatische Kalziumkonzentration zu reduzieren.
- C Zur Therapie kardialer Arrhythmien sind Digitalispräparate kontraindiziert.
- D Die Zufuhr von MH-Triggersubstanzen muss unverzüglich beendet werden.
- E Der Patient wird mit 100% Sauerstoff bei maximalem Frischgasfluss beatmet.

7 Welche Aussage zur Dantrolentherapie trifft zu?

- A Die prophylaktische Bolus-Gabe von Dantrolen 2,5 mg/kg/KG ist bei Patienten mit einer MH-Veranlagung indiziert.
- B Dantrolen inhibiert die sarkoplasmatische Kalziumfreisetzung und fördert die Wiederaufnahme von Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum.
- C Dantrolen wirkt an der neuromuskulären Endplatte.
- D Bei versehentlicher extravasaler Injektion sind Gewebenekrosen möglich.
- E Eine Injektionsflasche enthält 10mg Dantrolen-Natrium sowie 1g Mannit als Trockensubstanz.

8 Welche Aussage trifft **nicht** zu? Eine Indikation zur präsymptomatischen MH-Diagnostik besteht bei ...

- A einem MH-verdächtigen Narkose-Zwischenfall.
- B nachgewiesener familiärer MH-Disposition.
- C ungeklärter Ursache für eine postoperative Rhabdomyolyse.
- D einer Dibucainzahl $< 30\%$.
- E persistierenden Kreatinkinase-Erhöhungen.

9 Welche Aussage zur MH-Diagnostik trifft **nicht** zu?

- A Das zuverlässigste Verfahren zum Nachweis einer MH-Disposition ist der In-vitro-Kontraktur-Test.
- B Patienten mit der Diagnose MHE für „MH-Disposition ungeklärt“ werden zu ihrer Sicherheit wie MH-disponierte Individuen behandelt.
- C Das Fehlen einer MH-assoziierten Mutation schließt eine MH-Veranlagung nicht sicher aus.
- D Seit 2001 stehen Richtlinien zur genetischen MH-Diagnostik zur Verfügung.
- E Die intramuskuläre Injektion von Koffein und Halothan stellt ein etabliertes Verfahren zum Nachweis einer MH-Veranlagung dar.

10 Welche Aussage zur Narkoseführung bei MH-veranlagten Patienten trifft zu?

- A Sichere Substanzen sind volatile Anästhetika.
- B Während eine Allgemeinanästhesie ohne Probleme durchführbar ist, müssen im Rahmen einer Regionalanästhesie zur Vermeidung einer vitalen Gefährdung Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.
- C Eine prophylaktische Dantrolengabe ist präoperativ indiziert.
- D Eine Muskelrelaxierung wird ausschließlich mit nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien durchgeführt.
- E Die invasive Blutdruckmessung ist fester Bestandteil des Standardmonitorings für elektive Eingriffe.

Antwortbogen ◉ S. 776