

Maligne Hyperthermie in der ambulanten Anästhesiepraxis

- Ein Fallbericht -

Malignant hyperthermia in ambulatory anaesthetic surgery - a case report

U. Mückshoff, R. Stögbauer und C. Hermann

Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Krankenhaus Bethanien, Moers
(Leiter: Dr. med. B. Steege)

Zusammenfassung: Wir berichten über den Verlauf einer malignen Hyperthermie (MH) bei einem 18-jährigen Patienten im Rahmen einer ambulant durchgeführten Allgemeinanästhesie in einer chirurgischen Praxis. Die auslösende Triggersubstanz war Sevofluran. Da der niedergelassene Anästhesist Dantrolen nicht in der nötigen Dosis bevorratet hatte, wurde der Patient mit der unzureichend behandelten MH in lebensbedrohlichem Zustand in die Klinik transportiert. Dank einer milden Verlaufsform der MH konnte der Zustand des Patienten nach entsprechender Dantrolengabe im Krankenhaus rasch stabilisiert werden. Folgeschäden traten nicht auf. Mit diesem Fallbericht wollen wir darauf hinweisen, daß die Bereitstellung von Dantrolen in ausreichender Menge für jede operative Einheit, in der Anästhesien mit MH-Triggersubstanzen durchgeführt werden – auch in der ambulanten Anästhesiepraxis – unbedingt erforderlich ist.

Einleitung

Die maligne Hyperthermie (MH) wurde 1960 von *Denborough* und *Lovell* erstmalig als ein durch Narkose ausgelöstes, eigenständiges Krankheitsbild beschrieben (2). 1975 konnte *Harrison* am Schweinmodell die Wirksamkeit des Hydantoinderivates Dantrolen in bezug auf Prophylaxe und Therapie der MH nachweisen (5). Erst 1979 wurde Dantrolen als intravenös applizierbares Medikament in die klinische Praxis eingeführt und stellt auch heute noch die einzige pharmakologische Therapiemöglichkeit der MH dar. Insbesondere die frühzeitige Diagnosestellung und sofortige aggressive Therapie mit Dantrolen in adäquater Dosis sind maßgeblich für das Überleben einer MH. Fallberichte mit letalem Ausgang einer MH zeigen, daß Ursachen dafür meist eine zu spät gestellte Diagnose oder die zu spät eingeleitete Therapie darstellen.

Kasuistik

Wir berichten über einen 18jährigen Patienten, der im Rahmen einer ambulanten Allgemeinanästhesie in

einer chirurgischen Praxis (Metallentfernung am Unterarm) eine MH entwickelte. Bei diesem Patienten wurde durch den niedergelassenen Kollegen eine unauffällige Anamnese insbesondere in bezug auf frühere Narkosen (Osteosynthese vor neun Monaten) erhoben. Auch die Familienanamnese ergab keine Hinweise auf Muskelerkrankungen oder Narkosezwischenfälle. Einzige Auffälligkeit war eine Allergie auf Aspirin.

Am Operationstag wurde die Narkose mit 200 mg Propofol, 100 µg Remifentanyl und 0,5 mg Atropin eingeleitet. Nach Einlage einer Larynxmaske wurde der Patient mit Sauerstoff/Lachgas im Verhältnis 1 : 1 und 1,8 Vol% Sevofluran endtidal beatmet. Nach 30-minütigem unauffälligem Narkoseverlauf fielen eine stetig zunehmende Tachykardie bis maximal 145/min sowie eine arterielle Hypotonie von 80/60 mmHg auf. Darauf wurde mit Volumengabe und Akrinor reagiert. Durch diese Maßnahmen konnte der arterielle Blutdruck angehoben werden, die Tachykardie persistierte jedoch. Einige Minuten später beobachtete der Anästhesist einen kontinuierlichen Anstieg des endexpiratorischen pCO₂ auf maximal 62 mmHg sowie einen Abfall der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung auf 89% trotz problemloser Beatmung. Gleichzeitig wurden eine erhöhte Körpertemperatur des Patienten bis maximal 39,9° C und eine starke Überwärmung des Atemkalkes bemerkt. Zu diesem Zeitpunkt – 50 Minuten nach Einleitung der Narkose – wurde die Verdachtsdiagnose MH gestellt. Die Sevofluranzufuhr wurde sofort gestoppt, die Narkose mit Propofol und Remifentanyl fortgeführt, Atemkalk und Beatmungsschläuche wurden ausgetauscht. Der Patient wurde orotracheal intubiert und mit einem Atemminutenvolumen von 12 Litern (FiO₂ = 1) beatmet. Der verantwortliche Anästhesist nahm Kontakt mit unserer Klinik – dem der chirurgischen Praxis nächstgelegenen Krankenhaus – auf und organisierte die Verlegung. Die Operation konnte bis zum Eintreffen des Rettungswagens beendet werden. Noch in der Praxis wurde mit der Infusion von 20 mg Dantrolen begonnen. 60 Minuten nach Auftreten der ersten Symptome, bzw. 40 Minuten nach Diagnosestellung der MH, traf der Patient sediert und kontrolliert beatmet auf unserer Intensivstation ein. Er war

hypoton mit einem Blutdruck von 45/29 mmHg, tachykard mit einer Herzfrequenz von 160/min, die Körpertemperatur betrug 38,5° C. Unter Fortführung der Hyperventilation mit einem Atemminutenvolumen von 15 Litern ($\text{FiO}_2 = 1$) begannen wir unter massiver Volumenzufuhr mit der Infusion von Dantrolen. Darunter beobachteten wir das rasche Abklingen der Symptome: die Herzfrequenz fiel innerhalb von 20 Minuten von 160/min auf 90/min, die Körpertemperatur sank auf 38,2° C, und der Blutdruck stabilisierte sich zunehmend. Nach einer Initialdosis von 2,5 mg/kg KG sistierten die Symptome völlig. Die erste Blutgasanalyse unter Dantrolenzufuhr zeigte eine milde respiratorische Alkalose. Laborchemisch fanden wir ein Serumkalium von 5,96 mval/l, eine Serumcreatininkinase (CK) von 133 U/l, einen Serummyoglobinwert von 104 ng/ml, alle weiteren Parameter lagen im Normbereich.

Nach Rücksprache über die MH-Hotline (Prof. Dr. med. *Schulte-Sasse*, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Heilbronn GmbH) erhöhten wir die Dantroleninitialdosis auf insgesamt 10 mg/kg KG und führten über 36 Stunden 6-stündlich 1 mg/kg KG Dantrolen zu. Unter dieser Dosierung beobachteten wir kein Wiederauftreten der MH-Symptomatik. Der bewußtseinsklare Patient konnte sechs Stunden nach Aufnahme bei stabilen kardiopulmonalen Verhältnissen extubiert werden. Unter der prophylaktischen Repetition von Dantrolen klagte er über Müdigkeit und leichte Übelkeit; weitere Nebenwirkungen beobachteten wir nicht. Nach 48 Stunden intensivmedizinischer Überwachung wurde der Patient auf die allgemeine Pflegestation verlegt und am folgenden Tag nach Hause entlassen.

Wir erhoben nochmals eine Anamnese bei unserem Patienten und dessen Familienangehörigen: Muskelerkrankungen seien keine bekannt; die Mutter habe als einzige bisher vor vielen Jahren eine Narkose erhalten, die unproblematisch verlaufen sei. Auf gezieltes Befragen berichtete der Patient über rezidivierende Myalgien, Muskelkrämpfe und grippale Beschwerden, insbesondere nach körperlicher Belastung. Diese Angaben werteten wir als sogenannte MH-Wachsymptome.

Wir nahmen Kontakt mit der Klinik auf, in der vor neun Monaten die Unterarmosteosynthese durchgeführt worden war. Aus dem Anästhesieprotokoll ging hervor, daß bereits bei dieser Narkose, die mit Succinylcholin eingeleitet wurde, eine Tachykardie bis 110/min und ein endexpiratorischer pCO_2 -Anstieg auf 77 mmHg aufgefallen waren. Damals wurde jedoch aufgrund der fehlenden Erwärmung des CO_2 -Absorbers und des ausgebliebenen Temperaturanstieges des Patienten die Verdachtsdiagnose MH verworfen.

Vor Entlassung wurden der Patient und auch seine Familienangehörigen von uns ausführlich über die Diagnose MH aufgeklärt. Wir empfahlen die Durchführung einer spezifischen MH-Diagnostik, deren Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt noch ausstehen. Dem Patienten wurde ein entsprechender Notfallpaß ausgestellt.

Diskussion

Der hier dargestellte Fall zeigt eine eher milde, durch Sevofluran ausgelöste Verlaufsform einer MH. Halogenierte Kohlenwasserstoffe zählen neben den depolarisierenden Muskelrelaxantien zu den klassischen MH-Triggerstoffen. Auch neue volatile Inhalationsanästhetika wie Sevofluran sind davon nicht ausgenommen (1, 3, 7, 9).

Obwohl Sevofluran aufgrund seines günstigen pharmakologischen Profils eine bedeutende Rolle in der ambulanten Anästhesiepraxis spielt, existieren nach unserer Kenntnis bis heute keine Berichte über das Auftreten einer MH in diesem Bereich.

Im Gegensatz zu den eindeutigen klinischen MH-Zeichen bei unserem Patienten (ausgeprägte Sinustachykardie, exzessive Erhöhung des endexpiratorischen CO_2 und Anstieg der Körpertemperatur) fanden wir einen nur minimalen Anstieg der CK auf 133 U/l. Eine Erhöhung des Serumlaktatwertes konnten wir nicht feststellen. Beides könnte Ausdruck einer milden MH-Verlaufsform sein, wie sie auch tierexperimentell unter Sevofluran beschrieben wurde (12).

Die Therapie einer MH muß nach Stellen der Verdachtsdiagnose unverzüglich eingeleitet werden. Frühzeitiges Erkennen und "immediate aggressive therapy" am Ort des Geschehens sind unerlässlich, um den Patienten mit fulminanter MH retten zu können (10). Die Therapiemaßnahmen beinhalten den sofortigen Abbruch der Zufuhr der Triggersubstanz und eine ca. 3 - 4fache Erhöhung des Atemminutenvolumens. Es sollte mit einer FiO_2 von 1 beatmet werden, normale arterielle pCO_2 - und pO_2 -Werte sind anzustreben. Ebenfalls zu den Sofortmaßnahmen zählt die sofortige Dantrolengabe am Ort des Auftretens. Nur durch Dantrolen kann die intrazelluläre Calciumkonzentration gesenkt und damit der Pathomechanismus der MH, nämlich die erhöhte myoplasmatische Calciumkonzentration und die dadurch bedingte Aktivierung des kontraktilen Apparates, durchbrochen werden.

Die sofortige Schnellinfusion von Dantrolen im Erfolg orientierter Dosis stellt die einzige kausale Therapie der MH dar.

Dies konnte im vorliegenden Fall eindrucksvoll beobachtet werden. Noch unter Dantroleninfusion stabilisierten sich die hämodynamischen Parameter, und die Körpertemperatur sank.

Unser Fallbericht beschreibt einen eher milden und verzögerten Verlauf einer MH. Im Gegensatz dazu existieren Fallberichte, bei denen sich die Patienten innerhalb kürzester Zeit in einem lebensbedrohlichen Zustand befanden (4, 5). Die Verlegung eines solchen Patienten oder eine aufwendige Beschaffung von Dantrolen kann einen tödlichen Ausgang für den Patienten bedeuten. Dantrolen muß deshalb in jedem Operationstrakt in ausreichender Menge bereitgestellt werden, so daß zu jeder Zeit, auch nachts und an Sonn- und Feiertagen, im Fall einer MH die effektive und lebensrettende Therapie unverzüglich eingeleitet werden kann (11).

Heutzutage werden zunehmend operative Eingriffe in den ambulanten Praxisbereich verlagert, so daß dort auch verstärkt Allgemeinanästhesien durchgeführt werden. Die Qualität - bezogen auf die nötigen Sicherheitsstandards - darf sich im ambulanten Bereich natürlich nicht vom Klinikstandard unterscheiden. Dies bedeutet, daß auch in der Praxis Dantrolen in ausreichender Menge bereitgestellt werden muß. Der Patient, der sich für einen ambulanten operativen Eingriff entscheidet, muß sich auch auf eine optimale Notfallversorgung verlassen können.

Dantrolen steht in jeweils 20 mg Flaschen Trocken-substanz zur Verfügung. Diese müssen mit jeweils 60 ml Wasser aufgelöst werden. Für einen 70 kg schweren Patienten, der eine Initialdosis von 10 mg/kg KG erhalten soll, bedeutet dies, daß 35 mal 60 ml aufgelöst und infundiert werden müssen. Dies ist ein sehr zeitaufwendiger Arbeitsvorgang, der nur mit Unterstützung von geschulten Pflegekräften und weiteren Ärzten bewältigt werden kann. Anlässlich des hier beschriebenen Falles werden wir mit den niedergelassenen Kollegen in unserem Bezirk eine Kooperationsstrategie vereinbaren. In Zusammenarbeit mit dem an der Klinik stationierten NEF wäre es möglich, die niedergelassenen Anästhesisten in der Praxis durch Kollegen aus der Klinik zu unterstützen.

Fazit

Dantrolen muß in jeder operativen Einheit, in der Anästhesien mit MH-Triggersubstanzen durchgeführt werden, in ausreichender Menge bereitgestellt werden. Dies gilt auch für die ambulante Praxis. Eine gemeinsame Notfallstrategie zwischen niedergelassenen Anästhesisten und Anästhesieabteilungen benachbarter Kliniken scheint sinnvoll.

Summary: We would like to report about an incident of MH while treating an 18 years old patient with an ambulant general anaesthesia in a surgery. The triggering substance was sevoflurane. As the treating doctor was low on stock of dantrolen, the patient was therefore admitted to hospital in a life-threatening state. Due to the mild course of the MH the patient recovered after being treated with dantrolene in our hospital. Consequential damage did not occur. This case shows the necessity to provide dantrolene to all anaesthetic departments in a sufficient quantity - including ambulant anaesthetic surgeries, too.

Key-words:

Malignant hyperthermia;
Anaesthetics;
Inhalation;
Dantrolene;
Ambulatory surgery.

Literatur

1. *Claußen D, Wuttig K, Freudenberg J, Claußen A*: Maligne Hyperthermie und Sevofluran - eine Kasuistik. *Anästhesiol. Intensivmed Notfallmed Schmerzth* (1997) 32: 641-644
2. *Denborough MA, Lovell RRH*: Anaesthetics death in a family; *Lancet* (1960) II: 45
3. *Ducart A, Adnet P, Renaud B, Riou B, Krivosic-Horber R*: Malignant hyperthermia during sevoflurane administration. *Anesth Analg* (1995) 80: 609-611
4. *Grimauld P, Bethoux JP, Meunier A, Girard-Longhini C*: Anaesthesia induced malignant hyperthermia. A case report. *Chirurgie* 111 (1985) 165-272
5. *Harrison GG*: Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. *Br J Anaesth* (1975) 47: 62-65
6. *Jensen AC, Bach V, Werner MU, Nielson HK, Jensen MH*: A fatal case of malignant hyperthermia following isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* (1987) 30: 293-294
7. *Ochiai R, Toyoda Y, Nishio I, Takeda J, Sekiguchi H, Fukushima K, Kohda E*: Possible association of malignant hyperthermia with sevoflurane anaesthesia. *Anesth. Analg* (1992) 74: 616-618
8. *Otsuka H, Komura Y, Mayumi T, Yamamura T, Kemmotsu O, Mukaida K*: Malignant hyperthermia during sevoflurane anaesthesia in a child with central core disease. *Anesthesiology* (1991) 75: 699-701
9. *Roewer N*: Maligne Hyperthermie heute. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth* (1991) 26: 431-449
10. *Ryan JF*: Malignant hyperthermia in Cote CJ, Ryan JF, Todres DD, Gousouzian NG, (eds): *A practice of anaesthesia for infants and children*, 2nd edn. Saunders Philadelphia. pp 471-428
11. *Schulte-Sasse U, Eberlein HJ*: Ein Beitrag zur Beseitigung von Meinungsverschiedenheiten auf dem Gebiet der Malignen Hyperthermie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth*. (1991) 26: 464-467
12. *Shulman M, Braverman B, Invankovic AD, Gronert G*: Sevoflurane triggers malignant hyperthermia in swine. *Anesthesiology* (1991) 54: 259-260.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Ute Mückshoff*
Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Krankenhaus Bethanien
Bethanienstraße 21
D-47441 Moers.