

Leitlinie zur Therapie der malignen Hyperthermie*

Einführung

Die Maligne Hyperthermie (MH) ist eine metabolische Myopathie, der ein genetisch determinierter Defekt der intrazellulären Ca^{2+} -Homöostase zugrunde liegt und die durch volatile Inhalationsanästhetika und depolarisierende Muskelrelaxantien ausgelöst wird (8). Als Ursache für die MH wird eine funktionelle Störung des Ca^{2+} -Freisetzungskanals des sarkoplasmatischen Retikulums - Ryanodin-Rezeptor - der Skelettmuskulatur angesehen (3). Dieses führt bei Aktivierung zu einer verstärkten Freisetzung von Ca^{2+} -Ionen ins Myoplasma. Daraus folgt eine verstärkte und verlängerte Interaktion kontraktiver Filamente und eine Aktivierung Ca^{2+} -abhängiger Stoffwechselleistungen der Skelettmuskelzelle (5).

In einer deutschen Untersuchung wurde eine Inzidenz für die MH von 1 : 60.000 errechnet, bei einer geschätzten Prävalenz der genetischen Veranlagung von 1 : 10.000 (2). Es gilt weiterhin als gesichert, daß die MH bei allen Menschenrassen vorkommt, es sind beide Geschlechter betroffen, wobei eine Prädominanz des männlichen Geschlechts und von Kindern bzw. Jugendlichen vermutet wird.

Klinische Symptomatik

Die klinische Erscheinungsform der MH ist variabel und reicht von der abortiven Form mit nur einem oder wenigen Symptomen oder einer geringen Ausprägung verschiedener Symptome, über moderate Verlaufsformen bis hin zur fulminanten MH-Krise (8). Hierbei werden Frühsymptome und Spätsymptome unterschieden.

Frühsymptome

- Das häufigste Frühsymptom der MH-Krise (> 80% d. F.) sind tachykarde Herzrhythmusstörungen, supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien sowie Extrasystolen bis hin zum Herzstillstand.
- Ein sensitives und spezifisches Frühzeichen der MH beim kontrolliert beatmeten Patienten ist aufgrund der exzessiven CO_2 -Produktion ein rascher Anstieg der endexpiratorisch gemessenen CO_2 -Konzentration bei unveränderten Beatmungsbedingungen. Spontanatmende bzw. nicht-relaxierte Patienten können in der Frühphase durch Hyperventilation auffallen. Der CO_2 -Absorber am Narkosegerät kann stark erwärmt sein.
- Ein weiteres Frühwarnzeichen kann ein Masseterspasmus ("Trismus") unmittelbar nach Gabe von

Succinylcholin sein. Nachdem die Haut in der Initialphase der MH stark gerötet sein kann, entwickelt sich im weiteren Verlauf eine Zyanose und häufig eine profuse Schweißbildung bei den Patienten.

- Bei 50 - 80% der Patienten tritt ein generalisierter Muskelrigor auf.
- Die vorgenannten Symptome müssen als erste Indikatoren einer sich entwickelnden MH-Krise und nach Ausschluß anderer Ursachen (z. B. tachykarde Herzrhythmusstörungen bei unzureichender Narkosetiefe) unmittelbar zur Einleitung einer Therapie führen. Ein Abwarten bis zum Auftreten weiterer MH-typischer Symptome wie der Hyperthermie, führt zu einer unvermeidbaren Verzögerung des Therapiebeginns.

Spätsymptome

- Die Hyperthermie entwickelt sich meist langsam und ist damit in der Regel ein Spätsymptom der Erkrankung. Der Verlauf des Temperaturanstieges ist differentialdiagnostisch und prognostisch von größerer Bedeutung als das gemessene Temperaturmaximum, so werden bei der fulminanten MH-Krise Temperaturanstiege von bis zu 1°C pro 5 Minuten registriert.
- Aufgrund des stark erhöhten Sauerstoffverbrauchs kommt es bei krisenhaftem Verlauf zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung bei Hypoxämie.
- Bei fulminanten Verläufen können die Spätsymptome bereits frühzeitig in Erscheinung treten. Als Zeichen der sekundären Organschädigung kann ein zerebraler Krampfanfall, weite Pupillen bei Hirnödemen, eine Myoglobulinurie und/oder ein Herz-Kreislaufstillstand auftreten.

Laborbefunde

- Die Labordiagnostik der MH muß zur Verifizierung der Diagnose frühzeitig erfolgen. In der Blutgasanalytik finden sich eine respiratorische und metabolische Azidose mit negativem Basenüberschuß, Laktatämie, Hyperkapnie und Hypoxämie. Eine fulminante MH-Krise liegt vor, wenn ein paCO_2 von $\geq 60 \text{ mmHg}$, ein Basendefizit von $> 5 \text{ mval/l}$ und/oder ein Temperaturanstieg von $> 1^\circ$

* Beschluß des Engeren Präsidiums der DGAI vom 06.07.2001

C/15 min gemessen werden. Schwieriger zu diagnostizieren sind abortive Verlaufsformen einer MH-Krise mit nur mäßigem Hypermetabolismus, larviertem Beginn und protrahiertem Verlauf, die jederzeit exazerbieren können.

- Der zelluläre Hypermetabolismus führt zu einem Mangel an energiereichen Phosphaten (ATP, etc.) mit der Folge von schwerwiegenden Permeabilitätsstörungen der Skelettmuskelzellmembranen. Als Folge der Permeabilitätssteigerung lassen sich im Blut Hyperkaliämie und Hyperkalziämie nachweisen. Im späteren Verlauf (> 4 Stunden) sind in der Regel exzessive Erhöhungen der Creatinphosphokinase (CK) und der Transaminasen meßbar. Bei schweren Schädigungen der Skelettmuskulatur findet sich Myoglobin im Blut und Urin.

Komplikationen

- Wird die initiale Phase überlebt, drohen sekundäre Organkomplikationen wie Herzrhythmusstörungen, akutes Nierenversagen, Lungenödem, neurologische Komplikationen wie ein Hirnödem sowie eine Verbrauchskoagulopathie.

Therapie

Die Therapie der MH muß nach Diagnosestellung unverzüglich eingeleitet und konsequent durchgeführt werden. Die Durchführung einer suffizienten Therapie ist personalintensiv, die Unterstützung durch weitere Anästhesisten und Pflegepersonal muß unmittelbar organisiert werden. Zum reibungslosen Ablauf der Maßnahmen wird die Erstellung eines Algorithmus, wie in Abbildung 1 dargestellt, empfohlen.

Primärmaßnahmen

- An erster Stelle der Therapie steht die sofortige Beendigung der Zufuhr von MH-Triggerstoffen (Sevofluran, Desfluran, Isofluran, Enfluran, Halothan, Succinylcholin). Der Narkosegasverdampfer muß zur Sicherheit und Vermeidung möglicher Leckagen vom Narkosegerät entfernt werden. Die kontrollierte Beatmung wird zur Aufrechterhaltung bzw. Normalisierung der Sauerstoffsättigung mit reinem Sauerstoff und einem Frischgasfluß von mindestens 10 l/min fortgeführt. Die endtidale CO_2 -Konzentration wird durch Hyperventilation (ca. 3 - 4faches des Atemminutenvolumens) auf Normalwerte eingestellt. Ein Auswechseln des Narkosegerätes ist in der Akutphase hingegen nicht notwendig und könnte sogar zu unnötigen Zeitverlusten führen (6). Die Anästhesie wird mit Opioiden und Sedativa vertieft, die Relaxierung erfolgt mit einem nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans. Parallel dazu müssen erste Blutproben (Blutgasanalyse, Elektrolyte, CK,

Transaminasen, Laktat und Myoglobin) zur Sicherung der Diagnose entnommen werden. Zentralvenös entnommene Blutgase spiegeln den Beginn und die Schwere des Syndroms besser wider als arterielle Blutgase.

- Entscheidend für die Prognose ist die schnellstmögliche Infusion von Dantrolen in einer Dosierung von zunächst 2,5 mg/kg (4). Die Bolusgabe von Dantrolen muß eventuell mehrmals und in fünfminütigen Abständen wiederholt werden, bis sich die hypermetabole Stoffwechsellage wieder normalisiert hat und keine MH-Symptome mehr nachweisbar sind (1). Sollten Bolusgaben von Dantrolen von > 20 mg/kg keinen Erfolg haben, ist die Diagnose MH fraglich. Anschließend wird die Dantrolentherapie in einer Dosierung von 10 mg/kg/24h fortgeführt, um nach initial erfolgreicher Primärtherapie ein erneutes Auftreten von MH-Symptomen zu verhindern.

Von wesentlicher Bedeutung ist die engmaschige Kontrolle des therapeutischen Erfolgs durch Messung relevanter Parameter (Hämodynamik, Muskeltonus, endtidales CO_2 sowie Blutgasanalysen, Kalium im Serum und Creatinkinase).

Eine Injektionsflasche enthält 20 mg Dantrolen-Natrium sowie 3 g Mannitol als Trockensubstanz, nach Lösung mit 60 ml Aqua dest. beträgt der pH-Wert 9,5 (ein Karton enthält 12 Fl. Dantrolen® à 20 mg sowie 12 Fl. Wasser für Injektionszwecke). Bei Anfertigung der Lösung ist darauf zu achten, daß die Lösung geschüttelt wird, bis diese klar ist. Die gebrauchsfertige Lösung ist vor Licht geschützt bei 15 - 25° C aufzubewahren und nicht länger als sechs Stunden verwendbar. Bei adäquater Therapie eines 70 kg schweren Patienten zunächst mit 2,5 mg/kg Dantrolen müßten insgesamt 175 mg Substanz entsprechend dem Inhalt von 9 Injektionsflaschen gelöst und verabreicht werden. Bei schwereren Patienten oder höherem Bedarf können diese Mengen leicht das Drei- bis Vierfache betragen. Hieraus erklärt sich u. a. der hohe Personalbedarf bei der Therapie der MH-Krise.

Dantrolen ist ein Hydantoin-Derivat, das die Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum inhibiert, ohne die Ca^{2+} -Wiederaufnahme zu beeinflussen. Darüber hinaus senkt Dantrolen die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration auch in Ruhe und wirkt somit gering muskelrelaxierend. Allerdings kann in einzelnen Fällen eine protrahierte, überwachungsbedürftige Atemschwäche während der klinischen Wirkdauer von 5 - 8 h auftreten. In therapeutischen Dosierungen weist Dantrolen darüber hinaus nur geringe Effekte auf den Herzmuskel und die glatte Muskulatur auf. Bei extravasaler Injektion des alkalischen Dantrolens drohen Nekrosen. Weiterhin wurden Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Diarrhö sowie allergische Reaktionen nach Dantrolengabe beschrieben. Bei Anwendung in der Gravidität, bei Neugeborenen und Kindern wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet.

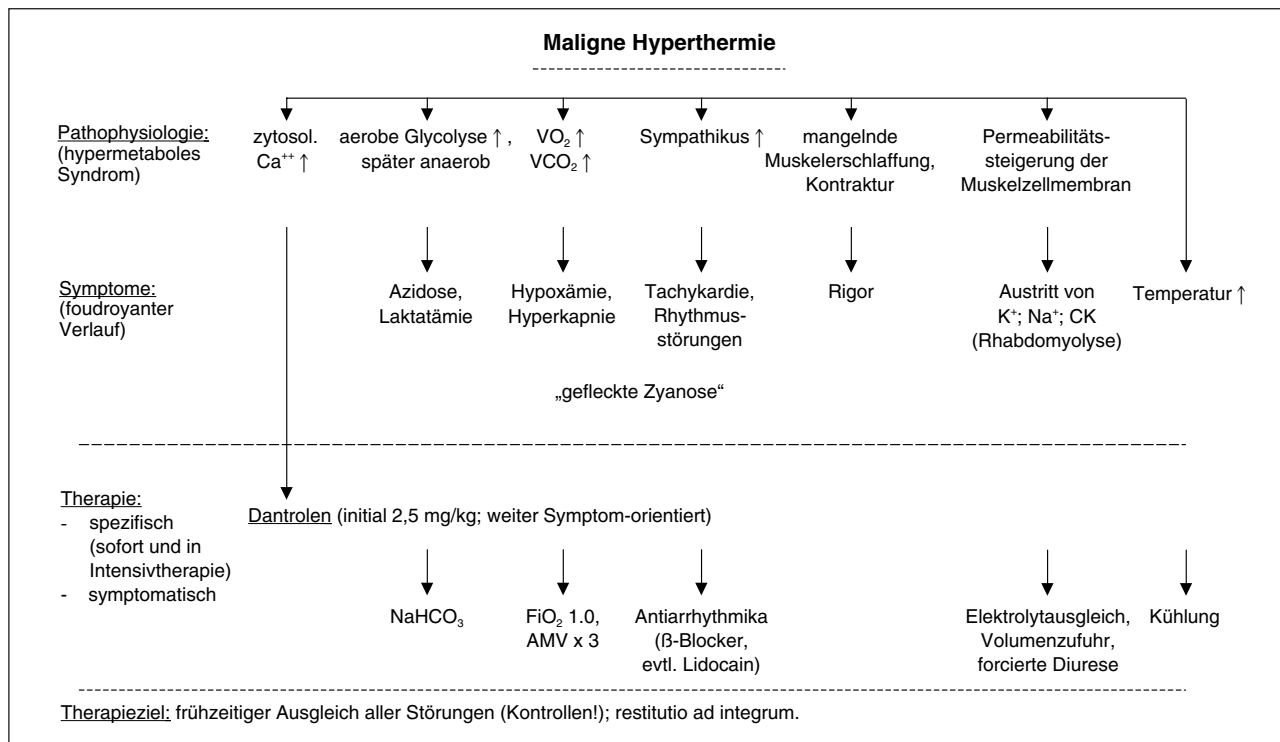


Abbildung 1: Algorithmus der Malignen Hyperthermie.

- Eine Bevorratung von mindestens 10 mg/kg Dantrolen für den Erwachsenen ist zur Notfalltherapie der MH notwendig. Das Dantrolen sollte zentral in der operativen Einheit, in Kliniken mit weiter auseinanderliegenden Operationseinheiten auch an mehreren prädestinierten Stellen, gelagert werden. Auch in anästhesiologischen Praxen, die Patienten ambulant in Allgemeinanästhesie versorgen, ist eine adäquate Vorratshaltung von Dantrolen unerlässlich (7).
- Eine metabolische Azidose wird mit Natriumhydrogenkarbonat in einer Dosierung von 1 - 2 mval/l nach Maßgabe des Säure-Basen-Status korrigiert. Der kontinuierliche Ausstrom von Laktat aus der Zelle kann zu wiederholtem Bedarf an Natriumhydrogenkarbonat führen, da Laktat nur langsam durch die Zellmembran austritt.
- Kardiale Arrhythmien bessern sich zumeist unter Gabe von Dantrolen, Steigerung der Ventilation und Korrektur der Azidose. Bei therapieresistenten Herzrhythmusstörungen auch nach Dantrolengabe ist eine symptomatische antiarrhythmische Therapie mit β -Blockern oder Lidocain indiziert. Kalziumantagonisten führen zu keiner Steigerung der Überlebensrate. Darüber hinaus können Kalziumantagonisten durch eine Interaktion mit Dantrolen eine Hyperkaliämie induzieren, die zu einem erneuten Auftreten der MH-Symptomatik und/oder zu schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen und einem "low-cardiac-output"-Syndrom führen kann. Digitalispräparate sind ebenfalls während einer MH-Krise nicht indiziert, da Glykoside den intrazellulären Ca^{2+} -Einstrom verstärken und somit die myoplasmatische Ca^{2+} -Konzentration steigern.
- Zur Therapie der durch die metabolische Azidose und Rhabdomyolyse induzierten Hyperkaliämie empfiehlt sich neben der forcierten Diurese mit Schleifendiuretika die Zufuhr einer Glukose-Insulin-Infusion.
- Sofern notwendig, wird nach Bedarf mit Katecholaminen, Volumen und/oder Calcium therapiert.
- Der Operateur muß frühzeitig von der Verdachtsdiagnose einer MH unterrichtet werden. Bei Entwicklung der MH noch vor Beginn der Operation sollte der Eingriff auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Nach Beginn der Operation oder bei dringlicher Indikation muß gemeinsam mit dem Operateur eine Entscheidung über einen Abbruch der Operation getroffen werden. Auf jeden Fall sollte eine zügige Beendigung des Eingriffs angestrebt werden.

Sekundärmaßnahmen

- Der Anstieg der Körpertemperatur ist selten ein Frühsymptom der MH-Krise, daher gehören Oberflächenkühlung, Infusion von kalten Lösungen und/oder Eiswasserspülungen in der Regel zu den Sekundärmaßnahmen. Ein dieser Situation angemessenes Monitoring umfaßt neben zusätzlichen peripheren Zugängen das Einlegen einer arteriellen Kanüle und eines zentral-

venösen Katheters. Zum Monitoring der Nierenfunktion muß ein Blasenkatheter gelegt werden. Zur Vermeidung eines akuten Nierenversagens, das aufgrund einer Schocksymptomatik und Rhabdomyolyse entstehen kann, ist eine forcierte Diurese mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr notwendig. Bei unzureichender Urinproduktion muß die Diurese durch Gabe von Schleifendiuretika auf 1 - 2 ml/kg/h gesteigert werden.

- Nach Stabilisierung des Patienten ist die Überwachung und Therapie auf einer anästhesiologischen Intensivstation mit adäquatem Monitoring sowie das Fortführen der Dantrolentherapie erforderlich. Die Laborparameter (insbesondere Blutgasanalysen, Elektrolyte, CK, Blutbild und Nierenfunktionswerte) müssen engmaschig kontrolliert werden. Neben der Gefahr der Hyperkaliämie muß auch mit einem Anstieg des Serumnatriums durch die Infusions- und Azidosetherapie (Natriumhydrogenkarbonat!) gerechnet werden. Die Messungen der CK, Transaminasen und Myoglobin (im Serum und Urin) geben Aufschluß über das Ausmaß der Muskelschädigung. Kontrollen des Blutbildes können bei krisenhaften Verläufen Hinweise auf eine Hämolyse geben. Bei schweren Verläufen sind aufgrund von Schock, Freisetzung von Gewebsthromboplastin und Hämolyse Fälle von disseminierter intravasaler Gerinnung und Verbrauchskoagulopathie beschrieben worden. Daher sollten die Patienten frühzeitig eine low-dose-Heparinisierung erhalten und die Gerinnungsparameter regelmäßig kontrolliert werden.
- Bei frühzeitigem Erkennen der Symptomatik und unverzüglicher Behandlung kann die MH zumeist erfolgreich therapiert werden. So konnte die Mortalität in den letzten Jahren auf weit unter 10% gesenkt werden (1). Von entscheidender Bedeutung für den Patienten und dessen Blutsverwandte ist die Aufklärung und Beratung über die Veranlagung zur MH, um weitere Narkosezwischenfälle beim Patienten und dessen Blutsverwandten zu vermeiden. Dem Patienten muß ein Attest über die MH-Veranlagung ausgestellt werden (Anästhesieausweis der DGAI für Notfälle). Der Patient sowie seine Blutsverwandten sollten zur weiteren Beratung und MH-Diagnostik an ein MH-Zentrum überwiesen werden (s. Appendix).

Es bestehen hierzu keine einheitlichen Expertenmeinungen oder kontrollierte, multizentrische Untersuchungen. Auch gibt es nur vereinzelt Fallberichte, die eine Streßauslösung der MH beim Patienten aufzeigen konnten. Zusätzliche Informationen zur Thematik sind direkt bei den im Appendix aufgeführten MH-Zentren sowie der MH-Hotline erhältlich. Darüber hinaus haben Experten der deutschen MH-Zentren eine Broschüre zum Thema MH erstellt, diese kann direkt bei den Verantwortlichen oder im Internet unter der Adresse der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie der Universität Leipzig (<http://www.klinikum.uni-leipzig.de/kliniken.html>) bezogen werden.

Literatur

1. Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN: Malignant Hyperthermia. In: Anesthesia. Miller RD (Hrsg.), 5. Aufl. Churchill Livingstone, New York, 2000: 1033-1052
2. Hartung E, Anetseder M, Olthoff D, Deutrich C, Lehmann-Horn F, Baur C, Mortier W, Tzanova I, Doetsch S, Quasthoff S, Hoffmann M, Schweffler B, Jantzen JP, Wappler F, Scholz J: Die regionale Verbreitung der Maligne Hyperthermie Veranlagung in Deutschland: Stand 1997. *Anaesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 1998; 33: 238-243
3. Jurkatt-Rott K, McCarthy TV, Lehmann-Horn F: Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle & Nerve* 2000; 23: 4-17
4. Kolb MA, Horn ML, Martz R: Dantrolene in human malignant hyperthermia: a multicenter study. *Anesthesiology* 1986; 56: 254-262
5. Pessah IN, Lynch C, Gronert GA: Complex pharmacology of malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1996; 84: 1275-1279
6. Reber A, Schumacher P, Urwyler A: Effects of three types of management on the elimination kinetics of volatile anaesthetics. *Anaesthesia* 1993; 48: 862-865
7. Schulte-Sasse U: Diagnose und Therapie der malignen Hyperthermie. "Rund-um-die-Uhr"-Informationsdienst bei MH-Notfällen. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2000; 41: 873-884.
8. Steinfath M, Wappler F: Maligne Hyperthermie. *Anaesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 2000; 35: 147-172
9. Wappler F, Scholz J, von Richthofen V, Fiege M, Matschke J, Winkler G, Schulte am Esch J: Inzidenz der malignen Hyperthermie bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. *Anaesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 1998; 33: 373-380.

Assoziation mit anderen Erkrankungen

In der Vergangenheit wurde in der Literatur vielfach über die Assoziation der MH mit anderen Erkrankungen wie Myopathien und neurologischen Erkrankungen sowie Malformationssyndromen berichtet (9).

Verbandsmitteilungen

Appendix: MH-Zentren

Abteilung für Pädiatrie
Universitäts-Krankenhaus Bochum
Alexandrinestraße 5, D-44791 Bochum

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Maligne Hyperthermie Sprechstunde
Universität-Krankenhaus Eppendorf
Martinistraße 52, D-20246 Hamburg
Tel.: 040 / 42803-4604

Abteilung für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
Krankenhaus Hannover Nordstadt
Haltenhoffstraße 41, D-30167 Hannover
Tel.: 0511 / 970-0

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie
Universität Leipzig
Liebigstraße 20a, D-04103 Leipzig
Tel.: 0341 / 9717700

Klinik für Anästhesiologie
Johannes Gutenberg Universität
Langenbeckstraße 1, D-55131 Mainz
Tel.: 06131 / 177116

Insitut für Angewandte Physiologie, Universität Ulm
Albert-Einstein-Allee 11, D-89069 Ulm

Klinik für Anästhesiologie der Universität Würzburg
MH-Ambulanz
Josef-Schneider-Straße 2, D-97080 Würzburg
Tel.: 0931 / 2015121

Hotline MH-Notfälle
Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin
Klinikum Heilbronn, Postfach, D-74064 Heilbronn
Tel.: 07131 / 482050.

Arbeitsgruppe Maligner Hyperthermie der DGAI:

F. Wappler und J. Schulte am Esch,
Hamburg-Eppendorf
D. Olthoff, Leipzig
M. Anetseder und N. Roewer, Würzburg
U. Schulte-Sasse, Heilbronn.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. *Frank Wappler*
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
D-20246 Hamburg.

Anästhesie-Ausweis der DGAI

Zur Mitgabe an Patienten mit Anästhesieproblemen wie, z.B. Disposition zur malignen Hyperthermie.

Der Anästhesie-Ausweis der DGAI ist zum Preis von € 0,41 zzgl. MwSt. für DGAI-Mitglieder (€ 0,52 zzgl. MwSt. für Nicht-Mitglieder) mit nachstehendem Bestellschein ab sofort erhältlich über

Aktiv Druck & Verlag GmbH, An der Lohwiese 36, D-97500 Ebelsbach. Fax: 09522 / 94 35 67.





**Europäische Vereinigung der
Fachärzte (UEMS)**
**Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie
und Intensivmedizin (DGAI)**

Anästhesie-Ausweis

**Union Européenne des Médecins
Spécialistes (UEMS)**
**German Society of Anaesthesiology
and Intensive Care Medicine (DGAI)**

Anaesthesia Problem Card

DGAI Geschäftsstelle:
Roritzerstraße 27
D-90419 Nürnberg

Tel.: + 49 (0)9 11 93 37 80
Fax: + 49 (0)9 11 393 81 95
e-mail: dgai@dgai-ev.de

Bestellschein

Hiermit bestelle ich _____ Stück des Anästhesie-Ausweises der DGAI.

DGAI-Mitglied ☐ ja ☐ nein

Name: _____

Anschrift: _____

Datum, Unterschrift

Preisliste - Konditionen

Stückpreis: € 0,41 zzgl. MwSt. (€ 0,52 für Nicht-Mitglieder)
Mindestauftragswert: 40 Exemplare
Ab einer Abnahme von 100 Stück wird ein Preisnachlaß von 10% gewährt.
Die Preise verstehen sich zzgl. Versandkosten.