

Maligne Hyperthermie und andere neuromuskuläre Erkrankungen (CME 12/02)

Malignant hyperthermia and other neuromuscular diseases

E. Breucking¹ und W. Mortier²

¹ Zentrum für Anästhesie, anästhesiologische Intensivmedizin und Schmerztherapie, Klinikum Barmen, Wuppertal (Chefarzt: Prof. Dr. L. Brandt)

² Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Ruhr-Universität Bochum im St. Josef-Hospital, Muskelzentrum Ruhrgebiet (Leiter: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. W. Mortier)

Die Zertifizierung der freiwilligen Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen.

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 60% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Insgesamt können Sie mit diesem Verfahren jährlich 10 Fortbildungspunkte erzielen. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluß in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei. Vor der erstmaligen Teilnahme ist eine Registrierung erforderlich, bei der das Zugangskennwort vergeben wird. Auf Wunsch kann den Nutzern des Online-Verfahrens der jeweils aktuelle Stand des Fortbildungskontos automatisch mitgeteilt werden.

Zusammenfassung: Die seltenen neuromuskulären Erkrankungen (NME) konfrontieren den Anästhesisten mit spezifischen Risiken wegen eingeschränkter respiratorischer und kardialer Leistungsfähigkeit sowie Unverträglichkeiten verschiedener Anästhetika. Diese können zu unerwarteten schwersten Narkosezwischenfällen wie der malignen Hyperthermie (MH) und MH-ähnlicher Reaktionen mit Rhabdomyolyse und Asystolie führen.

Die MH ist eine genetisch determinierte, metabolische Myopathie, die durch volatile Anästhetika und Succinylcholin getriggert wird und über eine exzessive intrazelluläre Kalziumakkumulation zu einem hypermetabolischen Syndrom mit Tachykardie, Hyperkapnie, Azidose, Rigor der Skelettmuskulatur, Hypoxämie und Fieber führt, das unbehandelt in über 60% der Fälle letal ausgeht. Eine frühzeitige und konsequente Therapie unter Verwendung von Dantrolen kann die Letalität auf nahezu Null senken. Die klinische Diagnose ist bei einer abortiven Verlaufsform schwierig im Vergleich zu einer fulminanten Krise. Als diagnostische Maßnahmen müssen bei der Anwendung von Triggersubstanzen an den Narkosearbeitsplätzen die Bestimmung der endexpiratorischen CO₂-Konzentration, der Blutgase, der CK, Elektrolyte und des Laktats im Serum sowie die Pulsoximetrie und Temperaturmessung möglich sein. Dantrolen muß in ausreichender Menge vorrätig gehalten werden.

Bei den NME können schwerste MH-ähnliche Narkosezwischenfälle durch die gleichen Trigger ausgelöst werden, oft noch ehe die Diagnose bekannt ist. Myotone Reaktionen durch Succinylcholin bei den Myotonien sind ebenso wie die Lähmungen bei den

dyskaliämischen Paresen spezifische Risiken einzelner Krankheitsgruppen.

"Triggerfreie" Narkosen sind für alle NME geeignet. Die myokardiale und respiratorische Insuffizienz bei den progressiven NME erfordern eine genaue präoperative Diagnostik, ein invasives intraoperatives Monitoring, eine postoperative intensivmedizinische Behandlung und müssen bei der Indikationsstellung zur Operation kritisch berücksichtigt werden.

Summary: The great variety of rare neuromuscular diseases (NMD) is associated with specific anaesthesia-related risks that involve decreased cardiac and respiratory function, adverse reactions to different anaesthetics and, as a consequence, unexpected severe anaesthetic incidents like malignant hyperthermia (MH) and MH-like reactions including rhabdomyolysis and asystole.

MH is a hereditary metabolic myopathy triggered by volatile anaesthetics and succinylcholine. In the MH crisis an excessive increase of free intracellular calcium ions induces a hypermetabolic syndrome with tachycardia, hypercapnia, acidosis, skeletal muscle rigidity, hypoxaemia and fever. The mortality rate of more than 60% in untreated cases can be reduced to nearly zero by an early and consequent therapy including the administration of dantrolene. Clinical diagnosis is more difficult in abortive MH than in the fulminant crisis. Whenever trigger substances are used in anaesthesia, it must be ensured that diagnostic measures such as blood gas analyses, determination of end-tidal CO₂ concentration, creatine kinase, electrolytes, core temperature and pulse oximetry can be performed at

any time. Moreover, a sufficient amount of dantrolene must be available.

The trigger agents of MH can also induce severe MH-like incidents in other neuromuscular diseases, often even prior to clinical signs and diagnosis. Specific risks associated with the different patient groups include myotonic reactions caused by succinylcholine in patients with myotonia and paralyses in patients suffering from dyskalaemic paralysis.

The use of "non-triggering" agents for induction of anaesthesia is appropriate for all neuromuscular diseases. Myocardial and respiratory insufficiency in progressive NMD require careful preoperative diagnostic

investigation, invasive intraoperative monitoring, and postoperative intensive care; they also need to be given critical consideration in any determination of the clinical indication for an anaesthetic and operative procedure.

Schlüsselwörter: Maligne Hyperthermie – Neuromuskuläre Erkrankungen – Rhabdomyolyse – Dantrolen – Muskeldystrophien – Ryanodinrezeptor

Key words: Malignant Hyperthermia – Neuromuscular Diseases – Rhabdomyolysis – Dantrolene – Muscular Dystrophies – Ryanodine Receptor.

Schwerste Narkosekomplikationen lenkten in den vergangenen 20 Jahren das Interesse der Anästhesisten auf die Gruppe der eher seltenen, aber sehr vielfältigen neuromuskulären Erkrankungen, zu denen auch die maligne Hyperthermie (MH) gehört.

Maligne Hyperthermie

Die MH ist eine pharmakogenetische metabolische Myopathie, welche bei den Betroffenen im täglichen Leben keine Krankheitssymptome verursacht (d.h. subklinisch) und daher unerkannt bleibt. Durch den Kontakt mit bestimmten Anästhetika manifestiert sich die Stoffwechselstörung in einem schweren, unbehandelt sehr häufig letalen Narkosezwischenfall.

Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden narkosebedingte Todesfälle beobachtet und publiziert. Die Erstbeschreibung des Krankheitsbildes "maligne Hyperthermie" 1960 durch *Denborough* und *Lovell* nennt bereits die beiden wesentlichen Ursachen, nämlich die Auslösung durch eine Narkose und die vererbte Disposition. Die Beobachtung der MH bei Schweinen nach Succinylcholin erbrachte ein Tiermodell für die klinische und die genetische Forschung. 1970 beschrieb *Kalow* einen diagnostischen Test an exzidierten Muskelbündeln mit Koffein, 1971 *Ellis* den Halothan-Test. Die Therapie war damals nur symptomatisch möglich. Sie wurde 1975 durch das kausal ansetzende Dantrolen entscheidend verbessert.

Weitere Meilensteine waren 1983 die Gründung der europäischen MH-Gruppe (EMHG) und 1989 der nordamerikanischen MH-Gruppe (NAMHG) sowie die Identifikation des ersten MH-Gens 1991.

Trotzdem bleibt die MH für die klinische Anästhesie und für die Patienten ein fortbestehendes Problem.

Symptomatik und klinische Erscheinungsbilder der MH

Die Einzelsymptome der MH sind vieldeutig. Innerhalb von Minuten bis Stunden nach Beginn einer Inhalationsnarkose tritt eine unerklärliche Tachy-

kardie mit Werten bis 200/min auf, die im weiteren Verlauf in eine Tachyarrhythmie übergehen kann. Es besteht eine Zyanose. In manchen Fällen beobachtet man sofort nach der Gabe von Succinylcholin einen Masseterspasmus, der die Intubation erschwert und manchmal Succinylcholin-Nachinjektionen veranlaßt. Im weiteren Verlauf kann sich eine generalisierte Muskelrigidität einstellen. Bei beatmeten Patienten steigt die endexpiratorische CO₂-Konzentration kontinuierlich an. Tachypnoe und Hyperpnoe sind zu beobachten, wenn der Patient nicht oder nicht mehr relaxiert ist. Eine Erhöhung der Körpertemperatur kann sich rasch entwickeln und auf über 42°C ansteigen. Die Hyperthermie ist aber oft ein Spätsymptom, obwohl sie der Erkrankung den Namen gab. Es fällt eine starke Erwärmung und schnelle Verfärbung des Atemkalks im Narkosekreisteil auf. Stärkste Muskelschmerzen beim Wiedererwachen können ebenfalls wegweisend sein.

Fulminante Krise

Tritt das Vollbild der MH mit allen genannten Symptomen innerhalb von Minuten bis zu wenigen Stunden nach Narkosebeginn auf, so sprechen wir von einer fulminanten Krise. Die Einführung von Dantrolen in die klinische Therapie reduzierte die Letalität der MH von 70% auf nahezu 0%.

Abortive Formen

Treten nur einzelne Symptome innerhalb eines längeren Zeitrahmens bis zu 24 Stunden nach Narkosebeginn auf, so handelt es sich um abortive Verlaufsformen der MH. Sie sind viel schwieriger zu erkennen. Viele dieser Episoden bleiben unentdeckt. Die Patienten können aber bei einer späteren Narkose eine fulminante Krise erleiden. Deshalb ist es wichtig, auch diese Fälle zu erfassen. Es ist nicht sicher geklärt, welche Faktoren die Ausprägung des klinischen Krankheitsbildes bestimmen.

Masseterspasmus

Der Rigor der Kaumuskulatur, auch Trismus genannt, wird typischerweise durch Succinylcholin unter Inhalationsanästhesie ausgelöst. Der Masseterspasmus kann in der Hälfte der Fälle ein Frühsymptom der MH sein und ist daher nur ein unsicheres Symptom.

Fort- und Weiterbildung

Differentialdiagnostisch kommen als weitere Ursachen eine verstärkte Reaktion auf die depolarisierende Wirkung des Succinylcholins bei Gesunden sowie sehr viel seltener Muskelerkrankungen, z.B. Myotonien, in Frage.

Wenn nach genauer klinischer und laborchemischer Untersuchung keine weiteren MH-verdächtigen Symptome auftreten, kann bei isoliertem Masseterspasmus die Narkose triggerfrei fortgeführt werden (1).

"Clinical Grading Scale"

Zur wissenschaftlichen Aufarbeitung, nicht zur klinischen MH-Diagnostik, wurde 1994 eine Schweregradeinteilung der klinischen Symptome eingeführt, die in den MH-Zentren mit den Testergebnissen der Labordiagnostik korreliert wird (20, 21, 43).

Epidemiologie der MH

Die MH ist eine hereditäre Erkrankung des Menschen und verschiedener Tierarten, wie Schweine, Hunde, Katzen und Pferde. Die klinische Symptomatik weist beim Menschen eine größere Variabilität als bei den Schweinen auf. Auch der Erbgang ist unterschiedlich, autosomal-rezessiv beim Schwein und autosomal-dominant beim Menschen. Die MH kommt in allen Bevölkerungsgruppen aller Kontinente gleichermaßen vor. Man rechnet mit einer Häufigkeit von 1 : 10.000 bis 1 : 20.000 Narkosen. Wegen der abortiven Verlaufsformen ist aber die Dunkelziffer sehr hoch. Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene sollen bevorzugt betroffen sein. Der modulierende Einfluß von Streß auf die Entwicklung einer MH ist ein bis heute ungelöstes Problem (33).

Pathophysiologie der MH

Die maligne Hyperthermie ist eine metabolische Myopathie, der eine hereditäre Disposition zugrunde liegt. Sie ist eine pharmakogenetische Erkrankung. Das bedeutet, daß nur durch die Zufuhr bestimmter Pharmaka der pathologische Stoffwechselprozeß in Gang gesetzt wird. "Trigger" der MH sind alle volatilen Anästhetika, wie Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran, Desfluran und Äther sowie das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin. Unter der Wirkung dieser Triggersubstanzen kommt es zu einer Störung der intrazellulären Kalziumhomöostase mit Hypermetabolismus und Zelltod.

Elektromechanische Kopplung

Bei der Reizübertragung an der motorischen Endplatte führt die Depolarisation der Muskelzellmembran durch Öffnung spannungsabhängiger Kalziumkanäle (Dihydropyridinrezeptor) im transversalen Tubulus zum Kalziumeinstrom und zur Erregung des Ryanodinrezeptors im sarkoplasmatischen Retikulum (SR). Der Ryanodinrezeptor (RYR1) ist ein großes Protein, das einen Kalziumkanal bildet. Die span-

nungsabhängige Aktivierung des RYR1 durch den Dihydropyridinrezeptor (DHPR) bewirkt einen Kalziumausstrom aus dem SR in das Myoplasma (34). Die Öffnung des RYR1 wird durch physiologische Liganden moduliert, z.B. Ca^{2+} , Mg^{2+} , Calmodulin und durch einige Pharmaka wie Koffein, Lokalanästhetika und Inhalationsanästhetika modifiziert (14). Auch das FK506-bindende Protein (FKBP-12), das in enger Verbindung zum RYR1 liegt, moduliert den Kalziumausstrom durch Beeinflussung der Anzahl geöffneter Kalziumkanäle und deren Öffnungszeit. Die erhöhte Konzentration freier Kalziumionen im Myoplasma induziert die Aktivierung des Aktins und Myosins der Muskelfibrillen und führt unter Energieverbrauch zur Muskelkontraktion. Die Muskelrelaxation wird durch Schließen des RYR1-Kalziumkanals und die ATP-abhängige Wiederaufnahme von Ca^{2+} in das SR innerhalb von 30 ms nach dem Beginn der Muskelkontraktion bewirkt.

Erhöhte intrazelluläre Kalziumionenkonzentration bei MH

In den Muskelzellen der Patienten mit Disposition zu MH kommt es unter der Einwirkung der Triggersubstanzen zu einer abnormen Öffnung der RYR1-Kalziumkanäle mit massivem Ausstrom freier Kalziumionen aus dem SR in das Myoplasma und zur Akkumulation der Kalziumionen bei fortbestehender Aktivierung des Aktin-Myosin-Komplexes. Die unkontrollierte Kalziumfreisetzung steigert den Glukoseabbau und die mitochondriale Energiegewinnung unter erhöhtem Sauerstoffverbrauch und erhöhter Produktion von Kohlendioxid und Wärme. Der Hypermetabolismus erschöpft rasch das Sauerstoffangebot, führt zur anaeroben Glykolyse mit Laktatanstieg und Substratverbrauch und mündet mit Azidose und Energieverarmung im Zelltod.

Veränderungen im RYR1 und offenbar auch anderer Kanäle, z.B. des DHPR, verursachen die MH-Reaktion durch die erhöhte myoplasmatische Ca^{2+} -Konzentration (35), die ihrerseits einen weiteren massiven Ausstrom von Kalziumionen vom SR in das Myoplasma bewirkt.

Offenbar modulieren "Second Messenger"-Systeme wie 1,4,5-Inositoltriphosphat (IP3) diese Reaktion (36). Die Bedeutung der Mitochondrien im Ablauf der MH-Reaktion ist ungeklärt (22).

Ansatzpunkt der MH-Trigger

Medikamente, die zur Erregung der Skelettmuskelzellen und Induktion der elektromechanischen Kopplung führen, können bei disponierten Patienten die Störung der myoplasmatischen Kalziumhomöostase auslösen. So wird verständlich, daß Succinylcholin als depolarisierendes Muskelrelaxans ein starker MH-Trigger ist.

Die Inhalationsanästhetika begünstigen die Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Halothan erleichtert und verstärkt die kalziuminduzierte Kalziumfreisetzung (46) und aktiviert und verlängert die Öffnung des RYR1-Kalziumkanals bei der Mutation Arg163Cyst (18).

Klinische Diagnose der MH

Die pathophysiologischen Grundlagen der MH erklären die diagnostischen Kriterien. Sie sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Das zentrale Problem ist der exzessive Hypermetabolismus.

Die Tachykardie ist ein Frühsymptom, das häufig ganz abrupt einsetzt. Wenn andere Ursachen einer Sympathikusaktivierung ausgeschlossen werden können, liegt der Verdacht auf MH nahe und es muß gezielt nach weiteren Symptomen der MH gesucht werden.

Der Anstieg der endexpiratorischen CO₂-Konzentration ist ebenfalls ein Frühsymptom. Die Kapnometrie an den Anästhesiearbeitsplätzen hat einen großen Beitrag zur frühzeitigen Erkennung der MH geleistet. Differentialdiagnostisch müssen jedoch Hypoventilation, technisch oder pulmonal bedingte Beatmungsprobleme sowie andere Zustände erhöhter CO₂-Produktion (z.B. Fieber, zu flache Narkose) ausgeschlossen werden.

Die abnorme Erwärmung des CO₂-Absorbers durch den erhöhten Kohlendioxidanfall ist auch frühzeitig vorhanden, aber nicht so augenfällig wie die in der Kapnometrie visualisierte CO₂-Erhöhung.

Eine Hypoxämie oder eine gefleckte Zyanose können je nach Abdeckung des Patienten der Beobachtung und frühzeitigen Erfassung entgehen. Die Pulsoximetrie ist daher unverzichtbarer Teil der Patientenüberwachung.

Wenn ein generalisierter Rigor der Skelettmuskulatur auftritt, liegt der MH-Verdacht nahe. Er ist aber ein spätes und eher seltenes Symptom. Deutlich häufiger beobachtet man einen Masseterspasmus. Dieser wird unmittelbar nach der Applikation von Succinylcholin bemerkt, zumeist in Inhalationsanästhesie, und ist in der Hälfte der beobachteten Fälle Frühsymptom der MH. Ansonsten ist er als pharmakologische Reaktion zu werten (1).

Die schwere metabolische und respiratorische Azidose ist ein essentielles Symptom der MH und bestätigt den klinischen Verdacht. Die schnelle Verfügbarkeit einer Blutgasanalyse muß deshalb für jede Anästhesieabteilung gefordert werden.

Der rapide Anstieg der Körpertemperatur kann ein Spätsymptom sein. Die Temperaturmessung muß aber sowohl zur Diagnostik als auch zur Therapiesteuerung an jedem Narkosearbeitsplatz möglich sein.

Myoglobinämie und Myoglobinurie sind Symptome, nach denen gezielt gefahndet werden muß. Die Rotfärbung des Serums kann ein erster Hinweis sein. Die Dunkelverfärbung des Urins ist bei der Harnableitung sofort sichtbar. Myoglobinämie und Myoglobinurie sind Zeichen des Muskelzelluntergangs und damit Spätsymptome.

Auch der exzessive Anstieg der Creatinkinase (CK) ist Folge der Rhabdomyolyse und erreicht seinen höchsten Wert nach etwa 24 bis 48 Stunden (12).

Tabelle 1: Klinische Diagnose der malignen Hyperthermie.

- Ungeklärte Tachykardie
- Anstieg der endexpiratorischen CO₂-Konzentration
- Abnorme Erwärmung des CO₂-Absorbers
- Hypoxämie, gefleckte Zyanose
- Rigor der Skelettmuskulatur, besonders der Kiefermuskulatur
- Schwere metabolische und respiratorische Azidose
- Rapider Anstieg der Körpertemperatur
- Myoglobinämie, Myoglobinurie
- Exzessiver Anstieg der Creatinkinase (CK) im Serum.

Tabelle 2: Therapie der malignen Hyperthermie.

- Zufuhr der Triggersubstanzen beenden
- Atemminutenvolumen auf das Dreifache erhöhen, mit 100% Sauerstoff und deutlich erhöhtem Frischgasflow von 15 l/min beatmen
- Dantrolen-Schnellinfusion von 2,5 mg/kg KG, bei Bedarf wiederholt!
- Pufferung mit Natriumbikarbonat entsprechend der Blutgasanalyse
- Kühlung
- Blasenverweilkatheter
- Diuretika
- Invasives Monitoring
- Dantrolen-Dauerinfusion mit 10 mg/kg/24h.

Therapie der MH

Die therapeutischen Maßnahmen sind in Tabelle 2 gelistet.

Wenn zwei oder drei Symptome zu einem begründeten MH-Verdacht führen, muß eine Blutabnahme für die Blutgasanalyse sowie zur Bestimmung der Elektrolyte, des Laktats und der CK erfolgen. Mit der Therapie muß unverzüglich begonnen werden. Ein verspäteter Therapiebeginn, z.B. um größere diagnostische Sicherheit zu erreichen, könnte für den Patienten schwerwiegende Folgen haben (37). Die "Leitlinie zur Therapie der malignen Hyperthermie" nach dem Beschluß des Engeren Präsidiums der DGAI vom 06.07.2001 wurde kürzlich publiziert (45).

Die Zufuhr der Triggersubstanzen muß sofort beendet werden. Diese Maßnahme setzt kausal an, reicht jedoch nicht aus, den bereits induzierten hypermetabolischen Prozeß zu stoppen.

Die Erhöhung des Atemminutenvolumens auf das Dreifache soll den hohen CO₂-Anfall kompensieren und in Kombination mit der reinen Sauerstoffbeatmung den hohen O₂-Bedarf decken. Der hohe Frischgasfluß von 15 l/min dient sowohl der Auswaschung des Inhalationsanästhetikums als auch der

Fort- und Weiterbildung

raschen Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration.

Ein Austausch des Narkosegerätes ist nicht notwendig (45).

Die Dantrolengabe ist die kausale Therapie zur Unterbrechung des Hypermetabolismus.

Dantrolen

Dantrolen, ein Hydantoinderivat, ist ein intrazellulärer Kalziumblocker. Es wurde ursprünglich zur Therapie der Muskelspastik bei Paresen nach Apoplexie, anderen zerebralen und spinalen Erkrankungen und beim Querschnittssyndrom in die Klinik eingeführt. Dantrolen bewirkt eine herabgesetzte Aktivierbarkeit des Ryanodinrezeptors, vermindert den Ca^{2+} -Ausstrom aus dem SR, reduziert so die myoplasmatische Konzentration freier Kalziumionen und blockiert die Kopplung von Erregung und Kontraktion (29). Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht endgültig geklärt. Die initiale Dosierung beträgt 2,5 mg/kg KG als Schnellinfusion. Die anschließende kontinuierliche Gabe von 10 mg/kg/24h erfolgt unter Überwachung und Registrierung aller Symptome. Ein Wiederaufklappen der klinischen Symptomatik nach Unterbrechung der Dantroleninfusion ist möglich. Erneute Bolusgaben von 2,5 mg/kg KG können erforderlich werden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 10 bis 12 Stunden (19).

Die Dantrolenapplikation bietet einige technische Schwierigkeiten. Dantrolen ist sehr schwer löslich. Es wird in Ampullen mit 20 mg Trockensubstanz und einem separaten Lösungsmittel geliefert. Zur Herstellung der 10 Ampullen infusionsfertiger Lösung zur Behandlung eines 80 kg schweren Erwachsenen benötigt man die Mithilfe von mindestens zwei Assistenten und einige Minuten Zeit. Außerdem ist Dantrolen stark venenschädigend. Die Fortführung der Infusion nach der Initialgabe sollte deshalb über einen zentralen Venenkatheter erfolgen. Da die Letalität der MH entscheidend vom Zeitpunkt der Dantrolengabe bestimmt wird, muß für jeden Narkosearbeitsplatz Dantrolen in ausreichender Menge zur Initialtherapie eines Erwachsenen verfügbar sein (37, 38, 39). Wir empfehlen, eine Tagestherapiedosis für einen 100 kg wiegenden Menschen, d.h. fünf Packungen mit je 12 Ampullen zu 20 mg zu bevorzugen.

Als Nebenwirkung der Dantrolentherapie kann eine prolongierte Muskelschwäche auftreten, die im Rahmen der Therapie der akuten MH-Krise zu vernachlässigen ist.

Die Kombination von Dantrolen mit Kalziumantagonisten, z.B. Verapamil zur Therapie kardialer Arrhythmien, ist kontraindiziert, da eine klinisch relevante Myokarddepression resultieren und eine Hyperkaliämie induziert werden kann (37, 38, 39).

Die Pufferung der metabolischen Azidose mit Natriumbikarbonat entsprechend der Blutgasanalyse ist eine symptomatische Basismaßnahme. Eine blinde Pufferung sollte nicht erfolgen.

Äußere und innere Kühlung wird als supportive symptomatische Therapie eingesetzt. Hierzu eignen sich Kühlmatten, Kühlpackungen, Kaltluftgebläse, kalte Infusionen und Eiswasserspülungen über Magensonde und Darmrohr. Die Kühlung muß beim Erreichen einer Körperkerntemperatur von 38°C beendet werden.

Ein Blasenverweilkatheter ist zur Uringewinnung und Flüssigkeitsbilanzierung unerlässlich.

Zur Prophylaxe oder Therapie des Crush-Syndroms der Niere bei schwerer Rhabdomyolyse ist eine forcierte Diurese mit hohem Flüssigkeitsangebot und Diuretikagabe notwendig. Die Dantrolenampullen enthalten deshalb einen Zusatz von Mannitol. Auch Furosemid ist indiziert.

Zur kontinuierlichen Kontrolle der Symptome sowie des Therapieerfolges ist ein invasives Monitoring mit arteriellem und zentralvenösem Katheter, direkter Druckmessung und wiederholten Laborkontrollen im Operationssaal und im Verlauf der folgenden Intensivtherapie erforderlich.

Bei verspäteter oder unzureichender Therapie drohen akutes Nierenversagen, Hyperkaliämie, disseminierte intravasale Gerinnungsaktivierung, Herzrhythmusstörungen und myokardiale Insuffizienz.

Beim Auftreten der MH-Krise vor dem Operationsbeginn sollten elektive Operationen nicht begonnen werden. Ansonsten muß unter intensiver Therapie in totaler intravenöser Anästhesie (TIVA) oder intravenöser Anästhesie mit Lachgas (IVA) der Eingriff so schnell wie möglich durchgeführt werden.

Nach dem Zwischenfall müssen der Patient bzw. die Eltern betroffener Kinder über die MH aufgeklärt werden. Sie erhalten ein ärztliches Attest und werden an ein MH-Zentrum zur weiteren Diagnostik und Beratung überwiesen.

Labordiagnostik der MH

Ein präoperatives Labor-Screening für die MH-Disposition ist nicht möglich. Leichte CK-Erhöhungen werden bei einigen Anlageträgern gefunden, bei den meisten jedoch nicht (12).

In der fulminanten MH-Krise ist der Nachweis des Hypermetabolismus in Kombination mit der Rhabdomyolyse, d. h. eine schwere gemischte respiratorische und metabolische Azidose mit CK-Werten über 10.000 U/l und Myoglobinämie / Myoglobinurie klinisch beweisend.

Gesichert wird die Diagnose aber nur durch den In-vitro-Kontraktur-Test.

In-vitro-Kontraktur-Test (IVKT)

Der IVKT ist ein Test an vitalen Muskelfaserbündeln, der von *Kalow* 1970 und *Ellis* 1971 inauguriert wurde und heute in den europäischen MH-Zentren nach dem Protokoll der EMHG von 1983 (13) und den späteren Ergänzungen (17, 32) standardisiert durchgeführt wird. Durch einen operativen Eingriff werden dem

Patienten vier Muskelfaserbündel aus dem M. vastus entnommen. Diese werden einzeln entweder einem Halothan-Test (2 Bündel) oder einem Koffein-Test (2 Bündel) unterzogen. Bei Muskulatur von MH-Patienten tritt unter der Wirkung von Halothan und Koffein eine erhöhte Kontraktur, d.h. eine pathologische Verkürzung der Muskelfaserbündel auf.

MHS (malignant hyperthermia susceptible) wird das Testergebnis genannt, wenn sowohl im Halothan- als auch im Koffein-Test eine erhöhte Kontraktur auftritt. Diese Patienten tragen die Disposition zur MH.

MHN (malignant hyperthermia non susceptible) wird das Testergebnis genannt, wenn beide Tests negativ ausfallen, also keine erhöhte Kontraktur registriert wird. Diese Patienten tragen die Disposition zur MH nicht.

MHE (malignant hyperthermia equivocal) wird das Testergebnis genannt, wenn nur einer der Tests pathologisch ist. Man unterscheidet MHEc mit pathologischem Koffein-Test von MHEh bei pathologischem Halothan-Test. Für klinische Belange werden MHE-Patienten den Anlageträgern zugeordnet. Als Ursachen dieser Reaktionsweise werden methodische und / oder muskelspezifische Gründe diskutiert. Die Sensitivität des IVKT wurde mit 99%, die Spezifität mit 93,6% berechnet (32).

Der IVKT kann nur in den anerkannten MH-Labors durchgeführt werden, da er aufwendig ist und spezielle Kenntnisse erfordert. Auch die operative Muskelentnahme kann nur in den MH-Zentren erfolgen, da die Muskelbündel vital innerhalb weniger Stunden die Tests durchlaufen müssen.

Der IVKT ist der diagnostische Gold-Standard. Zu Bemühungen um neue, weniger invasive Verfahren wurde kürzlich über einen metabolischen Test *in vivo* (2) und einen Test an B-Lymphozyten (16) berichtet. Diese forschungsorientierten Ansätze werden für die Routine noch nicht berücksichtigt.

Genetik der MH

Mit der Entdeckung des Halothan-Locus als MH-Gen der Schweine auf Chromosom 6 und des Ryanodinrezeptor-Locus (RYR1) auf Chromosom 19 in der Region 19q12-13.2 als erstem MH-Gen des Menschen durch *McLennan et al.* 1990 und *McCarthy et al.* 1990 begann ab 1991 eine weltweite intensive humangenetische Forschungsarbeit. Bis dahin war bekannt, daß die MH der Schweine autosomal-rezessiv, die MH beim Menschen jedoch regelhaft autosomal-dominant vererbt wird. Heute wissen wir, daß die MH beim Menschen im Gegensatz zum Schwein heterogenetisch ist, d.h. über verschiedene Gene vererbt wird.

Theoretisch können Veränderungen aller Strukturproteine, die am Prozeß der elektromechanischen Kopplung beteiligt sind, in der Pathogenese der MH

eine Rolle spielen und die kodierenden Gene Mutationen aufweisen (35). Beim Schwein ist eine Punktmutation im RYR1-Gen die Ursache der MH. Beim Menschen ist die Situation komplizierter.

Sechs Gene (MHS1 bis MHS6) wurden bisher identifiziert (31).

- MHS1: In etwa der Hälfte der MH-Familien sind Mutationen im RYR1-Gen Ursache der Disposition. RYR1 ist ein sehr großes Gen, in dem schon mehr als 25 verschiedene Mutationen gefunden wurden.

Die anderen Gene wurden bei einzelnen Familien belegt:

- MHS2 bei einer großen Familie mit hyperkaliämischer periodischer Parese mit Kopplung zum Genlocus der α -Untereinheit des Natriumkanals (SCN4A);
- MHS3 in der Region, welche die $\alpha 2/\delta$ -Untereinheiten (CACNL2A) des spannungsabhängigen Kalziumkanals DHPR kodiert;
- MHS5 bei dem Locus, wo die $\alpha 1$ -Untereinheit (CACNA1S) des DHPR kodiert wird, mit zwei nachgewiesenen Mutationen (28) und
- MHS4 wurde in einem deutschen und MHS6 in einem belgischen Stammbaum gefunden, ohne daß das zugehörige Gen bisher identifiziert werden konnte.

Bisher kann die molekulargenetische Untersuchung wegen der Heterogenität und der Vielzahl der Mutationen den IVKT nicht ersetzen. Bei bekannter Mutation eines Probanden mit positivem IVKT können aber in der gleichen Familie durch die DNA-Analyse weitere Anlageträger identifiziert werden (42).

Anästhesie bei bekannter MH-Disposition

Zur Narkose dürfen keine Triggersubstanzen verwendet werden. Am besten werden Verdampfer vom Narkosegerät entfernt und Succinylcholin außer Reichweite gehalten. Absorberkalk und Beatmungsschläuche müssen frisch und noch nicht mit Inhalationsanästhetika in Berührung gekommen sein. Zur Prämedikation eignen sich Benzodiazepine.

Die "triggerfreie" Narkose wird als TIVA mit Hypnotika, Opiaten und kompetitiven Muskelrelaxanzien ohne oder mit Lachgas (IVA) durchgeführt (Tabelle 3).

In geeigneten Fällen sind Regionalanästhesien eine gute Alternative, da alle Lokalanästhetika sicher sind. Dantrolen muß in ausreichender Menge verfügbar sein. Eine prophylaktische Gabe ist jedoch nicht indiziert, denn bisher wurden keine MH-Krisen unter "triggerfreien" Anästhesien bekannt und die Auslösung einer MH-Reaktion nur durch Streß ist beim Menschen nicht gesichert (3). Keinesfalls sollte Dan-

Fort- und Weiterbildung

Tabelle 3: Substanzen, die zur "triggerfreien" Anästhesie bei MH erlaubt sind.

Benzodiazepine	Midazolam, Flunitrazepam usw.
Hypnotika	Propofol, Etomidate, Barbiturate, Ketamin
Opiate	Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Remifentanyl
Kompetitive Muskelrelaxanzien	Atracurium, Mivacurium, Pancuronium, Vecuronium usw.
Lokalanästhetika*	Prilocain, Mepivacain, Bupivacain, Lidocain usw.

* Ester- und Amidgebundene Lokalanästhetika sind sicher.

trolen oral verabreicht werden, da die erzielten Plasmaspiegel eine große interindividuelle Variabilität zeigen, wirksame Spiegel häufig nicht erreicht werden und in anderen Fällen eine protrahierte Muskelschwäche auftritt.

Das Monitoring umfaßt neben den üblichen Maßnahmen EKG, Blutdruck und Pulsoximetrie zwingend auch die Kapnometrie, Temperaturmessung, Blutgasanalysen und CK-Bestimmung.

Die übliche postoperative Überwachung bis zum nächsten Tag kann nach Minimaleingriffen auf sechs Stunden verkürzt werden (38, 39, 41). Eine Blutgasanalyse und CK-Bestimmung 8 bis 10 Stunden nach der Narkose wird empfohlen (9).

Beziehung der MH zu anderen neuromuskulären Erkrankungen

Aus der großen Zahl der neuromuskulären Erkrankungen (NME) ist eine genetische Kopplung der MH bis heute nur für die "Central Core Disease" (CCD) bewiesen. In mehreren Kasuistiken wurde über MH-Krisen bei Patienten mit CCD berichtet. Die Labor Diagnostik mit dem IVKT erbringt regelhaft die Diagnose MHS. Daher sollten CCD-Patienten, auch ohne vorherige MH-Diagnostik, anästhesiologisch immer wie MH-Patienten behandelt werden.

MH-ähnliche Narkosezwischenfälle traten auch bei Patienten mit anderen neuromuskulären Erkrankungen auf. Diese Problematik soll nach der Darstellung dieser großen Krankheitsgruppe diskutiert werden.

Neuromuskuläre Erkrankungen

Die neuromuskulären Erkrankungen (NME) werden in drei Hauptgruppen unterteilt:

1. Neurogene Erkrankungen
2. Transmissionsstörungen
3. Myopathien.

Bei den neurogenen und myogenen Erkrankungen können MH-ähnliche Reaktionen mit Rhabdomyolyse und Herzstillstand auftreten.

Die Transmissionsstörungen (Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom) sind durch diese Problematik nicht belastet und sollen deshalb hier nicht besprochen werden (Übersicht bei 6).

Neurogene Erkrankungen

Bei den Motoneuron-Erkrankungen, z.B. Amyotrophische Lateralsklerose (ALS), den Erkrankungen der motorischen Vorderhornzellen, z.B. spinale Muskelatrophien (SMA) und den Polyneuropathien, z.B. Guillain-Barré-Syndrom, Charcot-Marie-Tooth-Syndrom, Friedreich-Ataxie, führt die Denervierung zur umschriebenen oder generalisierten Muskelatrophie. Im Gegensatz zu den degenerativen Erkrankungen ist das entzündliche Guillain-Barré-Syndrom reversibel. Bei 20% der Fälle besteht aber eine transiente Beatmungspflichtigkeit. Die ALS tritt überwiegend ab der 5. Lebensdekade auf und nimmt einen rasch progredienten Verlauf mit zunehmender Lähmung, Bulbärparalyse und infauster Prognose.

Die SMA ist vorwiegend ein heterogenetisches Syndrom des Kindes- und Jugendalters, gekennzeichnet durch Muskelhypotonie, Muskelschwäche, Muskelatrophie, schlaffe Lähmung und Areflexie. Neben dem langsam progredienten Typ Kugelberg-Welander mit Gehfähigkeit gibt es Intermediärformen mit Sitzfähigkeit bei fehlender Gehfähigkeit und den rasch progredienten, oft schon bei der Geburt generalisierten Typ Werdnig-Hoffmann, der niemals Sitzfähigkeit erreichen läßt und spätestens innerhalb der ersten drei Lebensjahre zum Tode führt. Die Frühstadien sind durch die progrediente Muskelschwäche, die Spätstadien zusätzlich durch Schluckstörung, rezidivierende Aspirationen und respiratorische Insuffizienz gekennzeichnet (25). Bei den subakut bis chronisch progredienten Verlaufsformen kann sich eine schwere Kyphoskoliose herausbilden.

Die umschriebenen Lähmungen der Polyneuropathien führen alleine nicht zu einer Einschränkung der Lebenserwartung. Die kardiale Mitbeteiligung im Sinne einer Kardiomyopathie oder Reizleitungsstörung kann jedoch bei allen Neuropathien besonders die Morbidität, Lebensdauer und auch das Narkoseisiko beeinflussen (15).

Myopathien

Die Myopathien umfassen eine Vielzahl seltener Krankheitsbilder (Tabelle 4). Die größte Gruppe stellen die progressiven Muskeldystrophien dar (25). Bei der Duchenne-Form (DMD) beginnt der Muskelschwund proximal betont und schreitet schnell voran. Betroffene Säuglinge sind klinisch noch symptomlos. Im Kleinkindesalter fällt ein unsicherer Gang und häufiges Stolpern und Stürzen auf Treppensteigen und das Aufstehen vom Boden sind erschwert. Es imponiert eine Pseudohypertrophie der Waden. Um das zehnte Lebensjahr werden die Kinder rollstuhlbedürftig. Es kann zu Kontrakturen und schweren Wirbelsäulendeformitäten kommen. Die zunehmende respi-

ratorische Insuffizienz oder eine Kardiomyopathie führen zum Tod in der zweiten bis dritten Lebensdekade.

Der Typ Becker (BMD) der Muskeldystrophie verläuft nur langsam progredient. Erste Symptome manifestieren sich am häufigsten im Schulalter. Der Gehverlust tritt oft nach 25 oder mehr Jahren auf. Die Lebenserwartung reicht bis zur achten Dekade.

Bei den meisten Patienten mit DMD und BMD ist eine Kardiomyopathie nachweisbar, die besonders bei der BMD klinisch relevant ist.

Der Erbgang ist x-chromosomal rezessiv. Der Gendefekt (Xp21) verursacht das völlige Fehlen des Dystrophins bei DMD und die Expression eines verminderten und qualitativ veränderten Dystrophins bei BMD. Dystrophin gehört zu einer Gruppe von Strukturproteinen der Muskelzellmembran, die in Wechselwirkung zueinander stehen und die Integrität der Muskelzelle durch Stabilisierung des Sarkolems garantieren (26, 27). Der Dystrophinmangel führt zu mechanischen und funktionellen Folgeerscheinungen mit gestörter Kalziumhomöostase und Muskelfasernekrosen. Die nekrotischen Muskelfasern werden durch Fett- und Bindegewebe ersetzt. Die CK-Erhöhung im Serum spiegelt die Aktivität des dystrophischen Prozesses. Sie kann bereits im Säuglingsalter erfaßt werden.

Weitere Strukturproteine der Muskelzellmembran sind z.B. die Gruppe der Sarkoglykane, Caveolin und Dystroglykane, deren qualitative und quantitative Veränderungen die große Zahl weiterer seltener Muskeldystrophien mit unterschiedlich schwerer klinischer Ausprägung, unterschiedlichem Erbgang und unterschiedlicher Progredienz mitbestimmen. Zu den verschiedenen Arten der Gliedergürtelformen der Muskeldystrophie gehören unter anderen die Caveolinopathie und die Sarkoglykanopathien. Auch sie können mit einer Kardiomyopathie einhergehen. Besonders erwähnenswert ist die x-chromosomal vererbte Emery-Dreifuss MD, bei der das Protein Emerin an der Zellkernmembran fehlt und die durch Gelenkkontraktionen der Ellenbogen, Achillessehnen und Nackenmuskeln sowie Reizleitungsstörungen bis hin zum AV-Block III° charakterisiert ist.

Die myotonische Muskeldystrophie Curschmann-Steinert weist neben dem Muskelschwund die typischen myotonen Reaktionen auf und ist im Unterschied zur proximalen myotonischen Dystrophie eine Systemerkrankung, zu der noch hormonelle Störungen mit Gonadeninsuffizienz, Glukoseintoleranz, Stirnglatze und eine Cataract gehören. Die Erkrankung wird zumeist im frühen Erwachsenenalter manifest, gelegentlich aber auch schon als kongenitale Form bei Säuglingen.

Unter die kongenitalen Myopathien subsumiert man eine Vielzahl ätiologisch uneinheitlicher Erkrankungen, deren Verläufe das weite Spektrum von subklinisch bis rasch letal aufweisen. Besonders erwähnenswert ist die CCD, bei der eine genetische Kopplung mit der MH nachgewiesen wurde. Die Hauptsymptome sind Muskelhypotonie, proximale

Tabelle 4: Systematik der Myopathien.

Progressive Muskeldystrophien (MD)

- **Typ Duchenne (DMD) / Typ Becker (BMD):**
Dystrophinopathien
- Emery-Dreifuss MD
- Gliedergürtel-Muskeldystrophien:
Sarkoglykano-, Caveolino- und Calpainopathien
- Fazioskapulohumerale MD
- Myotonische Dystrophie (Curschmann-Steinert)
- Proximale myotonische Dystrophie

Kongenitale Myopathien, u. a.

- Kongenitale Muskeldystrophien
- Nemaline Myopathie
- Central Core Disease

Myositiden

- Dermatomyositis
- Polymyositis
- Einschlusskörpermyositis

Metabolische Myopathien

- Glykogenosen
- Lipidmyopathien
- Purinstoffwechselstörungen
- Mitochondriale Myopathien
- **Maligne Hyperthermie**

Muskelmembranstörungen (Ionenkanalkrankheiten)

- Chloridkanalstörungen:
Myotonia congenita Typ Thomsen / Typ Becker
- Natriumkanalstörungen:
Paramyotonia congenita
Potassium aggravated Myotonia
Hyperkaliämische periodische Paresen
Hypokaliämische periodische Paresen Typ 2
- Kalziumkanalstörungen:
Hypokaliämische periodische Paresen Typ 1
- Kaliumkanalstörung:
Hypokaliämische periodische Paresen Typ 3

Muskelschwäche, verzögerte motorische Entwicklung und erhöhte CK-Werte im Serum. Häufig sind Knochen-, Gelenk- und Fußdeformitäten vorhanden. Die lichtmikroskopisch und elektronenoptisch darstellbaren spezifischen "Core"-Bereiche haben keine oder verminderte Mitochondrien und sind damit durch ein Fehlen bzw. eine Minderung oxidativer Enzyme gekennzeichnet (28). Ursache der CCD sind verschiedene Mutationen im RYR1-Gen, die zu einer unterschiedlich starken Permeabilitätserhöhung für Ca²⁺ und einer erhöhten myoplasmatischen Kalziumionenkonzentration führen (23).

Zu den metabolischen Myopathien gehören viele sehr seltene Erkrankungen mit schwerem, oft letalem Verlauf (Übersicht bei 6).

Außer der Erkrankung der Skelettmuskulatur kann bei Myopathie-Patienten aller Gruppen die Herzmus-

Fort- und Weiterbildung

kulatur im Sinne einer Kardiomyopathie mitbeteiligt sein.

Sowohl bei den Myopathien als auch den neurogenen Erkrankungen mit progredientem Verlauf kommt es zu Muskelschwund bzw. -atrophie und Muskelschwäche, die bei Befall der Atemmuskulatur und bulbären Symptomatik zur respiratorischen Insuffizienz führt und neben einer möglichen Kardiomyopathie den letalen Ausgang des Leidens bedingt (7).

Ohne Muskelschwund verlaufen die Ionenkanalerkrankungen (27).

Die erblichen Myotonien sind durch episodische Kontraktionen einzelner Muskelgruppen gekennzeichnet, die durch forcierte Willkürinnervation, z.B. festen Händedruck, mechanische Irritationen oder Kälte ausgelöst werden.

Der Myotonia congenita Thomsen und Becker liegt eine Störung des Chloridkanals der Muskelzelle zugrunde. Klinisch imponiert eine schmerzlose Muskelsteife, welche die Bewegungen der muskelkräftigen Patienten ungeschickt erscheinen lassen. Durch Perkussion und willkürliche Innervation ist die Myotonie provozierbar. Der autosomal-rezessive Typ Becker manifestiert sich überwiegend im Schulalter, der autosomal-dominante Typ Thomsen eventuell schon beim Säugling.

Störungen des Natriumkanals verursachen die Paramyotonia congenita (PC) und dyskaliämische Lähmungen. Kälte bewirkt bei den Patienten mit PC eine protrahierte Muskelsteife mit anschließender Schwäche. Bewegungen der Hände oder des Gesichts sind "eingefroren" (25). Eine Mutation in dem gleichen Gen für den Natriumkanal bedingt auch die hyperkaliämische periodische Parese (HyperPP). Häufig morgens und in Ruhe treten schlaffe Lähmungen auf, die durch Kälte, Streß und Glucocorticoide verstärkt werden. Das Serum-Kalium ist erhöht. Für das Auftreten der hypokaliämischen periodischen Parese (HypoPP) werden Störungen im spannungsabhängigen Kalziumkanal (DHPR) (HypoPP1) oder im Natriumkanal (HypoPP2) sowie im Kaliumkanal (HypoPP3) verantwortlich gemacht (31). Bei diesen Patienten treten Lähmungsattacken oft am Morgen auf. Sie werden durch starke körperliche Aktivität und kohlenhydratreiche Mahlzeiten ausgelöst und können durch Aufregung und Kälte verstärkt werden. Das Serum-Kalium ist erniedrigt. Kaliumsubstitution verkürzt die Anfallsdauer.

Anästhesieprobleme bei Patienten mit NME

Anästhesieprobleme bei Patienten mit NME sind entweder Folge der schweren Organveränderungen durch die Grunderkrankung oder treten als abnorme Reaktionen auf bestimmte Anästhetika auf (5, 7, 8).

Respiratorische Insuffizienz

Muskelschwund und Muskelschwäche führen schon im Spontanverlauf dieser Krankheiten zu respiratori-

schen Schwierigkeiten mit Schluckstörungen, mangelndem Hustenstoß, gefolgt von Sekretverhalt, Aspiration, Infektion und Hypoventilation. Eine präoperativ noch eben kompensierte Atemfunktion kann postoperativ dekomensieren. Eine Nachbeatmung muß daher immer einkalkuliert werden, auch wenn keine Muskelrelaxanzien verwendet wurden. Die Entwöhnung kann sehr schwierig sein. In einzelnen Fällen kann eine permanente Respiratorabhängigkeit resultieren.

Herzinsuffizienz

Bei einer Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz oder Reizleitungsstörungen können eine akute Dekompensation, höhergradige AV-Blockierungen und Asystolie als Narkosekomplikation auftreten.

Succinylcholin

Wie bei allen Denervierungssyndromen führt Succinylcholin bei den neurogenen Erkrankungen aufgrund der Umverteilung der Acetylcholinrezeptoren mit Bildung extrajunktionaler Acetylcholinrezeptoren zu massiver extrazellulärer Hyperkaliämie und gegebenenfalls Asystolie (5, 7).

Die Anwendung von Succinylcholin bei Patienten mit Myotonien (Myotonia congenita, Paramyotonia congenita, Myotonische Muskeldystrophie Curschmann-Steinert, proximale myotonische Dystrophie) kann schwerste myotone Kontrakturen der Kiefer- und Atemmuskulatur auslösen, die eine Intubation und Beatmung sehr erschweren oder sogar unmöglich machen. Bei dieser Patientengruppe können auch Cholinesterasehemmer die gleichen myotonen Reaktionen bewirken und dürfen deshalb nicht eingesetzt werden.

Bei den dyskaliämischen Lähmungen kann man nach Narkosen, insbesondere nach Succinylcholin, protrahierte Lähmungserscheinungen beobachten, die durch Auskühlung und Hypoglykämie verstärkt werden.

Schwere Rhabdomyolyse mit Herzstillstand

Besonders schwerwiegend und eindrucksvoll sind MH-ähnliche Reaktionen, die mit einer schweren Rhabdomyolyse und Herzstillstand einhergehen.

Betroffen sind meistens Kinder mit bis dahin nicht erkannter Muskeldystrophie (DMD oder BMD), die Succinylcholin und Inhalationsanästhetika erhalten hatten (5, 8, 9, 11, 37). Diese Beobachtungen führten 1991 zu einer Warnung der FDA (Food and Drug Administration der USA) vor der routinemäßigen Anwendung von Succinylcholin im Kindesalter und weltweit zu einer Einschränkung der Indikation. Diese Maßnahme scheint sich auf die Inzidenz dieser Zwischenfälle günstig auszuwirken (11).

Es sind jedoch schwere Rhabdomyolysen mit Herzstillstand bei DMD- und BMD-Kindern auch unter alleiniger Inhalationsanästhesie (7), auch mit der neueren Substanz Sevofluran beobachtet worden (30, 40).

Obwohl durch die gleichen Trigger ausgelöst, läßt sich die schwere Rhabdomyolyse mit Herzstillstand klinisch und laborchemisch von einer MH-Krise abgren-

zen. Die Kinder entwickeln sehr bald nach Narkosebeginn eine Bradykardie, die zur Asystolie überleitet. Es besteht in der Regel keine deutlich erhöhte Körpertemperatur. Es fehlen alle Zeichen eines Hypermetabolismus. Die schwere Rhabdomyolyse bewirkt eine exzessive Hyperkaliämie mit Werten um 10 mmol/l. Die Reanimation sollte lange durchgeführt werden, da Erfolge nach mehr als 90 Minuten Dauer mit Restitutio ad integrum beschrieben wurden (8, 11, 37). Neben der Therapie des Crush-Syndroms muß eine massive Behandlung der Hyperkaliämie mit forcierter Diurese, Kalziumgabe, Pufferung mit Natriumbikarbonat, Glucose-Insulin-Infusionen, Ionenaustauschern und eventuell auch Hämo- oder Peritonealdialyse durchgeführt werden.

Maligne Hyperthermie

Die genetische Kopplung der MH mit anderen Myopathien ist für die CCD im MHS1-Locus nachgewiesen. Beim extrem seltenen King-Denborough-Syndrom wird die Korrelation vermutet (4). In einer Familie mit hyperkaliämischer periodischer Parese konnte eine Kopplung dieser Anlage mit der der MH im MHS2-Locus (Natriumkanal SCN4A) gefunden werden (28).

Ob die MH-ähnlichen Narkosezwischenfälle und die in Einzelfällen positiven IVKT-Ergebnisse bei den anderen Myopathien durch eine MH-Disposition oder eine unspezifische Reaktion der geschädigten Muskulatur bedingt sind, ist zur Zeit noch Gegenstand der Diskussion (5, 10, 24, 44). Die Berichte sind widersprüchlich und verwirrend (3, 15). So können andere Mutationen im Gen des DHPR-Kalziumkanals als diejenigen, die als MHS5 beschrieben wurden, in anderen Stammbäumen eine hypokaliämische periodische Parese auslösen. Andererseits werden Einzelfälle neuromuskulärer Erkrankungen mit klinischen MH-Episoden und positiven IVKT-Ergebnissen beschrieben ohne Nachweis einer genetischen Kopplung. Für die Muskeldystrophien DMD und BMD scheidet nach derzeitigem Kenntnisstand schon wegen des x-chromosomal rezessiven Erbgangs eine Kopplung mit der MH aus, da weder ein MH-Locus auf dem X-Chromosom noch eine Mutation im RYR1-Gen beschrieben wurden. Gerade aber diese Patienten erleiden die sehr schweren Zwischenfälle. IVKT-Ergebnisse bei den Dystrophinopathien sind meist MHN, in einigen Fällen aber MHS. Dieses Phänomen könnte durch die erhöhte myoplasmatische Kalziumionenkonzentration im dystrophen Muskel bedingt sein. Das MHS-Ergebnis zeigt hier also die gemeinsame Endstrecke eines pathophysiologischen Prozesses mit unterschiedlicher Genese an. Im Sinne der genetisch determinierten MH sind diese Ergebnisse unspezifisch falsch positiv.

Die sichere Anästhesieführung für Patienten mit Muskelerkrankungen ist jedoch nicht von der endgültigen Klärung dieses Problems abhängig. Da die gleichen Triggersubstanzen sowohl die MH als auch die schweren Rhabdomyolysen mit Asystolie bei den

anderen NME auslösen, sind diese bei allen Muskel-erkrankungen zu meiden.

Anästhesieführung bei Patienten mit NME

Eine gründliche Voruntersuchung bezüglich der Grundkrankheit, der Muskelkraftreserve sowie der kardialen und respiratorischen Funktion ist bei allen Patienten mit NME unverzichtbar.

Die Prämedikation muß individuell dem Schweregrad und Stadium der Erkrankung angepaßt sein. Solange die Muskelkraft zu suffizienter Atmung ausreicht, profitieren die Patienten von der Sedierung mit Midazolam. Wenn schon präoperativ eine Atemdepression zu befürchten ist, sollte eine Medikation unterbleiben und die Anxiolyse durch eine gute Arzt-Patient-Beziehung sowie die intensive fürsorgliche Zuwendung des Anästhesiepersonals erreicht werden.

Die "triggerfreie" Narkose ist das Standardverfahren, doch sollten Regionalanästhesieverfahren bevorzugt werden, falls diese möglich sind.

Die Meidung aller Triggersubstanzen der MH kann auch bei den Patienten mit NME die abnormen Reaktionen und schweren Zwischenfälle verhindern. Wir empfehlen die TIVA mit Propofol und einem Opioid.

Auf eine Relaxation kann man in vielen Fällen ganz verzichten. Andernfalls werden kompetitive Muskelrelaxanzien in reduzierter Dosis vorsichtig unter Relaxometrie titriert.

Auf Maßnahmen zum Wärmeschutz ist zu achten und postoperatives "Shivering" muß vermieden werden, um einerseits myotone Reaktionen bei den disponierten Patienten als spezifisches Risiko zu minimieren und andererseits den Sauerstoffverbrauch bei eingeschränkter kardiopulmonaler Leistungsreserve niedrig zu halten.

Das Monitoring muß neben den üblichen Maßnahmen EKG, Pulsoximetrie, Blutdruckmessung, Kapnometrie und Temperaturmessung wiederholte Kontrollen der Blutgase, Elektrolyte und des Blutzuckers umfassen.

Die Behandlung der schweren respiratorischen und myokardialen Insuffizienz erfolgt nach den allgemein üblichen anästhesiologischen und intensivmedizinischen Kriterien. Die Indikation zum invasiven Monitoring und zur Nachbeatmung sollte großzügig gestellt werden.

Die Gefahr der kardialen und respiratorischen Dekompensation muß aber als ernstes und strenges Kriterium in die Indikationsstellung zu einer Operation einbezogen werden.

Anhang

EMHG

Die europäische MH Gruppe (EMHG) wurde 1983 als Diskussionsforum der europäischen MH-Laborato-

Fort- und Weiterbildung

rien mit dem Ziel gegründet, die diagnostischen Tests zu standardisieren, eine Datenbank anzulegen und die Zusammenarbeit der Zentren zu ermöglichen, um so die zunehmenden Kenntnisse über die MH für die Patienten nutzbar zu machen und die Forschung zur Ätiologie und Therapie zu fördern. Jährlich finden ein bis zwei Treffen statt, an denen Kliniker und Genetiker ihre Forschungsergebnisse präsentieren.

NAMHG und MHAUS

Die nordamerikanische MH-Gruppe (NAMHG) umfaßt die Zentren in USA und Kanada. Ihr steht eine starke Betroffenenorganisation zur Seite, die Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS), die die MH-Hotline, das MH-Register und eine viermal jährlich erscheinende Informationszeitung unterstützt.

Deutsche MH-Hotline

Tel.: 07131 / 48 20 50

Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin
Klinikum Heilbronn
Postfach
D-74064 Heilbronn.

Weiterführende Ärzte- und Patienteninformationen und Internetadressen

- Leitlinien zur Therapie der malignen Hyperthermie (Beschuß des Engeren Präsidiums der DGAI), Anästhesiologie & Intensivmedizin 2002, 43: 50-54
- Kitteltaschenfaltblatt und Wandplakate von Procter & Gamble Pharmaceuticals - Germany GmbH, Dr.-Otto-Röhm-Straße 2 - 4, D-64331 Weiterstadt
- Patientenbroschüre der deutschsprachigen MH-Zentren: www.uni-leipzig.de/%7Ekai/mhinfo.htm

EMHG: www.emhg.org

MH-Info: www.mhinfo.net

MHAUS: www.mhaus.org

Liste der MH-Laboratorien im deutschsprachigen Raum

Neuromuskuläres Labor - Muskelzentrum Ruhrgebiet
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ruhr-Universität Bochum
St. Josef-Hospital
Alexandrinestraße 5
D-44791 Bochum
Tel.: 0234 / 509 2681

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
- Maligne Hyperthermie Sprechstunde -
Universitätsklinikum Hamburg-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
Intensivmedizin
Universität Leipzig
Liebigstraße 20a
D-04103 Leipzig
Tel.: 0341 / 971 7700

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

Institut für Angewandte Physiologie
Universität Ulm
Albert-Einstein-Straße 11
D-89069 Ulm
Tel.: 0731 / 502 3250

Klinik für Anästhesiologie
Universität Würzburg
MH-Ambulanz
Josef-Schneider-Straße 2
D-97080 Würzburg
Tel.: 0931 / 201 30122

Department Anästhesie
Kantonsspital Basel
CH-4031 Basel
Tel.: 0041 / 61 / 265 7254.

Literatur

1. *Allen GC*: Masseter muscle rigidity. In: Malignant Hyperthermia. Schulte am Esch J, Scholz J, Wappler F (Eds.), Pabst Science Publishers, Lengerich Berlin Riga Rom Wien Zagreb, 2000, p 37-45
2. *Anetseder M, Hager M, Müller CR, Roewer N*: Diagnosis of susceptibility to malignant hyperthermia by use of a metabolic test. *Lancet* 2002, 359: 1579-1580
3. *Antognini JE, Tautz T*: Human Stress Syndrome. In: Malignant Hyperthermia. Schulte am Esch J, Scholz J, Wappler F (Eds.), Pabst Science Publishers, Lengerich Berlin Riga Rom Wien Zagreb, 2000, p 346-353
4. *Baur C, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K*: MH-related Disorders – Neuromuscular Diseases. In: Malignant Hyperthermia. Schulte am Esch J, Scholz J, Wappler F (Eds.), Pabst Science Publishers, Lengerich Berlin Riga Rom Wien Zagreb, 2000, p 314-319
5. *Baur CP, Schlecht R, Jurkat-Rott K, Georgieff M, Lehmann-Horn F*: Anästhesie bei neuromuskulären Erkrankungen. Teil 1: Einführung. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002, 37: 77-83
6. *Baur CP, Schara U, Schlecht R, Georgieff M, Lehmann-Horn F*: Anästhesie bei neuromuskulären Erkrankungen. Teil 2: Spezielle Krankheitsbilder. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002, 37: 125-137

7. *Breucking E*: Neurologische und neuromuskuläre Erkrankungen (Myasthenia gravis, M. Parkinson) und Cholinesterasemangel. *Anaesth Intensivmed* 1989, 30: 326-334
8. *Breucking E, Mortier W*: Anaesthesia in neuromuscular diseases. *Acta Anaesthesiologica Belgica* 1990, 41: 127-132
9. *Breucking E, Mortier W*: Diagnostik der Disposition zur malignen Hyperthermie. Teil 2: Anästhesie zur Muskelbiopsie, Differentialdiagnosen bei negativem Testergebnis. *Anaesthesist* 1993, 42: 684-690
10. *Breucking E, Mortier W*: Leserbrief zur Arbeit von Wappler F, Scholz J, von Richthofen V, Fiege M, Köchling A, Matschke J, Winkler G, Schulte am Esch J: Inzidenz der Disposition zur malignen Hyperthermie bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. *AINS* 1998, 33:373-380. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999, 34: 324-325
11. *Breucking E, Reimnitz P, Schara U, Mortier W*: Inzidenz schwerer Narkosezwischenfälle bei Patienten und in Familien mit progressiven Muskeldystrophien vom Typ Duchenne und Becker. *Anaesthesist* 2000, 49: 187-195
12. *Cozzolino S, Di Martino A, Bracco A, Scala D, Mancini A*: Creatine kinase. In: *Malignant Hyperthermia*. Schulte am Esch J, Scholz J, Wappler F (Eds.), Pabst Science Publishers, Lengerich Berlin Riga Rom Wien Zagreb, 2000, p 46-50
13. *European MH Group*: A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. *Br J Anaesth* 1984, 56: 1267-1269
14. *Fiege M, Wappler F, Schulte am Esch J*: Skeletal Muscle. In: *Schulte am Esch J, Scholz J, Wappler F* (Eds.): *Malignant Hyperthermia*. Pabst Science Publishers, Lengerich Berlin Riga Rom Wien Zagreb, 2000, p 91-97
15. *Ginz HF, Ummerhofer WC, Erb T, Urwyler A*: Die hereditäre motorisch-sensible Neuropathie: Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung. *Anaesthesist* 2001, 50: 767-771
16. *Girard T, Cavagna D, Padova E, Spagnoli G, Urwyler A, Zorzato F, Treves S*: B-lymphocytes from malignant hyperthermia-susceptible patients have an increased sensitivity to skeletal muscle ryanodine receptor activators. *J Biol Chem* 2002, 276 (51): 48077-48082
17. *Islander G*: In vitro contracture testing for the diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility. *Wallin & Dalholm Boktryckeri AB, Lund* 1999
18. *Jurkat-Rott K, McCarthy T, Lehmann-Horn F*: Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 2000, 23: 4-17
19. *Krause T, Fiege M, Schulte am Esch*: Dantrolene and New Developments. In: *Malignant Hyperthermia*. Schulte am Esch J, Scholz J, Wappler F (Eds.), Pabst Science Publishers, Lengerich Berlin Riga Rom Wien Zagreb, 2000, p 67-75
20. *Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, Kaplan RF, Muldoon SM, Nelson TE, Ørding H, Rosenberg H, Waud BE, Wedel DJ*: A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994, 80: 771-779
21. *Larach MG*: The Malignant Hyperthermia Clinical Grading Scale. In: *Schulte am Esch J, Scholz J, Wappler F* (Eds.): *Malignant Hyperthermia*. Pabst Science Publishers, Lengerich Berlin Riga Rom Wien Zagreb, 2000, p 244-250
22. *Lunardi J*: Pathophysiology of Mitochondria in Malignant Hyperthermia. In: *Schulte am Esch J, Scholz J, Wappler F* (Eds.): *Malignant Hyperthermia*. Pabst Science Publishers, Lengerich Berlin Riga Rom Wien Zagreb, 2000, p 116-125
23. *McLennan DH, Loke JCP*: Central Core Disease. In: *Malignant Hyperthermia*. Schulte am Esch J, Scholz J, Wappler F (Eds.), Pabst Science Publishers, Lengerich Berlin Riga Rom Wien Zagreb, 2000, p 231-241
24. *Mortier W, Breucking E*: Diagnostik der Disposition zur malignen Hyperthermie. Teil 1: Bedeutung des In-vitro Kontraktur-Tests. *Anaesthesist* 1993, 42: 675-683
25. *Mortier W*: Muskel- und Nervenerkrankungen im Kindesalter. Thieme, Stuttgart New York, 1994
26. *Mortier W, Grimm T, Zierz S*: Progressive Muskeldystrophien. In: *Hopf HC, Deuschl G, Diener HC, Reichmann H* (Hrsg): *Neurologie in Praxis und Klinik*. Band 2, Thieme, Stuttgart New York, 1999, S 515-558
27. *Mortier W*: Neuromuskuläre Erkrankungen. In: *Pädiatrie*. Sitzmann FC (Hrsg). *Duale Reihe*. Thieme, Stuttgart New York, 2002, S 862-889
28. *Mortier W, Gencik M*: Maligne Hyperthermie. In: *Neurogenetik*. Rieß O, Schöls L (Hrsg), 2. Auflage, Kohlhammer, Stuttgart, 2002, S. 500-507
29. *Nelson TE, Lin M, Zapata-Sudo G, Sudo RT*: Dantrolene sodium can increase or attenuate activity of skeletal muscle ryanodine receptor calcium release channel. *Anesthesiology* 1996, 84: 1368-1379
30. *Obata R, Yasumi Y, Suzuki A, Nakajima Y, Sato S*: Rhabdomyolysis in association with Duchenne's muscular dystrophy. *Can J Anaesth* 1999, 46: 564-566
31. *OMIM (TM)*: Online Mendelian Inheritance in Man. Database of human genes and genetic disorders. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>
32. *Ørding H, Brancadoro V, Cozzolino S, Ellis FR, Glauber V, Gonano EF, Halsall PJ, Hartung E, Heffron JJ, Heytens L, Kozak-Ribbens G, Kress H, Krivosic-Horber R, Lehmann-Horn F, Mortier W, Nivoche Y, Ranklev-Twetman E, Sigurdsson S, Snoeck M, Stieglitz P, Tegazzin V, Urwyler A, Wappler F*: In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low risk subjects. The European Malignant Hyperthermia Group. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 955-966
33. *Ørding H*: Epidemiology of Malignant Hyperthermia. In: *Malignant Hyperthermia*. Schulte am Esch J, Scholz J, Wappler F (Eds.), Pabst Science Publishers, Lengerich Berlin Riga Rom Wien Zagreb, 2000, p 26-29
34. *Pessah IN, Lynch C, Gronert GA*: Complex pharmacology of malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1996, 84: 1275-1279
35. *Pessah IN, Allen PD*: Calcium Regulation. In: *Schulte am Esch J, Scholz J, Wappler F* (Eds.): *Malignant Hyperthermia*. Pabst Science Publishers, Lengerich Berlin Riga Rom Wien Zagreb, 2000, p 98-106
36. *Scholz J, Troll U, Schulte am Esch J, Hartung E, Patten M, Sandig P, Schmitz W*: Inositol-1,4,5-trisphosphate and malignant hyperthermia. *Lancet* 1991, 337: 1361
37. *Schulte-Sasse U*: Diagnose und Therapie der malignen Hyperthermie. *Anaesthesiol Intensivmed* 2000, 41: 873-884
38. *Steinfath M, Wappler F*: Maligne Hyperthermie. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000, 35: 147-172
39. *Steinfath M, Wappler F, Scholz J*: Maligne Hyperthermie. *Anaesthesist* 2002, 51: 328-347
40. *Takahashi H, Shimokawa M, Sha K, Sakamoto T, Kawaguchi M, Kitaguchi K, Furuya H*: Sevoflurane can induce rhabdomyolysis in Duchenne's muscular dystrophy. *Masui* 2002, 51: 190-192
41. *Urwyler A, Hartung E*: Die Maligne Hyperthermie. *Anaesthesist* 1994, 43: 557-569
42. *Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S* for the European Malignant Hyperthermia Group: Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 2001, 86: 283-287
43. *von Richthofen V, Wappler F, Scholz J, Fiege M, Schulte am Esch J*: Evaluierung von Maligne-Hyperthermie-Episoden mit der Clinical Grading Scale. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998, 33: 244-249

Fort- und Weiterbildung

44. Wappler F, Scholz J, von Richthofen V, Fiege M, Köchling A, Matschke J, Winkler G, Schulte am Esch J: Inzidenz der Disposition zur malignen Hyperthermie bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998, 33: 373-380

45. Wappler F, Schulte am Esch J, Olthoff D, Anetseder M, Roewer N, Schulte-Sasse U: Leitlinien zur Therapie der malignen Hyperthermie. Beschluß des Engeren Präsidiums der DGAI. Anaesth Intensivmed 2002, 43: 50-54

46. Weigl LG, Künnemann M, Kress HG: Pharmacology of Volatile Anaesthetics in Malignant Hyperthermia. In: Schulte am Esch J, Scholz J, Wappler F (Eds.): Malignant Hyperthermia. Pabst Science Publishers, Lengerich Berlin Riga Rom Wien Zagreb, 2000, p 156-166.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Elisabeth Breucking
Zentrum für Anästhesie, anästhesiologische
Intensivmedizin und Schmerztherapie
Klinikum Wuppertal GmbH
Heusnerstraße 40
D-42283 Wuppertal.

Antworten CME 7/8/ 02 (Heft 7/8/ 2002)

Frage 1 : c	Frage 4 : c	Frage 7 : d	Frage 10 : b
Frage 2 : c	Frage 5 : d	Frage 8 : d	
Frage 3 : e	Frage 6 : a	Frage 9 : c	

**M A L I G N E H Y P E R T H E R M I E**

- Mit der Einführung des Hydantoinderivats Dantrolen konnte die Letalitätsrate fulminanter MH-Verläufe von 70-80% auf unter 10% reduziert werden.*
- Die „DGAI-Leitlinie“ empfiehlt eine Bevorratung von mind. 10 mg/kg Dantrolen i.v. für den Erwachsenen zur Notfalltherapie der MH.

Dantrolen i.v. Wirkstoff: Dantrolen-Natrium-3 1/2 H₂O. **Zusammensetzung:** Eine Injektionsflasche (Durchstechflasche mit 3020 mg Trockensubstanz) enthält: Arzneilich wirksamer Bestandteil: 20 mg Dantrolen-Natrium-3 1/2 H₂O. Sonstige Bestandteile: Mannit, Natriumhydroxid. Lösungsmittel: Eine Durchstechflasche enthält: 60 ml Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** Maligne Hyperthermie. **Gegenanzeigen:** Sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei schwangeren Frauen (vitale Indikation). Bei stillenden Müttern nicht anwenden, ansonsten abstellen. **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 können auftreten. Eine anaphylaktische Reaktion wurde bisher nur in einem Fall nach i.v. Gabe beobachtet. 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:** Dantrolen i.v. und Calciumsalze dürfen auf keinen Fall gleichzeitig appliziert werden. Tierexperimente weisen auf eine Wechselwirkung von Dantrolen und Verapamil (u. U. auch anderen Calcium-antagonisten) in Form von Herzflimmern hin. Es wird empfohlen, Dantrolen i.v. und Verapamil nicht gleichzeitig anzuwenden. **Die zubereitete Dantrolen-Lösung darf nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Lösungsvorschrift:** Zu jeder Durchstechflasche Dantrolen i.v. werden 60 ml Wasser, das der Packung beiliegt, gegeben und es wird solange geschüttelt, bis die Lösung klar ist. Die gebrauchsfertige Lösung ist vor Licht geschützt zwischen 15 und 25°C aufzubewahren und nicht länger als 6 Stunden verwendbar. Dantrolen 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 Mannit (zur Einstellung einer isotonischen Lösung). **Warnhinweise:** 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 i.v. gezeigt wurde. **Hinweise und Angaben zur Haltbarkeit und Lagerung des Arzneimittels:** Nach Ablauf des Verfalldatums darf Dantrolen i.v. als Trockensubstanz nicht mehr angewendet werden. Trockensubstanz nicht über 25°C lagern. **Darreichungsform und Packungsgrößen:** Dantrolen i.v. ist in Packungen zu 1 x 12 und 3 x 12 Durchstechflaschen mit Trockensubstanz und Wasser für Injektionszwecke erhältlich. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Informationen sind der Gebrauchs- und Fachinformation zu entnehmen. **Stand:** Mai 2000.

Procter & Gamble Pharmaceuticals – Germany GmbH, Dr.-Otto-Röhm-Str. 2-4, 64331 Weiterstadt

Procter & Gamble
PHARMACEUTICALS

* Steinfath M, Wappler F, Scholz J: Maligne Hyperthermie. Allgemeine, klinische und experimentelle Aspekte, Anaesthesist 2002; 51: 328-345

Multiple-Choice-Fragen (CME 12/02)

1. Welche Aussagen über die maligne Hyperthermie (MH) sind richtig?

- 1) Die MH ist eine metabolische Myopathie.
- 2) MH-Patienten haben eine deutliche Muskelschwäche der Beine.
- 3) Die MH ist präoperativ durch CK-Screening erkennbar.
- 4) Der MH liegt eine hereditäre Disposition zugrunde.
- 5) Die Therapie mit Dantrolen kann die hohe Letalität fast auf Null senken.

Antwort:

- a) 1 + 3 + 4
- b) 1 + 4 + 5
- c) 2 + 5
- d) 2 + 3 + 4
- e) 4 + 5

2. Welche Aussagen zur Pathophysiologie der MH treffen zu?

- 1) Die MH ist eine pharmakogenetische Erkrankung, die durch Triggersubstanzen ausgelöst wird.
- 2) Bei der MH führt die Störung der intrazellulären Kalziumhomöostase zum Hypermetabolismus und Zelluntergang.
- 3) Die Stoffwechselsteigerung vermindert die Laktatproduktion und erhöht die ATP-Gewinnung.
- 4) Bei der MH bewirkt die Veränderung des Ryanodinrezeptors einen vermehrten Ausstrom von Kalziumionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum ins Myoplasma.
- 5) Die Muskelrigidität ist Folge eines verminderten intrazellulären Kaliumgehaltes.

Antwort:

- a) 1 + 2 + 4
- b) 1 + 3 + 4
- c) 1 + 2 + 5
- d) 2 + 3 + 4
- e) 3 + 4 + 5

3. Was gehört zu den Triggersubstanzen der MH?

- 1) Lachgas
- 2) Halothan
- 3) Enfluran
- 4) Äther
- 5) Sevofluran
- 6) Desfluran
- 7) Etomidate
- 8) Succinylcholin
- 9) Isofluran

Antwort:

- a) 1 + 3 + 4 + 5 + 8
- b) 1 + 2 + 6 + 7 + 9
- c) 2 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8 + 9
- d) 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 8 + 9
- e) 2 + 4 + 7 + 8
- f) alle

4. Was sind Frühsymptome der MH?

- 1) Tachykardie
- 2) Fieber
- 3) Zyanose

- 4) CO₂-Anstieg und respiratorische Azidose
- 5) Metabolische Azidose
- 6) Masseterspasmus
- 7) Myoglobinurie

Antwort:

- a) 1 + 2 + 3 + 4
- b) 1 + 3 + 5 + 6 + 7
- c) 1 + 4 + 5 + 6 + 7
- d) 1 + 3 + 4 + 5 + 6
- e) 1 + 2 + 4
- f) alle

5. Welche therapeutischen Maßnahmen müssen bei MH sofort ergriffen werden?

- 1) Austausch des Narkosegerätes
- 2) Erhöhung des Atemminutenvolumens auf das Dreifache
- 3) Reine Sauerstoffbeatmung
- 4) Vertiefung der Inhalationsnarkose
- 5) Infusion von Dantrolen
- 6) Abbruch der Operation
- 7) Beendigung der Zufuhr von Triggersubstanzen

Antwort:

- a) 1 + 3 + 5 + 6 + 7
- b) 2 + 3 + 4 + 5
- c) 2 + 3 + 5 + 7
- d) 1 + 3 + 4 + 6

6. Welches Verfahren sichert die Diagnose MH bei Probanden?

Antwort:

- a) Blutgasanalyse
- b) CK-Bestimmung
- c) Myoglobinbestimmung im Urin
- d) Bestimmung der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration
- e) In-vitro-Kontraktur-Test (IVKT)
- f) DNA-Analyse

7. Durch welche Substanzen kann bei den Muskelerkrankungen eine schwere Rhabdomyolyse mit Herzstillstand ausgelöst werden?

- 1) Lachgas
- 2) Succinylcholin
- 3) Äther
- 4) Alle volatilen Anästhetika
- 5) Propofol

Antwort:

- a) 1 + 2 + 3
- b) 2 + 3 + 4
- c) 2 + 3 + 5
- d) 1 + 3 + 5

8. Für welche Muskelerkrankung wurde die genetische Kopplung mit der MH nachgewiesen?

Antwort:

- a) Progressive Muskeldystrophie Duchenne
- b) Myotonia congenita
- c) Central Core Disease
- d) Myotonische Muskeldystrophie.

Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 12/02)

(aus Heft 12/2002)

BITTE DEUTLICH IN DRUCKBUCHSTABEN AUSFÜLLEN

Mitgliedsnummer (bitte immer angeben):

--	--	--	--	--	--

Name:

PLZ, Ort

An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen. Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei **Angabe der Mitgliedsnummer** möglich. Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile (siehe unten).

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert. Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen am Ende eines Kalenderjahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Weiterbildungsbeitrag, wenn mindestens 60% der Fragen richtig beantwortet wurden.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 2,50 € berechnet. Diese ist am Ende des Jahres bei Erhalt des Fortbildungszertifikats zu zahlen.

Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen:

<http://cme.anaesthesisten.de>

Gleichzeitig erhalten Sie bei Online-Einreichung die Auswertung der Fragebogen per E-mail zugesandt.

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluß ist der **28.02.2003**.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen **online (<http://cme.anaesthesisten.de>)** oder **per Fax (09 11 / 393 81 95)** zurück.

Antwortfeld

Fragen

	a	b	c	d	e	f
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						

MUSTER

DIOmed Verlags GmbH	Obere Schmiedgasse 11	DE-90403 Nürnberg
PvSt. DPAG	B 2330	Entgelt bezahlt
01/02	012345	000

↑
Mitgliedsnummer

