

DGAInfo

Einführung

Die Maligne Hyperthermie (MH) ist eine seltene pharmakogenetische Erkrankung der Skelettmuskulatur, der ein angeborener Defekt der intrazellulären Ca^{2+} -Regulation zugrunde liegt und die bei disponierten Patienten durch volatile Inhalationsanästhetika und das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin ausgelöst werden kann [2]. Durch die unkontrollierte intramuskuläre Freisetzung von Ca^{2+} -Ionen über funktionell veränderte sarkoplasmatische Ca^{2+} -Kanäle, die Dihydropyridin- und Ryanodinrezeptoren, kann sich innerhalb kürzester Zeit eine lebensbedrohliche Stoffwechselentgleisung entwickeln, die einer schnellen und konsequenten Therapie bedarf [3,4].

Für Deutschland wurde eine genetische Prävalenz der MH von 1:2.000 bis 1:3.000 errechnet [5]. Angaben zur Inzidenz fulminanter MH-Krisen variieren demgegenüber zwischen 1:10.000 und 1:250.000 Allgemeinanästhesien. Es gilt als gesichert, dass die MH in allen Altersgruppen und bei allen ethnischen Gruppen sowie bei beiden Geschlechtern vorkommt. Circa 50% der Krisen betreffen Kinder und Jugendliche bis zum zwölften Lebensjahr. Männliche Patienten sind häufiger von einer MH-Episode betroffen als weibliche, die Ursachen hierfür sind bislang unbekannt [6]. Frühere unauffällige Narkosen schließen eine MH-Veranlagung nicht sicher aus, da in zahlreichen Fällen eine MH erst nach wiederholter Triggerexposition auftrat.

S1-Leitlinie:

Therapie der malignen Hyperthermie*

Revidierte Version

Klinische Symptomatik

Die klinische Erscheinungsform der MH ist variabel und reicht von abortiven Formen mit nur einem oder wenigen Symptomen bzw. einer geringen Ausprägung verschiedener Symptome über moderate Verlaufsformen bis hin zur fulminanten MH-Krise mit dem Vollbild der klinischen Symptomatik [4]. Auch wurden in seltenen Fällen MH-Episoden in der unmittelbaren postoperativen Phase beschrieben [7].

Die fulminante MH-Krise ist charakterisiert durch ein breites Spektrum klinischer Symptome, die zu jedem Zeitpunkt während einer Allgemeinanästhesie sowie postoperativ auf einer Intensivstation und theoretisch auch im Notarztdienst auftreten können.

Frühsymptome

- Tachykardie Herzrhythmusstörungen sowie (meist) ventrikuläre Arrhythmen.
- Instabiles Blutdruckverhalten.
- Rascher Anstieg der endtidalen CO_2 -Konzentration bei unveränderten Beatmungsbedingungen aufgrund exzessiver CO_2 -Produktion. Tachypnoe bei spontanatmenden Patienten. Der CO_2 -Absorber am Narkosegerät kann stark erwärmt sein.
- Masseterspasmus („Trismus“) unmittelbar nach Gabe von Succinylcholin.
- Generalisierte Muskelrigidität.

Die vorgenannten Symptome müssen als Indikatoren einer sich entwickelnden MH-Krise und nach Ausschluss anderer

Beteiligte Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)
(federführend)

Erarbeitet von:

Prof. Dr. Werner Klingler, Sigmaringen
Prof. Dr. Norbert Roewer, Würzburg
Prof. Dr. Frank Schuster, Würzburg
Prof. Dr. Frank Wappler, Köln

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V. (DIVI)

Interessenkonflikte:

W. Klingler erhielt Referentenhonorare von der Fa. Norgine; Förderung der MH-Hotline durch die Fa. Norgine.
N. Roewer, F. Schuster und F. Wappler: keine Interessenkonflikte.

Verfahren zur Konsensbildung:

Bei dieser Leitlinie handelt es sich um einen Expertenkonsens. Sie wurde vom Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V. (DGAI) am 24.11.2017 und von der DIVI am 20.12.2017 verabschiedet.

* AWMF-Register-Nr.: 001-008

Die aktualisierte Leitlinie zur Therapie der malignen Hyperthermie ersetzt die Version aus dem Jahre 2008 [1] und richtet sich an alle klinisch tätigen Anästhesisten, Notfall- und Intensivmediziner.

Ursachen (z.B. unzureichende Anästhesietiefe) unmittelbar zur Einleitung einer Therapie führen. Ein Abwarten bis zum Auftreten weiterer MH-typischer Symptome (z.B. Hyperthermie) führt zu einer unvertretbaren Verzögerung des Therapiebeginns.

Spätsymptome und Organkomplikationen

- Die Hyperthermie entwickelt sich meist langsam und ist damit in der Regel ein Spätsymptom der Erkrankung. Bei fulminanten Verläufen können jedoch Temperaturanstiege von bis zu 1° C pro 5 Minuten registriert werden. In Einzelfällen kann die Hyperthermie das einzige klinische Zeichen einer drohenden MH-Krise sein.
- Abfall der Sauerstoffsättigung und Entwicklung einer Zyanose aufgrund des extrem erhöhten Sauerstoffverbrauchs bei exzessiv gesteigertem muskulärem Stoffwechsel.
- Hochgradige kardiale Rhythmusstörungen bis hin zum Herz-Kreislauf-Stillstand.
- Nach fulminanten Krisen können sekundäre Organkomplikationen wie akutes Nierenversagen, kardiale und pulmonale Funktionsstörungen sowie neurologische Komplikationen auftreten.

Laborbefunde

Eine Blutgasanalyse und eine Labordiagnostik der MH müssen zur Verifizierung der Diagnose frühzeitig erfolgen¹.

- Kombinierte respiratorische und metabolische Azidose mit negativem Basenüberschuss sowie Laktatämie.
- Hyperkapnie und Hypoxämie.
- Hyperkaliämie.
- Im späteren Verlauf (>4 Stunden) zum Teil exzessive Erhöhungen von Creatinphosphokinase (CK) und Myoglobin. Bei schweren Schädigungen der Skelettmuskulatur Auftreten einer Myoglobinurie.
- Ggf. disseminierte intravasale Gerinnung im Verlauf.

Therapie

Die Therapie der MH muss nach Diagnosestellung unverzüglich eingeleitet und konsequent durchgeführt werden. Die pathophysiologischen Grundlagen und damit einhergehenden Symptome sowie die Therapie und deren Ziele sind in einem Algorithmus dargestellt (Abb. 1).

Primärmaßnahmen

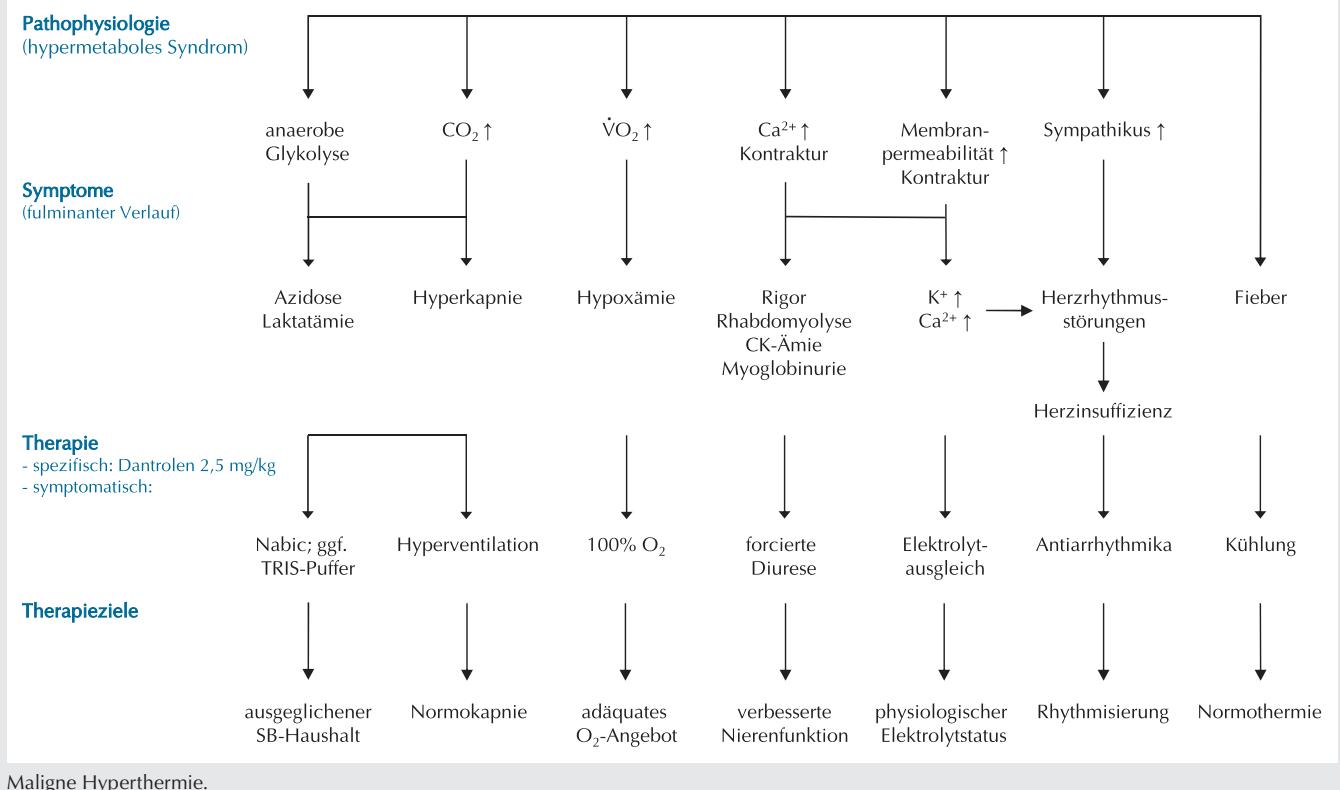
- Sofortige Beendigung der Zufuhr von MH-Triggersubstanzen (Sevofluran, Desfluran, Isofluran), keine Wiederholungsgaben von Succinylcholin [9].
- Notruf absetzen und Hilfe anfordern. Die Therapie der fulminanten MH ist personalintensiv, die Unterstützung durch weitere Anästhesisten und Pflegepersonal muss unmittelbar angefordert werden.
- Der Narkosegasverdampfer muss zur Sicherheit und Vermeidung möglicher Leckagen vom Narkosegerät entfernt werden. Ein Auswechseln des Narkosegerätes ist hingegen nicht indiziert.
- Die kontrollierte Beatmung wird zur Aufrechterhaltung bzw. Normalisierung der Sauerstoffsättigung mit einem FiO₂ von 1,0 und Frischgasfluss von ca. 10 l/min fortgeführt. Die endtidale CO₂-Konzentration wird durch Steigerung des Atemminutenvolumens auf das ca. 3–4-fache normalisiert.
- Die Anästhesie wird total intravenös mit Sedativa und Opioiden (z.B. Propofol und Sufentanil) fortgeführt, die Relaxierung erfolgt bei Bedarf mit einem nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans (z.B. Rocuronium).
- Zur Sicherung der Diagnose sowie zur Verlaufskontrolle müssen frühzeitig Blutproben (Blutgasanalyse, Elektrolyte, Laktat, CK, Transaminasen und Myoglobin) entnommen werden.
- Der Operateur muss frühzeitig von der Verdachtsdiagnose einer MH unterrichtet werden. Bei Entwicklung

der MH noch vor Beginn einer elektriven 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 Fortführung oder Abbruch der Operation getroffen werden. Auf jeden Fall ist eine zügige Beendigung des Eingriffs anzustreben.

- Prognoseentscheidend ist die schnellstmögliche Infusion von Dantrolen in einer Dosierung von zunächst 2,5 mg/kg KG [10]. Die Bolusgabe von Dantrolen muss eventuell mehrmals in kurzen Abständen wiederholt werden, bis sich die hypermetabol Stoffwechselstörung wieder normalisiert hat und keine MH-Symptome mehr nachweisbar sind. In Einzelfällen müssen hierbei maximale Dosierungen von 10 mg/kg KG überschritten werden. Führt dies nicht zum Erfolg, muss die Diagnose überdacht werden.
- Nach erfolgreicher Primärtherapie können in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf weitere Dantrolen-Gaben bis zu einer Dosierung von 10 mg/kg/24h indiziert sein.
- Eine Injektionsflasche enthält 20 mg Dantrolen-Natrium sowie 3 g Mannitol als Trockensubstanz, nach Lösung mit 60 ml aqua ad injectabilia, dessen Bevorratung ebenfalls sichergestellt sein muss, beträgt der pH-Wert 9,5 (ein Karton enthält 12 Fl. Dantrolen-Natrium à 20 mg).
- Bei Anfertigung der Lösung ist darauf zu achten, dass die Lösung geschüttelt wird, bis diese klar ist. Zur Therapie eines 80 kg schweren Patienten mit zunächst 2,5 mg/kg Dantrolen müssten insgesamt 200 mg Substanz entsprechend dem Inhalt von 10 Injektionsflaschen gelöst und verabreicht werden. Bei schwereren Patienten oder höherem Bedarf können diese Mengen leicht das 3–4-fache betragen. Hieraus erklärt sich u. a. der hohe Personalbedarf bei der Therapie der MH.

¹ Eine fulminante MH-Krise liegt vor, wenn ein paCO₂ von >60 mmHg, ein Basendefizit von >8 mval/l und/oder ein rasanter Temperaturanstieg auf >38,8°C (ohne andere Ursache) gemessen werden [8]. Niedrigere Werte bei abortiven Verläufen schließen die MH-Diagnose jedoch nicht sicher aus.

Abbildung 1



- Der therapeutische Erfolg muss engmaschig durch Messung relevanter Parameter (Hämodynamik, Muskeltonus, endtidale CO_2 -Konzentration sowie Blutgasanalysen, Kalium im Serum und CK) kontrolliert werden.
- Eine metabolische Azidose wird mit Natriumhydrogenkarbonat oder TRIS-Puffer entsprechend des Säure-Basen-Status korrigiert. Der kontinuierliche Ausstrom von Laktat aus der Zelle kann zu wiederholtem Bedarf an Natriumhydrogenkarbonat oder TRIS-Puffer führen.
- Zur Therapie einer Hyperkaliämie empfiehlt sich neben der forcierten Diurese mit Schleifendiuretika die Zufuhr einer Glukose-Insulin-Infusion. Bei therapierefraktären Elektrolytentgleisungen ist eine Dialysetherapie zu erwägen.
- Kardiale Arrhythmien bessern sich zumeist unter Gabe von Dantrolen, Anpassung der Ventilation und Korrektur der Azidose. Bei therapie-

resistenten Herzrhythmusstörungen ist Amiodaron das Mittel der ersten Wahl. Tachykarde Herzrhythmusstörungen können mit β -Rezeptorblockern behandelt werden. Calciumantagonisten sind aufgrund ihrer Wechselwirkungen mit Dantrolen hingegen kontraindiziert.

- Sofern notwendig, wird der Kreislauf nach Bedarf mit Volumen und/oder Vasopressoren stabilisiert. Zur Optimierung der kardialen Funktionen kann der Einsatz von Inotropika in Erwägung gezogen werden.

Sekundärmaßnahmen

- Die Hyperthermie ist selten ein Frühsymptom der MH-Krise, daher gehören Oberflächenkühlung des Patienten, Infusion von kalten Lösungen (z.B. 4°C kalte NaCl-Lösung 0,9% bzw. besser balancierte Elektrolytlösungen i. v.), Eiswasserspülungen und/oder Anwendung von Kühlsystemen (z.B. Kühlkatheter) in der Regel zu den sekundären Maßnahmen. Die

Kühlung wird beendet sobald die Körpertemperatur $< 38,5^\circ\text{C}$ beträgt.

- Das Standardmonitoring wird durch Anlage einer arteriellen Kanüle und eines zentralvenösen Katheters sowie peripheren Volumenzugängen komplettiert.
- 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 soll die Überwachung sowie spezifische und symptomatische Therapie für mindestens 24 Stunden auf einer anästhesiologischen Intensivstation fortgeführt werden. Die Labor-

parameter (insbesondere Blutgasanalysen, Elektrolyte, CK und Nierenfunktionswerte) müssen engmaschig kontrolliert werden. Neben der Gefahr der Hyperkaliämie muss auch mit einem Anstieg des Serumnatriums durch die Infusions- und Azidotherapie (Natriumhydrogenkarbonat!) gerechnet werden. Die Messungen von CK, Transaminasen und Myoglobin (im Serum und Urin) geben Aufschluss über das Ausmaß der Muskelschädigung.

- Bei schweren Verläufen besteht die Gefahr einer disseminierten intravasalen Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie, daher sollten frühzeitig mit einer niedrig-dosierten Heparin-Prophylaxe begonnen und die Gerinnungsparameter regelmäßig kontrolliert werden.

Dantrolen

Dantrolen ist ein Hydantoin-Derivat, das die Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum hemmt, ohne die Ca^{2+} -Wiederaufnahme zu beeinflussen. Darüber hinaus senkt Dantrolen die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration auch in Ruhe und wirkt somit gering muskrelaxierend. In einzelnen Fällen kann eine protrahierte, überwachungsbedürftige Atemschwäche während der klinischen Wirkdauer von 5–8 Stunden auftreten.

In therapeutischen Dosierungen weist Dantrolen nur geringe Effekte auf den Herzmuskel und die glatte Muskulatur auf. Bei extravasaler Injektion des alkalischen Dantrolens drohen Gewebenekrosen, daher sollte es bei längerer Therapiedauer zentralvenös zugeführt werden. Weiterhin wurden Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Diarröh sowie allergische Reaktionen nach Dantrolengabe beschrieben. Aufgrund der überwiegend hepatischen Elimination sind regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme sinnvoll. Bei Anwendung in der Gravidität, bei Neugeborenen und Kindern wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet.

Zur Notfalltherapie der MH bei Erwachsenen ist eine Bevorratung von mindestens 10 mg/kg Dantrolen entsprechend 36–48 Ampullen notwendig. Dantrolen sollte zentral in der operativen Einheit, in Kliniken mit weiter auseinanderliegenden Operationseinheiten auch an mehreren prädestinierten Stellen, gelagert werden.

In anästhesiologischen Praxen, die Patienten ambulant in Allgemeinanästhesie unter Verwendung von Triggersubstanzen der MH versorgen, ist eine adäquate Vorratshaltung von Dantrolen obligat. Wird in diesen Bereichen jedoch generell und ohne Ausnahmen auf MH-Triggersubstanzen verzichtet, ist eine Bevorratung von Dantrolen nicht notwendig.

Zusammenfassung

Bei frühzeitigem Erkennen der Symptomatik und unverzüglicher Behandlung kann die MH zumeist erfolgreich therapiert werden. So konnte die Letalität auf unter 3% gesenkt werden [11]. Von entscheidender Bedeutung für den Patienten und dessen Blutsverwandte sind 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 (Anästhesie-Ausweis der DGAI), und es muss eine Zuweisung zur weiteren Beratung und MH-Diagnostik an ein MH-Zentrum erfolgen (s. Appendix). Sinnvoll und behandlungsrelevant ist es zudem in jeder Einheit, die Anästhesien unter Verwendung von Triggersubstanzen durchführt, Verfahrensanweisungen [12] und/oder auch Notfallchecklisten [13] zur MH-Therapie zu implementieren.

Weiterführende Informationen

Weiterführende Informationen 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 Verant-

wortlichen oder im Internet unter der Adresse der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie der Universität Leipzig (<http://www.kai-uniklinik-leipzig.de>) bezogen werden. Weitere interessante Informationen finden sich auf der Homepage der European Malignant Hyperthermia Group (<http://www.emhg.org>). Weiterhin wurde von Experten eine MH-App entwickelt, die zur Zeit aktualisiert und in Kürze als „MHApp – Maligne Hyperthermie“ zur Verfügung stehen wird.

Literatur

- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Leitlinie zur Therapie der Malignen Hyperthermie. Anästh Intensivmed 2008;49:483-488
- Hopkins PM: Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. Brit J Anaesth 2011;107:48-56
- Metterlein T, Schuster F, Graf BM, Anetseder M: Maligne Hyperthermie. Anaesthesia 2014;63:908-918
- Rosenberg H, Pollock N, Schiermann A, Bulger T, Stowell K: Malignant hyperthermia: a review. Orphan J Rare Dis 2015; 10:93
- Wolak S, Rücker B, Kohlschmidt N, Doetsch S, Bartsch O, Zechner U, Tzanova I: Homozygous and compound heterozygous RYR1 mutations. New findings on prevalence and penetrance of malignant hyperthermia. Anaesthesia 2014;63:643-650
- Klingler W, Heiderich S, Girard T, Gravino E, Heffron JJ, Johannsen S, Jurkatt-Rott K, Rüffert H, Schuster F, Snoeck M, Sorrentino V, Tegazzin V, Lehmann-Horn F: Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study. Orphan J Rare Dis 2014;9:8
- Litman RS, Flood CD, Kaplan RF, Kim YL, Tobin JR: Postoperative malignant hyperthermia. An analysis of cases from the North American Malignant Hyperthermia Registry. Anesthesiology 2008;109: 825-829
- Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al: A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology 1994;80:771-779
- Glahn KPE, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MMJ, Urwyler A, Wappler F: Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from

Appendix

BOCHUM Beratung

(genetische MH-Diagnostik)

Dr. Cornelia Köhler

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universität Bochum
St. Josef-Hospital
Alexandrinenstraße 5
44791 Bochum, Deutschland
Tel.: +49 (0)234 5092830
Fax: +49 (0)234 5092688
E-Mail: c.koehler@klinikum-bochum.de

COESFELD Beratung

Dr. Irene Tzanova

Klinik für Anästhesie
Christophorus Kliniken
Südring 41
48653 Coesfeld, Deutschland
Tel.: +49 (0)2541 8947205
E-Mail:
irene.tzanova@christophorus-kliniken.de

KÖLN Beratung

Prof. Dr. Frank Wappler

Klinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin
Klinikum der Universität Witten-
Herdecke
Krankenhaus Köln-Merheim
Ostmerheimer Straße 200
51109 Köln, Deutschland
Tel.: +49 (0)221 8907-3863
Fax: +49 (0)221 8907-3868
E-Mail: wapplerf@kliniken-koeln.de
www.kliniken-koeln.de

LEIPZIG Beratung

(In-vitro-Kontrakturtest,
genetische MH-Diagnostik)

Prof. Dr. Henrik Rüffert

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und Intensivtherapie
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstraße 20
04103 Leipzig, Deutschland
Tel.: +49 (0)341 9717700
Fax: +49 (0)341 9717709
E-Mail: mh@uniklinik-leipzig.de
www.kai.uniklinikum-leipzig.de

SIGMARINGEN Beratung

Prof. Dr. Werner Klingler

Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin
und Schmerztherapie
SRH Kliniken Landkreis Sigmaringen
Hohenzollernstraße 40
72488 Sigmaringen, Deutschland
Tel.: +49 (0)7571 100-2331
Fax: +49 (0)7571 100-2281
E-Mail: anaesthesia.sigmaringen@klksig.de

WÜRZBURG Beratung

(In-vitro-Kontrakturtest,
genetische MH-Diagnostik)

Prof. Dr. Frank Schuster

Zentrum für Maligne Hyperthermie
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Zentrum Operative Medizin
Universität Würzburg
Oberdürrbacher Straße 6
97080 Würzburg, Deutschland
Tel.: +49 (0)931 20130735
Fax: +49 (0)931 20130039
E-Mail: AN_MH@ukw.de
www.anaesthesia.ukw.de

BASEL Beratung

(In-vitro-Kontrakturtest,
genetische MH-Diagnostik)

Prof. Dr. Thierry Girard

Departement Anästhesie
Universitätsspital Basel
Spitalstraße 21/Petersgraben 4
4031 Basel/Schweiz
Tel.: +41 61 2657254
Fax: +41 61 2657320
E-Mail: thierry.girard@unibas.ch
www.anaesthesia.ch/

WIEN Beratung

(In-vitro-Kontrakturtest,
genetische MH-Diagnostik)

Dr. Andrea Michalek

Klinik für Anästhesie
und allgemeine Intensivmedizin
Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien/Österreich
Tel.: +43 1 404004144
Fax: +43 1 404006422
E-Mail: mh-info.anaesthesia@univie.ac.at
www.meduniwien.ac.at/typo3/index.php?id=1784

the European Malignant Hyperthermia Group. *Brit J Anaesth* 2010;105:417-420

10. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weißhorn R, Wappler F: Dantrolene: a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anesthesia* 2004;59:364-373
11. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB: Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. A Report from The North

American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesthesiology* 2008;108:603-611

12. Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK, Smith AF: The Helsinki Declaration on patient safety in anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:592-597
13. Arriaga AF, Bader AM, Wong JM, Lipsitz SR, Berry WR, Ziewacz JE, et al: Simulation-based trial of surgical-crisis checklists. *N Engl J Med* 2013;368: 246-253.

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.
Frank Wappler**

Klinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin, Klinikum
der Universität Witten/Herdecke,
Krankenhaus Köln-Merheim
Ostmerheimer Straße 200
51109 Köln, Deutschland
E-Mail: wapplerf@kliniken-koeln.de

**Deutschlandweite Hotline für MH-Notfälle:
07571 100-2828 (Prof. Dr. W. Klingler, SRH Kliniken Sigmaringen)**