

Malignant hyperthermia

T. Girard · O. Bandschapp

Maligne Hyperthermie

► **Zitierweise:** Girard T, Bandschapp O: Maligne Hyperthermie. Anästh Intensivmed 2019;60:135–143. DOI: 10.19224/ai2019.135

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

Schlüsselwörter

Maligne Hyperthermie – MH-Empfindlichkeit – MH-Diagnostik – In-vitro-Kontrakturtest

Keywords

Malignant Hyperthermia – MH Susceptibility – MH Diagnostics – In-vitro Contracture Testing

Zusammenfassung

Die Maligne Hyperthermie (MH) wird beim genetisch prädisponierten Patienten vor allem durch volatile Anästhetika sowie das depolarisierende Muskelrelaxanz Succinylcholin ausgelöst. Für Anästhesisten von besonderer Bedeutung sind das Erkennen und die korrekte Therapie einer MH-Krise, was profunde Kenntnisse der pathophysiologischen Zusammenhänge voraussetzt. Ebenso wichtig sind die korrekte Planung und Vorbereitung bei Patienten mit einer bekannten MH-Empfindlichkeit. Schlussendlich müssen Anästhesisten auch die Möglichkeiten der MH-Diagnostik in groben Zügen kennen, um die Resultate von molekulargenetischen Untersuchungen und des In-vitro-Kontrakturtests korrekt interpretieren zu können. Patienten mit einem auf MH verdächtigen klinischen Ereignis sollten zur weiteren Diagnostik einem MH-Diagnostikzentrum zugewiesen werden.

Summary

In genetically predisposed individuals malignant hyperthermia (MH) is mainly triggered by volatile anaesthetics and the depolarising muscle relaxant succinylcholine. Anaesthetists need to be familiar with pathophysiology of MH in order to recognise and treat MH episodes in a timely manner. Equally important is the knowledge about planning and preparation in case of anaesthesia in a patient with known MH susceptibility. Finally, anaesthetists should be able to understand the results of molecular genetic

analysis and in-vitro contracture testing. Patients having had suspicious episodes need to be referred to a specialised MH investigation centre.

Einleitung

Bei der Malignen Hyperthermie (MH) handelt es sich um eine subklinische Myopathie genetisch prädisponierter Personen. Der Kontakt mit Triggersubstanzen löst eine hypermetabole Reaktion aus, welche – wird sie nicht rasch erkannt und entsprechend behandelt – tödlich enden kann. Das Krankheitsbild ist seit den 1960er Jahren bekannt und wurde erstmals in Australien zusammen mit dem autosomalen Erbgang beschrieben [1]. Die MH ist nach wie vor ein relevantes Krankheitsbild in der klinischen Anästhesie, kann jedoch auch in der Intensivmedizin aufgrund der zunehmenden Anwendung volatiler Anästhetika zur Sedierung beobachtet werden [2].

Sowohl die Inzidenz der MH-Krisen als auch die Prävalenz der MH-Empfindlichkeit sind bis heute ungeklärt.

- Bezüglich der **Inzidenz** besteht für die MH keine Meldepflicht, weshalb es unmöglich ist, ein genaues Register über MH-Krisen zu führen. Fulminante MH-Krisen sind zwar relativ typisch und werden wohl meist erkannt, abortive Krisen können aber durchaus übersehen werden. Hierfür

spricht auch die Tatsache, dass Patienten mehrere unauffällige Narkosen mit Triggersubstanzen haben können, bevor sie in einer späteren Narkose eine MH-Krise entwickeln [3].

- Die **Prävalenz** der MH-Veranlagung ist kaum abschätzbar. Ohne Kontakt zu Triggersubstanzen sind die Patienten regelmäßig asymptomatisch. Aus molekulargenetischen Untersuchungen wurde die Häufigkeit der MH-Veranlagung auf bis zu 1:2.000 geschätzt [4,5]. Trotz des autosomal-dominanten Vererbungsmusters beeinflussen Umgebungs- und persönliche Faktoren die Wahrscheinlichkeit, dass eine MH-Krise ausgelöst wird. Dies ist unter anderem daran zu sehen, dass MH-Krisen bei Männern häufiger zu sein scheinen [3,6,7].

Pathophysiologie

Allgemeines

Kalzium ist ein Schlüsselement für die Aktivierung der Skelettmuskelzelle. Das sarkoplasmatische Retikulum (SR) ist der Kalziumspeicher der Skelettmuskelzelle. Die neuromuskuläre Übertragung löst eine Depolarisation der Zellmembran aus, welche über die Oberfläche bis zum transversalen Tubulus (T-Tubulus) weitergeleitet wird. Hier wird das elektrische Signal vom **Dihydropyridinrezeptor** – dem „Voltage-Sensor“ der Skelettmuskelzelle – erkannt und an den **Ryanodinrezeptor** (RyR) weitergeleitet. Der RyR fungiert gleichzeitig als Kalziumkanal des SR und löst einen Kalziumfluss ins Myoplasma aus. Der Anstieg des myoplasmatischen Kalziums aktiviert wiederum die Interaktion von Aktin und Myosin und somit die Muskelkontraktion [8,9]. Unter Verbrauch von Adenosin-Triphosphat (ATP) pumpt die Kalzium-ATPase (SERCA) das Kalzium anschließend wieder zurück in das SR, um die myoplasmatische Konzentration entsprechend zu senken.

Der MH liegt eine Dysregulation der skelettmuskulären Kalzium-Homöostase zu Grunde: Triggersubstanzen

führen zu einem unkontrollierten Austritt von Kalzium aus dem SR und somit zur unkontrollierten Aktivierung der Skelettmuskelzelle.

- Die Veranlagung zur MH-Empfindlichkeit wird **autosomal-dominant** vererbt. Somit besteht für die Nachkommen einer MH-empfindlichen Person ein Risiko von 50%, ebenfalls empfindlich zu sein. Ein „Überspringen“ einer Generation wurde bisher nicht beobachtet, weshalb die Nachkommen von MH-negativen Eltern kein erhöhtes Risiko haben, selbst MH-empfindlich zu sein.
- Die MH ist eine klassische **pharmakogenetische Erkrankung**: Personen mit einer entsprechenden genetischen Veranlagung können beim Kontakt mit Triggersubstanzen mit einer MH-Krise reagieren. Die MH-empfindlichen Personen sind asymptomatisch, solange sie nicht einer MH-Triggersubstanz ausgesetzt sind. Dies wiederum erschwert die Diagnose der MH-Empfindlichkeit und macht spezifische diagnostische Tests notwendig.

Triggersubstanzen

Klassische Triggersubstanzen einer MH sind sämtliche volatile Anästhetika und das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin (Tab. 1).

Es ist hier wichtig zu betonen, dass auch die moderneren volatilen Anästhetika Desfluran und Sevofluran eine MH auslösen können, während Lachgas nicht

Tabelle 1

Klinisch relevante Triggersubstanzen der Malignen Hyperthermie.

Substanzgruppe	Substanzen
sämtliche volatilen Anästhetika	Äther, Cyclopropan (?), Methoxyfluran, Halothan, Isofluran, Enfluran, Sevofluran, Desfluran
depolarisierende Muskelrelaxanzien	Succinylcholin

zu den Triggersubstanzen zählt [10]. Die Potenz, eine MH-Krise auszulösen, scheint sich für die einzelnen Substanzen etwas zu unterscheiden, was sich in unterschiedlichen klinischen Verläufen äußern kann. Inwieweit Succinylcholin ohne volatile Anästhetika ebenfalls als Trigger funktioniert, wird kontrovers diskutiert [11]. Aktuell besteht jedoch in den entsprechenden Expertengremien Einigkeit darin, dass Dantrolen auch an Arbeitsplätzen ohne volatile Anästhetika vorrätig sein muss, solange dort Succinylcholin eingesetzt wird.

Molekulargenetik

In den frühen 1990er Jahren wurde das Gen des Ryanodinrezeptors (RyR1) als primärer Locus der MH-Empfindlichkeit identifiziert [12,13]. Der RyR ist eines der grössten Proteine des menschlichen Körpers und wird von über 150.000 Basenpaaren im RyR1 kodiert. Entsprechend sind genetische Untersuchungen dieses Rezeptors relativ aufwendig, wobei molekulargenetische Methoden in den letzten Jahren um ein Vielfaches effizienter geworden sind.

In über der Hälfte der MH-Familien konnten Mutationen im RyR1 nachgewiesen werden. Bei einigen wenigen (<1%) konnte eine Mutation im Gen des Dihydropyridinrezeptors identifiziert werden. Auch heute ist jedoch die genetische Grundlage der MH-Empfindlichkeit bei ca. 30–40% aller MH-Familien weiterhin unbekannt [14].

MH-Episode

Klinische Zeichen

Die klinischen Zeichen einer MH-Episode sind durch den in der Skelettmuskulatur entstehenden **Hypermetabolismus** geprägt (Tab. 2).

- Zunächst kommt es zu einer unkontrollierten Aktivierung der Skelettmuskulatur, wahrscheinlich bedingt durch eine direkte Stimulation des RyR durch volatile Anästhetika. Ein über mehrere Minuten anhaltender **Masseterspasmus** kann dabei ein frühes MH-Zeichen sein. Weil der RyR direkt stimuliert wird, kann es

auch bei einem Patienten unter adäquater neuromuskulärer Blockade zur Zunahme des Tonus der Skelettmuskulatur (Rigor) kommen.

- Ein Anstieg des Sauerstoffverbrauchs, eine Zunahme der CO₂-Produktion sowie ein Anstieg der Herzfrequenz sind frühe Zeichen eines Hypermetabolismus. An dieser Stelle sei darauf verwiesen, dass die **Hyperthermie** in vielen Lehrbüchern und Übersichtsartikeln in diesem Kontext nach wie vor als Spätzeichen beschrieben wird. Historisch betrachtet ist dies sicherlich korrekt, zumal vor Einführung der Kapnometrie bei einem CO₂-Anstieg zunächst klinische Zeichen wie Schwitzen und Rötung der Haut imponierten und eine Hyperthermie erst später im Verlauf zu beobachten war. Heute gehört jedoch die Messung des expiratorischen CO₂ genauso zum anästhesiologischen Überwachungsstandard wie die Bestimmung von in- und expiratorischer Sauerstoffkonzentration. Unter solchen Bedingungen wird ein Anstieg des CO₂ kontinuierlich durch die Anpassung des Atemminutenvolumens korrigiert. Analog wird ein Abfall der in- und expiratorischen Sauerstoffkonzentration ebenfalls sofort bemerkt und umgehend behoben. Diese „kontinuierliche Therapie“ einer MH-Episode – ohne diese überhaupt als solche zu erkennen – führt dazu, dass heute der Temperaturanstieg durchaus als Frühsymptom einer MH-Episode bezeichnet werden kann [15]. Dies belegt auch eine Analyse von 268 MH-Episoden, die zeigen konnte, dass der Temperaturanstieg in über 60% der Fälle zu den ersten klinischen Zeichen zählte [3,6].

Wie in Tabelle 3 dargestellt, müssen verschiedene Krankheitsbilder differentialdiagnostisch von der MH abgegrenzt werden. Zusätzlich ist auch eine Abgrenzung der MH gegenüber einer **Anästhetika-induzierten Rhabdomyolyse (AIR)** wichtig [16].

Die AIR kann zwar von denselben Medikamenten (volatile Anästhetika

und Succinylcholin) ausgelöst werden und sich auch klinisch ähnlich („MH-like“) präsentieren, doch es bestehen klare pathophysiologische Unterschiede.

Während die Prädisposition zur MH häufig auf Mutationen im RYR1 beruht, liegt die Ursache einer AIR in einer erhöhten Fragilität des Sarkolemms wie zum Beispiel bei der Duchenne-Myopathie [16]. Die Grundursache einer MH-Reaktion ist dagegen der Hypermetabolismus. Dies verursacht unter anderem den initialen CO₂-Anstieg mit den oben beschriebenen weiteren klinischen Zeichen. Bei der AIR liegt die Ursache in einer Destruktion des Sarkolemms mit Freisetzung von zellulären Bestandteilen wie Creatinkinase und Kalium. Das freigesetzte Kalium kann dann im EKG die T-Wellen erhöhen, Bradykardien und andere Rhythmusstörungen verursachen oder auch innerhalb kurzer Zeit zum Herzstillstand führen. Allerdings sind

auch verzögerte Reaktionen möglich (z.B. Kreislaufstillstand im Aufwachraum). Über erhöhte CO₂-Werte im Rahmen einer AIR wurde zwar berichtet, diese scheinen jedoch, wenn überhaupt, ein eher spätes Zeichen zu sein. Dasselbe gilt für einen Temperaturanstieg, der ebenfalls bei AIR beschrieben wurde, in der Regel aber erst später und nicht in dem Ausmaß wie bei einer MH zu beobachten war. Diese Unterscheidung ist insofern wichtig, da sich die Behandlungsprioritäten einer AIR klar von denen einer MH-Krise unterscheiden: Während bei einer AIR der primäre Fokus auf der Senkung des Kaliumspiegels und ggf. der kardiopulmonalen Reanimation liegen muss, steht bei der MH die unverzügliche Dantrolengabe und die physikalische Kühlung der Betroffenen im Vordergrund. Die Gabe von Dantrolen hat im Falle einer AIR keinen therapeutischen Effekt und bindet nur unnötig Ressourcen [16].

Therapie der MH-Episode

Grundprinzipien

Die Therapie einer MH-Episode verlangt vom behandelnden Team ein rasches und korrektes Vorgehen, um diese potentiell tödliche Komplikation zu beherrschen.

Aufgrund der Seltenheit des Ereignisses kann das Team in der Regel nicht auf eigene Erfahrungen zurückgreifen. Hilfreich können hier jedoch Erfahrungen sein, welche im Rahmen von medizinischen Simulationen gewonnen wurden [17]. In anderen Berufsfeldern, die regelmässig mit kritischen Situationen konfrontiert werden, hat sich gezeigt, dass die Prinzipien des **Crisis Resource Management (CRM)** für die erfolgreiche Bewältigung von Zwischenfällen relevant sind. Hierbei stehen die so genannten **non-technical Skills** für eine erfolgreiche Teamleistung im Vordergrund. Faktoren wie Kommunikation, Führungsverhalten und Team-Zusammenarbeit spielen in diesem Zusammenhang eine wesentliche Rolle. Prinzipien des CRM können durchaus

Tabelle 2

Klinische Zeichen einer MH-Episode.

Einteilung	Symptome
erhöhte Muskelaktivität	<ul style="list-style-type: none"> • generalisiert erhöhter Muskeltonus (Rigor) • Masseterspasmus nach Succinylcholin (Trismus) • erhöhte Kreatinkinase (CK) • Myoglobinnämie • Myoglobinurie
erhöhter Metabolismus	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperkapnie • Tachykardie • Azidose • Hyperthermie

Tabelle 3

Differentialdiagnose einer MH-Krise.

- oberflächliche Anästhesie
- septisches Zustandsbild
- Rückatmung oder Defekt im Narkose-respirator
- Hyperkapnie bei Kapnoperitoneum
- anaphylaktische Reaktion
- thyreotoxische Krise
- Phäochromozytom
- Amphetamine, Kokain, Ecstasy u.ä.
- malignes neuroleptisches Syndrom
- serotoninerges Syndrom

auch auf Erkennung und Therapie einer MH-Episode angewandt werden [18].

Symptomatische Therapie

Sobald die Verdachtsdiagnose einer MH-Episode gestellt wird, beginnt die symptomatische Therapie [19].

- Als erster Schritt wird – sofern möglich – die Gabe sämtlicher Triggersubstanzen beendet. Das volatile Anästhetikum wird sofort gestoppt und der Verdampfer vom Beatmungsgerät entfernt, was einerseits ein versehentliches Aktivieren des Verdampfers verhindert und andererseits die Gefahr kleiner Leckagen eliminiert. Gleichzeitig muss auf ein intravenöses Anästhesieverfahren gewechselt werden.
- Sofort wird der Frischgasfluss mit einer F_iO_2 von 1,0 auf mindestens 10 l/min erhöht. Die Beatmungsschläuche können kurzfristig vom Tubus getrennt und das System mit dem Sauerstoff-Flush gespült werden. Auf diese Weise kann ein grosser Teil der im System befindlichen volatilen Anästhetika eliminiert werden. Der Frischgasfluss bleibt darüber hinaus erhöht, um eine Rückatmung zu verhindern. Dies ist von zentraler Bedeutung, da der Patient – je nach Dauer der Anästhesie bis zum MH-Ereignis – grössere Mengen an volatilen Anästhetika „speichert“ und entsprechend ausatmet.
- Ein Wechsel des Beatmungsgerätes wird nicht empfohlen, weil dies zeitaufwändig und ineffektiv ist und Personalressourcen für andere Aufgaben benötigt werden [19,20]. Da es jedoch bei neueren Beatmungsgeräten teilweise deutlich länger dauert, bis die Konzentration an volatilen Anästhetika auf ein Minimum sinkt, erscheint hier der Einsatz eines Aktivkohlefilters (s. u.) sinnvoll.
- Da einer MH-Episode wie beschrieben ein hypermetaboler Zustand zugrunde liegt, ist auf ein ausreichendes Sauerstoffangebot und auf eine ausreichende Ventilation zu achten. Beides kann heute durch in moderne

Respiratoren integrierte Messsysteme kontinuierlich überwacht werden. Anhand des Atemminutenvolumens (AMV) und der in- bzw. expiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_iO_2 bzw. F_eO_2) kann der Sauerstoffverbrauch (VO_2) relativ einfach ermittelt werden:

$$VO_2 = (F_iO_2 - F_eO_2) \times AMV$$

Klinisches Beispiel: $F_iO_2 = 1,0$, $F_eO_2 = 0,87$, $AMV = 14,5$ l/min \rightarrow
 $VO_2 = (1,0 - 0,87) \times 14,5$ l/min =
 $0,13 \times 14,5$ l/min = 1,885 l/min

- Eine weitere symptomatische Massnahme ist die **aktive Kühlung**. Diese beinhaltet den Einsatz gekühlter Infusionslösungen, externe Kühlung unter den Achseln und in den Leisten, interne Kühlung durch Spülung mit kalter Lösung sowie in extremen Situationen die Kühlung durch eine extrakorporale Zirkulation (z.B. durch einen Hämofilter). Sobald die Körperkerntemperatur unter $38,5$ °C gesunken ist, soll nicht weiter gekühlt werden [19].
- Hyperkaliämie, Azidose, Arrhythmien und Rhabdomyolyse werden ebenfalls symptomatisch behandelt (Tab. 4).

Dantrolen

Dantrolen blockiert den RYR und somit die unkontrollierte Freisetzung von Kalzium in das Sarkoplasma der Skelettmuskelzelle [21]. Die Gabe von Dantrolen ist unverändert die einzige verfügbare spezifische Therapieoption bei MH.

Der Ablauf der Therapie einer MH-Episode ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

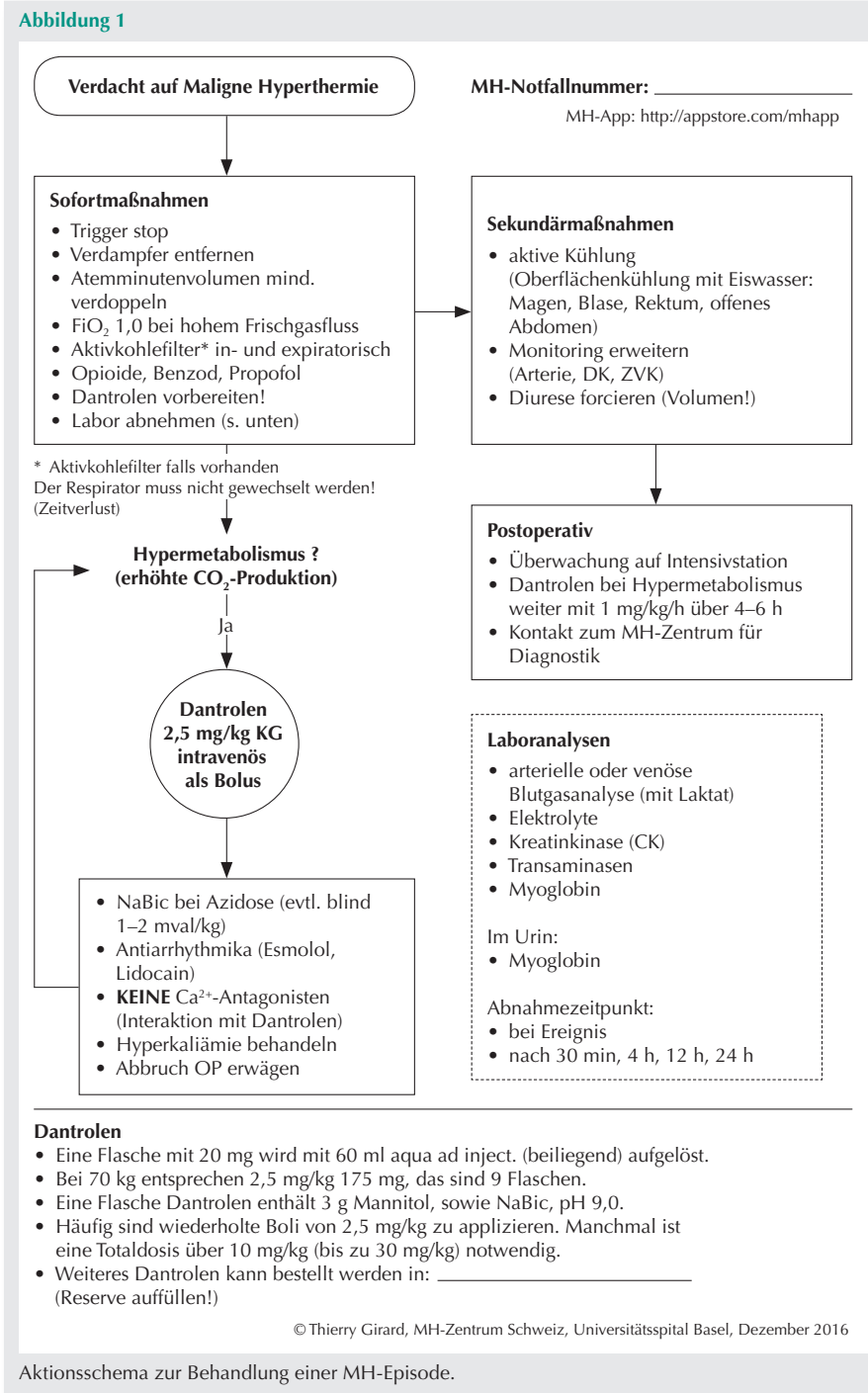
- Es wird empfohlen, initial einen intravenösen Bolus von 2–2,5 mg/kg Körpergewicht (KG) zu applizieren [19,21]. Somit sind für einen Erwachsenen von 90 kg KG insgesamt über 220 mg Dantrolen notwendig, was 11 Ampullen à 20 mg entspricht. Weil das lyophilisierte Dantrolen relativ schlecht löslich ist, muss für die Auflösung von Dantrolen zusätzliche personelle Unterstützung angefordert werden.
- Je früher Dantrolen eingesetzt wird, umso geringer scheinen Morbidität und Letalität zu sein.
- Die initiale Dosis wird so lange wiederholt, bis der Hypermetabolismus

Tabelle 4

Symptomatische Therapie der MH-Episode (modifiziert nach [18]). **KG**=Körpergewicht.

Pathologie	Behandlung
Hypermetabolismus	<ul style="list-style-type: none"> • hohes Sauerstoffangebot • hohes Atemminutenvolumen
Hyperthermie	<ul style="list-style-type: none"> • gekühlte Infusionslösungen (2000–3000 ml kristalloide Flüssigkeit mit 4 °C) • Oberflächenkühlung in Achselhöhlen und Leisten • bei abdominaler Chirurgie: Spülung mit kühler Flüssigkeit • andere Kühlungsoptionen wie Hämofiltration etc. • keine weitere Kühlung bei Temperatur $<38,5$ °C
Hyperkaliämie	<ul style="list-style-type: none"> • Infusion mit Glukose und Insulin: 50% Glukose 50 ml mit 50 Einheiten Insulin • Kalzium-Chlorid 0,1 mmol/kg KG i.v. • bei Bedarf Dialyse
Azidose	<ul style="list-style-type: none"> • Beatmung mit hohem Atemminutenvolumen bis zur Normokapnie • bei schwerer Azidose (pH $<7,2$) Natrium-Bikarbonat i.v.
Arrhythmie	<ul style="list-style-type: none"> • Amiodaron 300 mg i.v. • Beta-Blockade (zum Beispiel mit Esmolol, Propranolol, Metoprolol)
Rhabdomyolyse	<ul style="list-style-type: none"> • Diurese aufrechterhalten, mind. 2 ml/kg KG/h • Volumengabe: kristalloide Infusionen • Mannitol 1 g/kg KG (im Dantrolen ist Mannitol enthalten) • Furosemid 0,5–1 mg/kg KG

Abbildung 1



In der Zwischenzeit liegen aus den USA auch positive Erfahrungen bei Patienten mit MH-Verdacht vor; diese wurden jedoch bisher nicht publiziert. Der Vorteil von Ryanodex® liegt in der einfacheren Handhabung und damit in der Tatsache, dass für die Zubereitung kaum zusätzliches Personal benötigt wird. Ob der Zeitgewinn bis zur Injektion von Dantrolen effektiv auch einen klinischen Vorteil bietet, ist bisher nicht untersucht.

Aktivkohlefilter

Aktivkohle besteht vor allem aus Kohlenstoff und besitzt eine hochporöse Struktur. Somit entsteht eine sehr große innere Oberfläche, die dieser Substanz ihre charakteristische Adsorptionsfähigkeit verleiht. In der Medizin wird Aktivkohle schon seit langem als sogenannte Medizinalkohle bei bestimmten Intoxikationen eingesetzt, während sie in der Industrie zur Adsorption einer Vielzahl von flüssigen oder gasförmigen Substanzen verwendet wird. Auch militärisch findet sie bei Atemschutzmasken seit über hundert Jahren Verwendung. Aktivkohle ist sehr lange haltbar, es ist jedoch zu beachten, dass die Adsorption einer Sättigungskinetik unterliegt. Im Gegensatz zum in der Anästhesie verwendeten Atemkalk verfärbt sich Aktivkohle bei zunehmender Sättigung nicht, so dass gesättigte von ungesättigter Aktivkohle optisch nicht unterschieden werden kann.

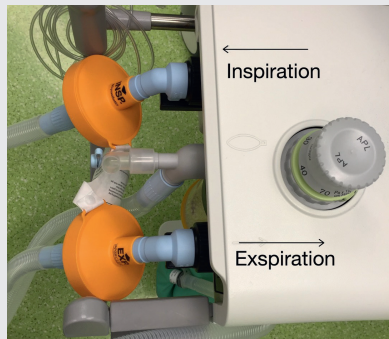
Während bei Respiratoren alter Bauart der Einsatz eines Aktivkohlefilters im Vergleich zur Erhöhung des Frischgasflusses kaum einen Vorteil zeigte [20], sind modernere Beatmungsgeräte deutlich komplexer konstruiert und die Auswaschzeit volatiler Anästhetika ist teilweise um Stunden verlängert [24–26]. Kürzlich wurden Aktivkohlefilter zugelassen, die bei einer MH-Episode sowohl in den In- als auch in den Expirationsschenkel eingesetzt werden können (Abb. 2) und zu einer raschen Konzentrationsabnahme volatiler Anästhetika führen [27]. Ob sich daraus für die Patienten ein relevanter Vorteil ergibt, ist derzeit unbekannt, trotzdem werden sie von MH-Vereinigungen empfohlen (<http://www.mhaus.org>).

rückläufig ist. Hierzu ist es durchaus möglich, dass das häufig erwähnte Dosierungsmaximum von 10 mg/kg KG Dantrolen überschritten werden muss [19].

Im Jahr 2014 wurde in den USA eine neue Formulierung von Dantrolen zu-

gelassen. Es handelt sich um eine Suspension von Nanopartikeln und hat den klaren Vorteil, dass mit nur 5 ml Aqua destillata insgesamt 250 mg Dantrolen augenblicklich gelöst werden [22]. Dieses Ryanodex® ist im Tierversuch in der Wirkung mit Dantrolen identisch [23].

Abbildung 2



Einsatz der Aktivkohlefilter.

Monitoring

Während einer MH-Episode kommt es sehr häufig zu Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems, der Nierenfunktion sowie des Säure-Basenhaushalts. Somit ist neben der primären Therapie auch eine adäquate Überwachung essentiell, die zumindest eine invasive Blutdruckmessung sowie einen Blasenkatheter zur Erfassung der stündlichen Urinmenge umfassen soll. Ein zentralvenöser Zugang kann für die Verabreichung von Katecholaminen hilfreich sein. In erster Linie sollten jedoch genügend periphere venöse Zugänge gelegt werden.

Nachbehandlung

Im Anschluss an eine MH-Krise muss der Patient intensivmedizinisch überwacht werden, um weiterhin auf Zeichen des Hypermetabolismus zu achten [19]. Die MH-bedingte Rhabdomyolyse kann in der Folge sowohl zu einer Nierenschädigung als auch zu einem Kompartmentsyndrom führen.

Im weiteren Verlauf sollte mit einem **MH-Zentrum** Kontakt aufgenommen und die weitere Diagnostik geplant werden. Eine Liste der von der Europäischen MH-Gruppe (EMHG) akkreditierten MH-Zentren findet sich unter <http://www.emhg.org>. Der Patient muss darüber informiert werden, dass er möglicherweise MH-empfindlich ist, was aufgrund des autosomal-dominanten Erbganges nicht nur für ihn, sondern auch für seine Familie von Bedeutung ist.

MH-Risiko bei Muskelerkrankungen

Die MH ist eine subklinische Myopathie, und es ist naheliegend, dass auch bei anderen Muskelerkrankungen der Kontakt zu Triggersubstanzen in hypermetabolen Reaktionen resultieren könnte. Depolarisierende Muskelrelaxanzien führen zu einer unkontrollierten Aktivierung der Skelettmuskulatur, was klinisch als Faszikulation zu beobachten ist. Volatile Anästhetika verändern das Verhalten des RYR, indem die Öffnungswahrscheinlichkeit erhöht und der Kalziumausstrom aus dem sarkoplasmatischen Retikulum verstärkt wird. Beide Mechanismen können bei Patienten mit bestimmten Muskelerkrankungen zu einer hypermetabolen Situation oder Rhabdomyolyse führen. Im Gegensatz dazu beruht die MH-Krise auf einer postjunctional verursachten Störung der Kalziumhomöostase und unterscheidet sich pathophysiologisch grundlegend von diesen unspezifischen hypermetabolen Zuständen [28,29].

Es wäre falsch, bei sämtlichen Myopathien grundsätzlich auf den Einsatz von Triggersubstanzen zu verzichten [30]. Ein solches Vorgehen ist einerseits pathophysiologisch nicht gerechtfertigt und würde andererseits in direkter Folge zu einem undifferenzierten Einsatz von Propofol bei Patienten mit Myopathien führen. Dies wiederum ist nicht unproblematisch, zumal Propofol z.B. bei mitochondrialen Muskelerkrankungen zumindest theoretisch ein größeres Potential für unerwünschte Nebenwirkungen zu haben scheint als MH-Triggersubstanzen [28,31,32].

Patienten, die unter Myopathien mit genetischen Veränderungen des Ryanodin- bzw. Dihydropyridinrezeptors leiden, weisen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine MH-Empfindlichkeit auf [33]. In solchen Fällen muss auf Triggersubstanzen verzichtet werden (Tab. 5).

Bei vielen anderen Myopathien kann es wie erwähnt jedoch zu hypermetabolen „MH-ähnlichen“ Situationen kommen,

Tabelle 5

Myopathien mit einer Assoziation zur malignen Hyperthermie.

- Central Core Disease (CCD)
- Multi-minicore Disease (MMD)
- King Denborough Syndrom
- Nemaline Myopathy (auch Rodomyopathy)
- Hypokaliämie periodische Paralyse

weshalb Temperatur und Säure/Basenhaushalt entsprechend überwacht werden müssen.

MH ohne Triggersubstanzen

Gelegentlich wird von Patienten berichtet, die ohne Kontakt zu den klassischen Triggersubstanzen MH-ähnliche Krisen entwickeln [34,35]. Hierzu gehören unter anderem hypermetabole Reaktionen in Verbindung mit Hitzschlag, anstrengungsinduzierter Rhabdomyolyse sowie Statin-Myopathie [36]. Höchstwahrscheinlich handelt es sich dabei um Krankheitsbilder mit unterschiedlicher Ätiologie, und es scheint eine Gruppe MH-empfindlicher Personen zu geben, die bei großer körperlicher Anstrengung ein erhöhtes Risiko für Muskelkrämpfe und Rhabdomyolyse aufweisen.

Eine Assoziation besteht ebenfalls zum **anstrengungsinduzierten Hitzschlag** (Exertional Heatstroke), was auch durch eine Reihe genetischer Untersuchungen bestätigt wird [35–39]. Angesichts der Seltenheit dieser Ereignisse wird für MH-empfindliche Personen keine Einschränkung der körperlichen Aktivität empfohlen, zumal das Phänomen der nicht-pharmakologischen Auslösung einer MH-Krise auf eine spezielle Subpopulation begrenzt zu sein scheint. Dabei handelt es sich um Personen mit klinischen Zeichen einer Myopathie bzw. mehreren Mutationen im RYR1. Einige der betroffenen Patienten hatten sowohl im mütterlichen als auch im väterlichen Allel ihres RYR1 eine Mutation [34,35,38,40]. Bei der Therapie dieses Krankheitsbilds, das mit Hyperkaliämie, Rhabdomyolyse und Hyperthermie einhergeht, muss auf zusätzliche Stressoren der Skelettmuskulatur verzichtet werden

[41]. So soll bei diesen Patienten für eine (notfallmäßige) endotracheale Intubation Rocuronium anstelle von Succinylcholin verwendet werden. Ob Dantrolen in dieser hypermetabolen Situation hilfreich ist, bleibt umstritten [35,40].

Diagnostik

Die MH ist eine subklinische Myopathie und somit im Alltag asymptomatisch. Entsprechend kann die Diagnose einer MH nur mit spezialisierten Tests oder klinisch anhand einer MH-Krise gestellt werden.

Für Forschungszwecke wurde ein Scoring-System für die klinische MH-Krise entwickelt [42]. Die klinischen Episoden sind jedoch in der Regel nicht eindeutig und von den möglichen Differentialdiagnosen (Tab. 3) oftmals nur schwer abgrenzbar. Daher haben spezifische diagnostische Tests in der MH-Diagnostik einen wichtigen Stellenwert.

- Getestet werden einerseits Personen, die ein MH-verdächtiges Ereignis erlebt haben, andererseits Angehörige von Familien, in denen MH bekannt ist [43]. Bei Letzteren wird die Diagnostik als „präsymptomatisch“ bezeichnet.
- Der **In-vitro-Muskelkontrakturtest** (IVCT) ist seit den späten 1970er Jahren etabliert. Das Testprotokoll ist zwischen den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) und Europa leicht unterschiedlich. Bei nüchternen Patienten wird aus dem M. quadriceps eine offene Muskelbiopsie entnommen. Diese vitale Muskelbiopsie wird im Labor unter Elektrostimulation den Triggersubstanzen Halothan und Koffein ausgesetzt. Reagiert der Muskel mit einer pathologischen Kontraktur, so kann die Diagnose MH-empfindlich (MH susceptible, MHS) gestellt werden. Kommt es weder unter Halothan noch unter Koffein zur pathologischen Kontraktur, so ist der Patient MH-negativ (MHN). Der IVCT ist als aufgrund seiner Invasivität als Screeninguntersuchung

ungeeignet. Zudem ist der Test sehr zeit- und personalaufwändig.

- Schon im Jahr 2001 wurden von der Europäischen MH-Gruppe (EMHG) Richtlinien für die molekulargenetische Testung auf MH publiziert; diese wurden vor kurzem aktualisiert [43]. Die molekulargenetische Diagnostik hat offensichtliche Vorteile, zumal eine Blutentnahme in der Regel ausreicht und die zu testende Person demnach nicht ins MH-Zentrum anreisen muss [44]. Der wichtigste Nachteil dieser Methode ist, dass aufgrund der Heterogenität der MH ein Ausschluss einer MH-Empfindlichkeit unmöglich ist [43]. Kann eine MH-verursachende Mutation nachgewiesen werden, so ist die MH-Empfindlichkeit bestätigt. Allerdings kann auch bei Abwesenheit sämtlicher heute bekannter RYR1-Mutationen eine MH-Empfindlichkeit nicht sicher ausgeschlossen werden. Bei ca. 30% der MH-Familien sind die genetischen Ursachen der MH weiterhin unklar, so dass nur der IVCT eine MH sicher ausschließen kann. Da die Sensitivität dieses Testverfahrens bei nahezu 100% liegt, ergibt sich, dass Personen mit

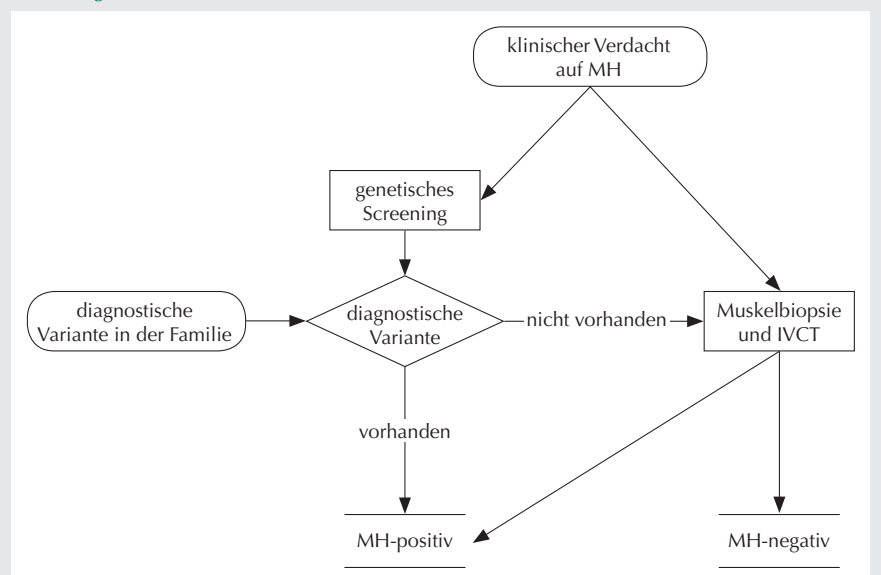
negativem genetischem Resultat zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer MH-Empfindlichkeit einen IVCT benötigen (Abb. 3).

Anästhesie bei MH-empfindlichen Patienten

Anästhesieverfahren

Bei bekannter MH-Empfindlichkeit müssen selbstverständlich die **MH-Triggersubstanzen** vermieden werden. Wenn vom geplanten operativen Vorgehen her möglich, so ist ein **Regionalanästhesieverfahren** zu bevorzugen. Sämtliche Lokalanästhetika mit oder ohne Adrenalinzusatz können problemlos verwendet werden. Ist eine Allgemeinanästhesie geplant, so muss der Arbeitsplatz entsprechend vorbereitet werden (s. u.). Abgesehen von den Triggersubstanzen sind alle gängigen intravenösen Substanzen erlaubt: Propofol, Etomidate, Midazolam, Opioide, nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien sowie Acetylcholinesterase-Hemmer. Eine Dantrolenprophylaxe, wie sie vor Jahrzehnten durchgeführt wurde, gilt heute als obsolet [45]. Die Überwachung entspricht dem üblichen Standard und

Abbildung 3



Ablauf der Diagnostik auf Maligne Hyperthermie.

muss sowohl Kapnographie, als auch ein kontinuierliches Temperaturmonitoring beinhalten.

Arbeitsplatzvorbereitung

Werden Patienten mit bekannter MH-Empfindlichkeit anästhesiert, so ist der Arbeitsplatz entsprechend vorzubereiten. Hierzu gehört die Überprüfung der Dantrolen-Reserven inkl. deren Ablaufdatum. Ebenfalls müssen die Beatmungsgeräte in der Anästhesievorbereitung, im OP-Saal sowie ggf. im Aufwachraum bzw. der Intensivstation entsprechend vorbereitet werden.

Auch Restbestände volatiler Anästhetika im Beatmungsgerät oder im Schlauchsystem können MH-Episoden auslösen.

Der Verdampfer wird entfernt, und sämtliche Teile, die mit volatilen Anästhetika in Kontakt gekommen sind (Beatmungsschläuche, Kartusche mit Absorberkalk), werden ausgetauscht. Früher wurde empfohlen, den Respirator sodann mit einem Frischgasfluss von 10 l/min für insgesamt 10–20 Minuten zu spülen [20]. Bei neueren Beatmungsgeräten hat sich jedoch gezeigt, dass diese Auswaschzeit gerätespezifisch ist und bis zu mehreren Stunden dauern kann [26,46]. Die Vorbereitungszeit für ein Beatmungsgerät kann mit einem Aktivkohlefilter (s. o.) drastisch reduziert werden [47,48]. Andere Autoren plädieren für ein Reservegerät, welches keinen Kontakt zu volatilen Anästhetika hatte [49].

Postoperative Überwachung

Die postoperative Überwachung von MH-empfindlichen Patienten unterscheidet sich grundsätzlich nicht von MH-negativen Patienten [45]. Bei Auffälligkeiten wie Temperaturanstieg, Zeichen einer Azidose oder Braunverfärbung des Urins müssen entsprechende Laboruntersuchungen angeordnet werden. Auch ambulante Eingriffe sind problemlos möglich, die empfohlene Überwachungszeit beträgt ungefähr 2,5 Stunden [45,50].

Literatur

- Denborough MA, Lovell R: Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 1960;276:45
- Schuster F, Moegele S, Johannsen S, Roewer N: Malignant hyperthermia in the intensive care setting. *Crit Care* 2014;18:411
- Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB: Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg* 2010;110:498–507
- Ibarra M CA, Wu S, Murayama K, Minami N, Ichihara Y, Kikuchi H, et al: Malignant hyperthermia in Japan: mutation screening of the entire ryanodine receptor type 1 gene coding region by direct sequencing. *Anesthesiology* 2006;104:1146–1154
- Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen J-F, et al: Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 2002;97:1067–1074
- Riazi S, Larach MG, Hu C, Wijeyesundera D, Massey C, Kraeva N: Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anaesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg* 2014;118:381–387
- Islander G, Rydenfelt K, Ranklev E, Bodelsson M: Male preponderance of patients testing positive for malignant hyperthermia susceptibility. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:614–620
- Treves S, Anderson AA, Ducreux S, Divet A, Bleunven C, Grasso C, et al: Ryanodine receptor 1 mutations, dysregulation of calcium homeostasis and neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2005;15:577–587
- Rüffert H, Wehner M, Deutrich C, Olthoff D: Maligne Hyperthermie. *Anästhesist* 2007;56:923–929
- Hopkins PM. Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *Br J Anaesth* 2011;107:48–56
- Dexter F, Epstein RH, Wachtel RE, Rosenberg H: Estimate of the relative risk of succinylcholine for triggering malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2013;116:118–122
- McCarthy TV, Healy JM, Heffron JJ, Lehane M, Deufel T, Lehmann-Horn F, et al: Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. *Nature* 1990;343:562–564
- MacLennan DH, Duff C, Zorzato F, Fujii J, Phillips M, Korneluk RG, et al: Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature* 1990;343:559–561
- Stowell KM: DNA testing for malignant hyperthermia: the reality and the dream. *Anesth Analg* 2014;118:397–406
- Larach MG, Brandom B, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB: Malignant Hyperthermia Deaths Related to Inadequate Temperature Monitoring, 2007–2012. *Anesth Analg* 2014;119:1359–1366
- Gray RM: Anesthesia-induced rhabdomyolysis or malignant hyperthermia: is defining the crisis important? *Paediatr Anaesth* 2017;27:490–493
- Harrison TK, Manser T, Howard SK, Gaba DM: Use of cognitive aids in a simulated anesthetic crisis. *Anesth Analg* 2006;103:551–556
- Isaak RS, Stiegler MP: Review of crisis resource management (CRM) principles in the setting of intraoperative malignant hyperthermia. *J Anesth* 2016;30:298–306
- Glahn KPE, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MM, Urwyler A, et al: Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth* 2010;105:417–420
- Reber A, Schumacher P, Urwyler A: Effects of three different types of management on the elimination kinetics of volatile anaesthetics. Implications for malignant hyperthermia treatment. *Anaesthesia* 1993;48:862–865
- Gerbershagen MU, Fiege M, Krause T, Agarwal K, Wappler F: Dantrolen. Pharmakologische und therapeutische Aspekte. *Anästhesist* 2003;52:238–245
- Zavilla CM, Skledar S, Lang MB, Gross C: Implementation of a new dantrolene formulation across a multifacility health system. *Am J Health Syst Pharm* 2016;73:463–467
- Schütte JK, Becker S, Burmester S, Starosse A, Lenz D, Kröner L, et al: Comparison of the therapeutic effectiveness of a dantrolene sodium solution and a novel nanocrystalline suspension of dantrolene sodium in malignant hyperthermia normal and susceptible pigs. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:256–264
- Whitty RJ, Wong GK, Petroz GC, Pehora C, Crawford MW: Preparation of the Dräger Fabius GS workstation for malignant hyperthermia-susceptible patients. *Can J Anesth* 2009;56:497–501

Medical Education

Review Articles

25. Jones CC, Bennett KK, Kim TWT, Bulger TF, Pollock N: Preparation of Datex-Ohmeda Aestiva and Aisys anaesthetic machines for use in malignant hyperthermia susceptible patients. *Anaesth Intensive Care* 2012;40:490–497
26. Cottron N, Larcher C, Sommet A, et al: The sevoflurane washout profile of seven recent anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible adults and infants: a bench test study. *Anesth Analg* 2014;119:67–75
27. Birgenheier N, Stoker R, Westenskow D, Orr J: Activated charcoal effectively removes inhaled anesthetics from modern anesthesia machines. *Anesth Analg* 2011;112:1363–1370
28. Gerbershagen MU, Wappler F: Anästhesie bei neuromuskulären Erkrankungen. *Anästhesist* 2010;59:953–965
29. Herlich A: Perioperative temperature elevation: not all hyperthermia is malignant hyperthermia. *Paediatric anaesthesia* 2013;23:842–850
30. Davis PJ, Brandom B: The association of malignant hyperthermia and unusual disease: when you're hot you're hot or maybe not. *Anesth Analg* 2009;109:1001–1003
31. Wappler F: Das Propofol-Infusions-syndrom. *Deutsches Aerzteblatt* 2006;103:A705–709
32. Allison KR: Muscular dystrophy versus mitochondrial myopathy: the dilemma of the undiagnosed hypotonic child. *Paediatr Anaesth* 2007;17:1–6
33. Klingler W, Rueffert H, Lehmann-Horn F, Girard T, Hopkins PM: Core myopathies and risk of malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2009;109:1167–1173
34. Cummings T, Der T, Karsli C: Repeated nonanesthetic malignant hyperthermia reactions in a child. *Pediatr Anesth* 2016;26:1202–1203
35. Groom L, Muldoon SM, Tang ZZ, Brandom BW, Bayarsaikhan M, Bina S, et al: Identical de novo mutation in the type 1 ryanodine receptor gene associated with fatal, stress-induced malignant hyperthermia in two unrelated families. *Anesthesiology* 2011;115:938–945
36. Timmins MA, Rosenberg H, Larach MG, Sterling C, Kraeva N, Riazi S: Malignant Hyperthermia Testing in Proband without Adverse Anesthetic Reaction. *Anesthesiology* 2015;123:548–556
37. Zhao X, Song Q, Gao Y: Hypothesis: Exertional Heat Stroke-Induced Myopathy and Genetically Inherited Malignant Hyperthermia Represent the Same Disorder, the Human Stress Syndrome. *Cell Biochem Biophys* 2014;70:1325–1329
38. Snoeck M, Treves S, Molenaar JP, Kamsteeg EJ, Jungbluth H, Voermans NC: 'Human Stress Syndrome' and the Expanding Spectrum of RYR1-Related Myopathies. *Cell Biochem Biophys* 2016;74:85–87
39. Roux-Buisson N, Monnier N, Sagui E, Abriat A, Brosset C, Bendahan D, et al: Identification of variants of the ryanodine receptor type 1 in patients with exertional heat stroke and positive response to the malignant hyperthermia in vitro contracture test. *Br J Anaesth* 2016;116:566–568
40. Lehmann-Horn F, Klingler W, Jurkat-Rott K: Nonanesthetic Malignant Hyperthermia. *Anesthesiology* 2011;115:915–917
41. Capacchione JF, Muldoon SM: The relationship between exertional heat illness, exertional rhabdomyolysis, and malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2009;109:1065–1069
42. 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
43. Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KP, Ellis FR, et al: European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth* 2015;115:531–539
44. Girard T, Treves S, Voronkov E, Siegemund M, Urwyler A: Molecular genetic testing for malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 2004;100:1076–1080
45. Wappler F: Anesthesia for patients with a history of malignant hyperthermia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:417–422
46. Martin TW, Block FE: How Will We Ever Know if Our Machine Is Adequately Flushed? *Anesth Analg* 2014;119:9–10
47. Kim TW, Nemergut ME: Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible patients: a review of past and present practice. *Anesthesiology* 2011;114:205–212
48. Bilmen JG, Gillies RI: Clarifying the role of activated charcoal filters in preparing an anaesthetic workstation for malignant hyperthermia-susceptible patients. *Anaesth Intensive Care* 2014;42:51–58
49. Wappler F: Preparation of modern anesthesia workstations for malignant hyperthermia-susceptible patients: when are they really clean? *Anesthesiology* 2011;115:434
50. Barnes C, Stowell KM, Bulger T, Langton E, Pollock N: Safe duration of postoperative monitoring for malignant hyperthermia patients administered non-triggering anaesthesia: an update. *Anaesth Intensive Care* 2015;43:98–104.

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.
Thierry Girard**

Anästhesiologie OP West
Universitätsspital Basel
Spitalstrasse 21
4031 Basel, Schweiz
Tel.: +41 61265 2525
E-Mail: thierry.girard@unibas.ch

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