

Rhabdomyolyse

Ein Überblick zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie

Zusammenfassung

Die Rhabdomyolyse ist ein häufiges Syndrom im klinischen Alltag verschiedenster medizinischer Fachdisziplinen. Sie ist charakterisiert durch den Zerfall quergestreifter Muskulatur, wodurch zelluläre Bestandteile in die Blutbahn gelangen und sich typischerweise mit einer Myoglobinurie, Muskelschmerzen oder -schwellung zeigen. Dieser Prozess kann mit lebensbedrohlichen Folgen wie einem akuten Nierenversagen, letalen Arrhythmien bis hin zum Multiorganversagen einhergehen. Neben Traumata existieren eine Vielzahl an genetischen und infektiösen Erkrankungen sowie verschiedene Pharmaka, Umwelteinflüsse und weitere prädisponierende Faktoren, die ebenfalls mit der Entstehung einer Rhabdomyolyse assoziiert werden. Verschiedene Theorien legen nahe, dass ein Ungleichgewicht zwischen bestehendem Energieangebot und aktuellem -bedarf den gemeinsamen Endpunkt in der Pathogenese des Syndroms darstellt. Einzig die schnelle Diagnose der Rhabdomyolyse sowie die zügige Einleitung einer adäquaten Therapie kann lebensbedrohliche Komplikationen verhindern. Neben einer möglichst kausalen Therapie (z.B. Kompartmentspaltung, Absetzen begünstigender Medikamente) werden eine differenzierte Volumentherapie, die Gabe von Mannitol, Natriumbikarbonat, Diuretika und eine Nierenersatztherapie als Therapieansätze diskutiert. Diese Übersichtsarbeit soll einen aktuellen Überblick zur Klassifikation, Pathogenese, zu verschiedenen Ansätzen in der

Rhabdomyolysis – an overview of pathophysiology, diagnostics and therapy

C. Gaik · T. Wiesmann

► **Zitierweise:** Gaik C, Wiesmann T: Rhabdomyolyse. Ein Überblick zu Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Anästh Intensivmed* 2020;61:302–319. DOI: 10.19224/ai2020.302

Diagnostik und Therapie des Syndroms sowie dessen Prognose schaffen.

Summary

Rhabdomyolysis is a common syndrome in clinicians daily routine and concerns many different fields in medical care. The syndrome is characterised by lysis of skeletal muscle cells. The breakdown of skeletal muscle causes myoglobin and other intracellular proteins and electrolytes to leak into the circulation. Typical symptoms are myoglobinuria, muscle pain and swelling. Rhabdomyolysis is a potentially lethal syndrome with acute renal failure, arrhythmias or multi organ failure as a consequence. Besides trauma there are multiple hereditary and infectious diseases, various drugs and environmental influences as well as other predisposing factors associated with the genesis of rhabdomyolysis by now. A disequilibrium between offer and demand of energy seems to be an essential and common cornerstone in the syndrome's pathogenesis. Only the only diagnosis of rhabdomyolysis as well as an early and adequate therapy may prevent complications. Besides a causal therapy (e.g. fasciotomy, stopping appropriate drugs) a targeted fluid therapy, the use of mannitol, sodium bicarbonate and diuretics as well as renal replacement techniques are discussed as potential approaches in the therapy of rhabdomyolysis. This article reviews the present state of knowledge of classification, pathogenesis, diagnosis and several therapeutic approaches as well as the prognosis of the syndrome.

Danksagung

Herzlichen Dank an Frau Dr. med. Ursula Keber vom Institut für Neuropathologie (Universitätsklinikum Marburg) für die Bereitstellung der histopathologischen Befunde (Abb. 7).

Interessenkonflikt

T. Wiesmann:
 • Honorar für Vorträge von der Firma Pajunk, Vygon
 • 2. Sprecher des AK Regionalanästhesie der DGAI, German Board Member der ESRA
 C. Gaik: keine Interessenkonflikte

Schlüsselwörter

Rhabdomyolyse – Muskelzerfall – Crush Syndrom – Myoglobinurie – Akutes Nierenversagen

Keywords

Rhabdomyolysis – Muscle Breakdown – Crush Syndrome – Myoglobinuria – Acute Renal Failure

Definition und Klassifikation

Rhabdomyolyse beschreibt ein klinisches Syndrom, dem der Untergang der quergestreiften Muskulatur unterschiedlichster Genese zugrunde liegt. Dieser verläuft meist akut bis subakut, seltener auch chronisch und stellt einen potenziell reversiblen Prozess dar [1]. Als Konsequenz des Muskelzerfalls gelangen laborchemisch nachweisbare intrazelluläre Bestandteile wie Creatinkinase (CK) und Myoglobin in die Blutbahn und können systemisch zu lebensbedrohlichen Organschädigungen führen [1]. Neben der laborchemisch typischerweise erhöhten CK gehören klinisch in etwa 10% der Fälle Muskelschmerzen und -schwellung sowie eine Rotbraunverfärbung des Urins zur charakteristischen Trias [2,3].

Schon die Herkunft des Wortes verrät dessen Bedeutung. Das altgriechische *mÿs* bedeutet Muskel, *rhabdo* gestreift und *lysis* den Zerfall. Bereits Berichte aus dem Alten Testament werden retrospektiv mit Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht [4]. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurde ein unspezifischer Komplex aus Symptomen wie Muskelschmerzen und -schwäche sowie braunem Urin als Meyer-Betz-Erkrankung, später im Sinne einer in 60% der Fälle paroxysmalen Myoglobinurie oder „idiopathischen Rhabdomyolyse“ benannt [3,5,6]. Erste Fallberichte der traumatisch-bedingten Rhabdomyolyse, des **Crush-Syndroms**, und letztlich die häufige Assoziation zu einem akuten Nierenversagen stammen vor allem aus dem ersten Weltkrieg sowie der Bombardierung Londons während des zweiten Weltkriegs [7,8].

Eine standardisierte Definition des Rhabdomyolyse-Syndroms existiert nicht. Die CK gilt als bisher sensitivster Hinweis einer Skelettmuskelschädigung und ist bis dato gleichzeitig der einzige laborchemische Diagnosemarker [9]. Bisherige Definitionen erlauben die Diagnose der Rhabdomyolyse ab einer CK-Erhöhung auf mehr als 1.000 U/l oder das Fünffache der jeweiligen Norm, sofern kein akuter Myokardinfarkt vorliegt [2,10–13]. Selten wird das Zehnfache der jeweiligen Norm oder sogar 5.000

IU/l als Grenzwert bestimmt [14,15]. Für die meisten Autoren sind diese Definitionen zudem nur gültig, sofern keine terminale Niereninsuffizienz und kein akuter cerebraler Infarkt vorliegen [11–13]. Ist neben der Skelettmuskulatur auch das Herz betroffen, kann die Interpretation der CK-Werte schwierig sein. Die myokardiale Beteiligung bei einem CK-Anstieg gilt als wahrscheinlich, wenn die CK-MB 5% der Gesamt-CK überschreitet [1,16].

Die schwere Form der Rhabdomyolyse definieren einige Autoren ab CK-Werten von mehr als 10.000 U/l, andere treffen Abstufungen in Abhängigkeit von der CK-Höhe von niedrig (<5.999 U/l), moderat (6.000–15.999 U/l) bis hoch (≥ 16.000 U/l) [13,17,18]. In den gemeinsamen Empfehlungen der ACC (**American College of Cardiology**), AHA (**American Heart Association**) und NHBLI (**National Heart, Lung and Blood Institute**) zur Sicherheit in der Statin-Therapie wird eine CK-Erhöhung auf das Zehnfache der Norm für die Diagnose der Rhabdomyolyse genannt. Die Diagnose erfordert hiernach zudem muskuläre Symptome, einen Anstieg des Kreatinin-Wertes sowie eine eventuelle Myoglobinurie und Rotbraunfärbung des Urins [19,188]. Da chronische Muskelerkrankungen auch mit CK-Werten in ähnlichen Dimensionen einhergehen können, sollte der bloße Labormarker stets in Zusammenschau aller Befunde und primär dem klinischen Bild des Patienten betrachtet werden [21]. Letztlich ist der individuell gesetzte CK-Grenzwert willkürlich, da ein klar definierter und allgemein gültiger Grenzwert bis dato nicht existiert. Dennoch gilt für die meisten Autoren weiterhin mindestens das Fünffache der Norm als ausreichend zur Diagnose der Rhabdomyolyse [16,22].

Klinisch betrachtet muss die Rhabdomyolyse bei ähnlicher Symptomatik von der Myopathie und weiteren Begrifflichkeiten abgegrenzt werden, welche jedoch häufig synonym untereinander verwendet werden (Tab. 1). Eine rein klinische Unterscheidung ist oft schwierig und kann endgültig oft erst nach laborchemischer Diagnostik über den zeitlichen Verlauf erfolgen [1].

Abhängig von der Ursache teilen einige Autoren das Syndrom in vier Klassen ein, woraus sich wiederum verschiedene Folgekomplikationen dieses Syndroms entwickeln können (Abb. 1) [25]. Zimmermann und Kollegen wiederum teilen die Ursachen der Rhabdomyolyse in eine hypoxische, physikalische, chemische oder biologische Genese ein [26].

Klinik

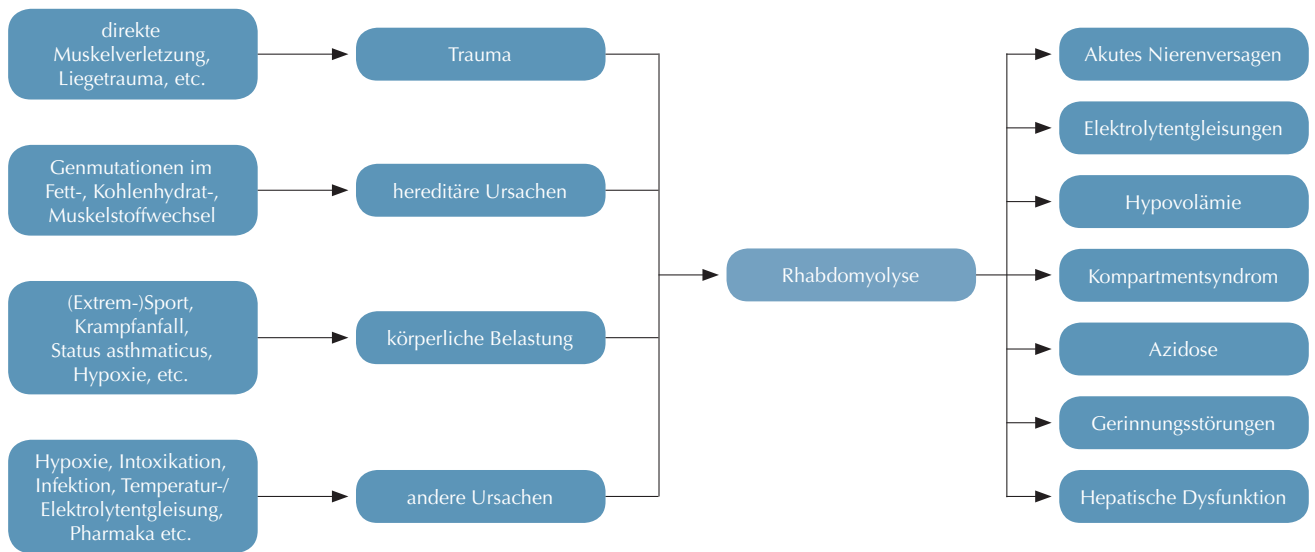
Das klinische Bild der Rhabdomyolyse zeigt sich sehr variabel. Bei offensichtlich traumatischer Genese steht initial meist die Fraktur oder Verletzung klinisch im Vordergrund und kann das Bild einer Rhabdomyolyse überlagern sowie deren Diagnose erschweren [27]. Nicht jedes Trauma hat jedoch eine Rhabdomyolyse zur Folge [8]. Im Falle einer nicht-traumatisch bedingten Rhabdomyolyse ist die Klinik meist diffus und schwerer zu fassen. Prinzipiell können Beschwerden unabhängig von der Ätiologie sowohl lokalisiert wie auch systemisch auftreten [28]. Myalgien, Muskelschwellung, Muskelschwäche, muskuläre Druckdo-

Tabelle 1

Differenzierung unterschiedlicher Muskelaffektionen [3,19,23,24].

Myopathie
allgemeine Bezeichnung für Muskel-erkrankung
Myalgie
Muskelschmerzen oder -schwäche ohne CK-Erhöhung
Myositis
muskuläre Symptome mit CK-Erhöhung
hyperCKemia
(oft) asymptomatische CK-Erhöhung (>10-Faches der Norm)
Rhabdomyolyse
muskuläre Symptome mit deutlicher CK-Erhöhung und meist Myoglobinurie
Crush-Syndrom
systemische Manifestation nach traumatischer Muskelschädigung
Kompartiment-Syndrom
lokale Manifestation einer neuromuskulären Ischämie durch erhöhte Gewebedrucke

Abbildung 1



Klassifikation der Rhabdomyolyse nach Ursachen mit möglichen Folgekomplikationen (nach Allison) [25].

lenz oder ein erhöhter Muskeltonus sind zwar häufige Symptome, deren Ausprägung, Qualität und Lokalisation kann jedoch sehr variieren [1,4,11,29]. Selbst ein klinisch asymptomatischer Verlauf trotz CK-Erhöhung ist in bis zu der Hälfte der Fälle möglich [11,30,31]. Sie betreffen primär die proximalen, großen Muskelgruppen wie Oberschenkel oder Schulter, aber auch die Haltermuskulatur von Unterschenkel, Gesäß oder des unteren Rückens [16,31–35]. Beschwerden können sich auch bis zur Brust- und Bauchmuskulatur sowie den Hals-, Gaumen- und Kaumuskeln ausbreiten [16]. Ist das Diaphragma beteiligt kann eine kompromittierte Respiration die Folge sein [6].

In Abgrenzung zu chronischen Myopathien entwickeln sich Symptome im Rahmen einer Rhabdomyolyse eher subakut innerhalb von Stunden bis Tagen [10,21]. Eine typische rot-braune bis schwärzliche Urinverfärbung im Rahmen einer Myoglobulinurie wird über verschiedene Altersgruppen hinweg in 5–80% der Fälle beobachtet [1,29,31,36,37]. Unwohlsein, Fatigue, Fieber, Tachykardien, Übelkeit, Erbrechen, ein veränderter Reflexstatus und Zeichen der Hypovolämie können weitere unspezifische Begleiterscheinungen

sein [2,27,31,36–38]. Lokal können sich im Rahmen der Muskelschwellung Kontrakturen, erythematöse Hautveränderungen, Blasen, Nekrosen bis hin zum klassischen Kompartmentsyndrom („5 P“: **pain**, **pallor**, **pulselessness**, **paresthesia** und **paralysis**) bilden [16, 27,29,32,39].

Elektrolytentgleisungen wie die Hyperkaliämie und Hypokalzämie können weitere Komplikationen hervorrufen und zu Arrhythmien bis hin zum Herz-Kreislaufstillstand führen [27,40]. Bei Patienten mit Rhabdomyolyse im Rahmen eines Crush-Syndroms nach einem Erdbeben im japanischen Kobe konnten 26% aller Todesfälle innerhalb der ersten fünf Tage auf einen Herz-Kreislaufstillstand durch eine Hyperkaliämie zurückgeführt werden [41].

Die endgültige Diagnose einer Rhabdomyolyse erfordert neben einer gründlichen Anamnese und dem Erkennen klassischer klinischer Zeichen letztlich laborchemische Untersuchungen, um über eine zeitnahe weiterführende Diagnostik und Therapie Folgekomplikationen zu vermeiden [4,20,28,31]. Die vermehrte Freisetzung und Akkumulation verschiedener, potenziell toxischer Stoffe und Metabolite aus der Muskulatur kann

systemische Folgen haben [8]. Je nach vorherigem klinischem Verlauf können es auch erst diese Folgekomplikationen sein, die im Verlauf zur Diagnose der Rhabdomyolyse führen.

Etwa 25% der schwereren Rhabdomyolyse-Fälle zeigen eine begleitende hepatische Dysfunktion bis hin zur disseminierten intravasalen Koagulopathie, welche meist vollständig reversibel ist [42]. Die Pathogenese scheint multifaktoriell zu sein, wobei der durch muskulär freigesetzte Proteasen getriggerten Inflammation eine wichtige Rolle zugesprochen wird [3,4].

In 15–46% führt die Rhabdomyolyse zu einem akuten Nierenversagen, welches ohne zeitnahe Therapie häufig innerhalb von drei bis sieben Tagen nach Muskelschädigung auftritt [11,13,32,43]. Weshalb einige Patienten ein Nierenversagen entwickeln und andere bei ähnlicher laborchemischer Konstellation nicht, ist letztlich unklar [16]. Genetische Faktoren könnten hier eine Rolle spielen.

Epidemiologie

Die Erfassung der Daten zur Inzidenz der Rhabdomyolyse ist schwierig, da bisher keine allgemein gültige Definition

der Erkrankung besteht [20]. Für die USA zeigen ältere Zahlen eine Inzidenz von etwa 26.000 Fällen pro Jahr [3]. Heutzutage ist die nicht-traumatische häufiger im Vergleich zur traumatischen Genese der Rhabdomyolyse [11]. Hinsichtlich Geschlechterverteilung zeigt sich ein Verhältnis von 2:1 bis 4:1 von Männern zu Frauen [15,36,43–47]. Afroamerikanische Männer scheinen zudem häufiger betroffen zu sein [34,45]. Als Einflussfaktor im Hinblick auf die Geschlechterverteilung wird Östrogen diskutiert [48]. Zudem scheint ein erhöhter **Body Mass Index** (BMI) mit höheren CK-Werten im Rahmen einer Rhabdomyolyse assoziiert zu sein [44]. Je nach Alter zeigt sich eine unterschiedliche Häufigkeitsverteilung für das Auftreten einer Rhabdomyolyse. Bei Patienten unter 10 sowie über 60 Jahren tritt sie häufiger auf, wobei bei erwachsenen Patienten in der 5. Lebensdekade ein Häufigkeitstypus zu liegen scheint [43,49].

Prädisponierende Faktoren

Je nach zugrunde liegender Ätiologie kann deren Einteilung auf verschiedene Arten erfolgen. Neben der traumatischen und nicht-traumatische Genese werden häufig hereditäre und erworbene Ursachen unterschieden. Letztlich hat jede Klassifikation jedoch ihre Limitationen, da sich oft mehrere Risikofaktoren in der Anamnese finden [16]. Die Rhabdomyolyse kann als eigene Krankheitsentität gesehen werden, gleichzeitig aber auch Folge verschiedenster Erkrankungen sein.

Die Entstehung ist im Falle einer nicht-traumatischen Anamnese häufig multifaktorieller Genese, v.a. bei nicht zugrunde liegender Myopathie [11,43]. Assoziierte, prädisponierende Faktoren sind zudem meist stark von den Ein- und Ausschlusskriterien der jeweils untersuchten Population abhängig [43]. Daten aus den USA verweisen auf Alkohol, Drogen und generalisierte Krampfanfälle als Hauptauslöser einer Rhabdomyolyse [11,37,43,46]. „Aktivierende“ Drogen wie LSD, Phencyclidin oder Kokain können über Agitation, Delir und Hyperthermie

zu einer Rhabdomyolyse führen [25]. Eine lange Liegedauer durch Intoxikation oder Koma unterschiedlichster Genese und die damit einhergehende Muskelkompression wird häufig für eine mögliche Rhabdomyolyse verantwortlich gemacht [11,50]. Dauer und Art der Lagerung (z.B. Steinschnittlage) können auch im Rahmen mehrstündiger Operation zum Risikofaktor werden [51]. Begleitende Risikofaktoren sind in diesem Setting ein mehr als 30% über der Norm liegendes Körpergewicht, eine vorbestehende Azotämie, ein Diabetes mellitus sowie ein arterieller Hypertonus [22]. In Zusammenhang mit einer perioperativen Rhabdomyolyse ist es weiterhin wichtig, die Anästhesie-induzierte Rhabdomyolyse (**anaesthesia induced rhabdomyolysis**, AIR) als eigene Entität von der Malignen Hyperthermie (MH) zu unterscheiden. Die endgültige Ursache der AIR ist bis dato nicht geklärt. Sie wird primär mit (ggf. bis dato unerkannten) Muskeldystrophien assoziiert und präsentiert sich bereits initial mit dem Bild der akuten Rhabdomyolyse (Arrhythmien, Herz-Kreislaufstillstand, Hyperkaliämie, Myoglobinurie, CK-Erhöhung), die MH hingegen durch einen Hypermetabolismus (z.B. hohes etCO_2 , niedrige SpO_2 , Tachykardie, Hyperthermie) und erst im Verlauf durch eine Rhabdomyolyse. Zeichen des Hypermetabolismus oder ein akutes Nierenversagen sind eher Spätzeichen der AIR. Eine für die MH klassische Muskelrigidität ist dagegen bei einer AIR weder für die Früh- noch für die Spätphase beschrieben [52]. Unterschiede bestehen auch im Management beider Syndrome. Im Falle der MH ist Dantrolen das Mittel der Wahl. Für die AIR ist vor allem die Aufrechterhaltung eines adäquaten Herzzeitvolumens sowie die Therapie einer möglichen Hyperkaliämie essenziell. Succinylcholin und halogenierte, volatile Anästhetika gelten auch für die AIR als Risikofaktoren [53]. Eine genetische Testung zum Ausschluss einer MH kann im Verdachtsfall und weiteren Verlauf hilfreich sein.

Ischämien im Rahmen vaskulärer Erkrankungen oder nach extremer körperlicher und muskulärer Anstrengung können

ebenfalls ursächlich für eine Rhabdomyolyse sein. Begünstigende Faktoren können dabei eine langandauernde Hockstellung (z.B. Skifahren) oder eine witterungsbedingte Hypothermie sein. Symptome können bereits nach zwei, meist jedoch innerhalb von 24 Stunden auftreten [38]. Interessanterweise kann das gleiche Ausmaß an Anstrengung bei einem Menschen zur Rhabdomyolyse führen, bei einem anderen jedoch nicht. Dies legt einmal mehr eine multifaktorielle Genese des Syndroms nahe [20,21].

Metabolische Myopathien können durch Enzymdefekte im Metabolismus von Glykogen, Lipiden oder Nukleosiden dazu führen, dass der muskuläre Energiebedarf nicht mehr ausreichend gedeckt werden kann. Vor allem bei rezidivierender Myoglobinurie oder Muskelschwäche sowie einem Beginn im Kindesalter sollten diese als Ursache in Betracht gezogen werden.

Elektrischer Starkstrom (Hochspannungsleitung, Blitzschlag) kann via Elektroporation sowie durch Hitze einwirkung über die Denaturierung verschiedener Proteine und einer Kompromittierung der zellulären Barrierefunktion zu einer Rhabdomyolyse führen [24,54].

Für virale und bakterielle Infektionen als Auslöser werden mehrere verantwortliche Faktoren diskutiert. Neben einer direkten Invasion durch die Erreger (z.B. Streptokokken) erhöhen Endo- und Exotoxine (z.B. Legionella pneumophila) die muskuläre Membranvulnerabilität gegenüber weiteren Mediatoren und Toxinen [14,24,25,55]. Gewebehypoxie, Azidose, Dehydratation, Elektrolytentgleisungen sind begleitende Risikofaktoren für die Entstehung einer mit Infektionen assoziierten Rhabdomyolyse [22].

Multiple Medikamente werden mittlerweile als Auslöser und Kofaktoren mit der nicht-traumatischen Rhabdomyolyse assoziiert. Die sicherlich bekannteste Medikamentengruppe stellen die Statine dar (Abb. 7c), wobei etwa 5% der Konsumenten muskuläre Beschwerden angeben, die sich bei insgesamt 1% innerhalb von Wochen bis Jahren bis zur Rhabdomyolyse mit renaler Beein-

trächtigung oder Krankenhausaufenthalt entwickeln [4,32,56]. Durch die Inhibition der Produktion von Coenzym Q wird die Funktion der Atmungskette und damit der mitochondrialen Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) beeinträchtigt, wobei der Energiemangel zur Rhabdomyolyse führen kann. Besonders hoch ist das Risiko für eine Rhabdomyolyse bei gleichzeitiger Einnahme von Fibraten [4,25]. Für eine detailliertere Darstellung sei aus Platzgründen auf diverse Übersichtsarbeiten hingewiesen [57].

Verschiedenste Elektrolytentgleisungen wurden bereits mit Fällen von Rhabdomyolyse assoziiert. Dies gilt insbesondere für die Hypokaliämie, wobei eine verminderte kaliumabhängige Vasodilatation der Arteriolen und Kapillaren im beanspruchten, anaerob arbeitenden Muskel zu einer Minderversorgung führen kann [58]. Weiterhin ist für die Re-Synthese des verbrauchten Glykogens Kalium notwendig, sodass eine Hypokaliämie die Energieversorgung des Muskels beeinträchtigen kann. Chronischer Alkoholkonsum geht häufig mit einer Hypophosphatämie mit gegebenenfalls beeinträchtigter ATP-Synthese einher und kann letztlich zur Rhabdomyolyse führen [25].

Häufig scheinen mehrere Faktoren in der Genese eine Rolle zu spielen und die Diagnose prädisponierender Faktoren wie Infektionen oder metabolischer Störungen gelingt erst im weiteren Verlauf [15]. Bisher existieren wenige Daten an größeren Patientenkohorten und viele ätiologische Faktoren generieren sich aus einzelnen Fallberichten. Eine detaillierte Betrachtung dieser einzelnen Faktoren würde sicherlich den Rahmen dieser Arbeit sprengen, zumal die Berichte möglicher Trigger und Auslöser nahezu täglich länger wird. Eine ausgewählte Übersicht verschiedener Ursachen sowie prädisponierender Faktoren gibt die Tabelle im Anhang. Die Anzahl der Auslöser scheint dabei nicht mit dem Ausmaß der CK-Erhöhung zu korrelieren, jedoch mit der Inzidenz des akuten Nierenversagens im Rahmen einer Rhabdomyolyse [43].

Pathophysiologie

Die Mechanismen in der Ätiopathogenese der Rhabdomyolyse sind bisher nicht vollständig geklärt. Dennoch gibt es einige Erklärungsansätze und Theorien, um die Erkrankung mit ihren Folgen und Spätkomplikationen zu erklären. Zudem ähneln sich deren Endstrecken im Verlauf, die einen Anstieg des freien, ionisierten Kalziums in der Zelle vereint. Kausal können im Grunde zwei Hauptmechanismen unterschieden werden.

Dem ersten Mechanismus liegt die direkte Schädigung der Myozyten durch Traumata zugrunde. Hierzu zählen direkte Gewalteinwirkung wie Muskelquetschungen oder -risse sowie Druck und Kompression, dem die Muskulatur ausgesetzt ist [43]. Bei langer Liegedauer komatöser Patienten kann allerdings auch schon das eigene Körpergewicht zu muskulären Druckschäden führen [16]. Zu einer mechanischen oder thermischen Schädigung der Myozyten sowie einem Ungleichgewicht zwischen Energiebedarf und tatsächlich zur Verfügung stehender Energie in Form von ATP mit konsekutiver **Exertional Rhabdomyolysis** kann es auch im Rahmen extremer körperlicher Belastung, wie etwa im militärischen Kontext, kommen und letztlich zum Verlust der Integrität ganzer Muskelgruppen führen [59–61].

Auch ein Status epilepticus oder asthmaticus sowie eine schwere Dystonie können ein Energieungleichgewicht begünstigen und im Falle einer Dekompensation der Energieversorgung zu einer Rhabdomyolyse führen [4].

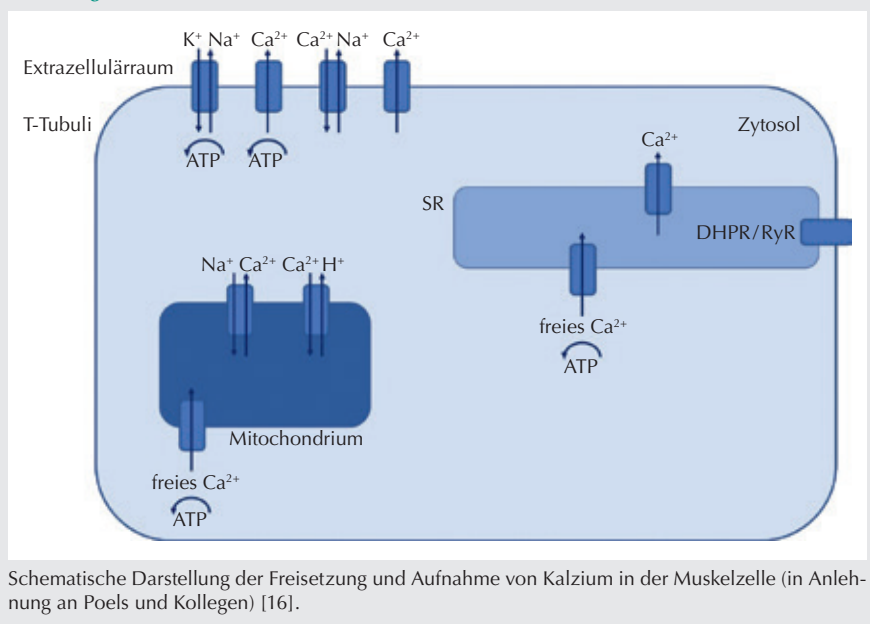
Diese Diskrepanz zwischen Energiebedarf und -versorgung sowie eine damit einhergehende gestörte Ionenhomöostase in der betroffenen Muskulatur stellt den zweiten Mechanismus in der Entstehung der Rhabdomyolyse dar [32]. Daher kann eine Vielzahl an Prozessen, welche Produktion oder Bereitstellung von ATP beeinträchtigen, zu einer Rhabdomyolyse führen [62].

Die physiologische Verteilung intra- und extrazellulärer Ionen in den Myozyten stellt ein sensibles Gefüge dar. Kleinste Veränderungen können dessen optimale

Funktion gefährden. Die Integrität der myozytären Zellmembran kann durch eine direkte Muskelschädigung verloren gehen und damit auch die dort lokalisierten Ionenpumpen in ihrer Funktion stören und physiologisch definierte Ionengradienten beeinflussen [63]. Flüssigkeitsverschiebungen, Zellschwellung und der Verlust der myozytären Integrität können die Folge sein [16,20]. Im Austausch gegen Kalzium wird ein Teil des durch die Natrium-Kalium-Pumpe aktiv beförderten Natriums durch verschiedene Transporter wieder aus der Zelle gepumpt (Abb. 2). Die dadurch steigende intrazelluläre Kalziumkonzentration kann durch eine Beeinträchtigung der mitochondrialen Atmungskette zur weiteren Myozytenschädigung beitragen [16,24]. Außerdem führt der hohe Natriumgehalt zu einer notwendigen Mehrarbeit der ATP-abhängigen Natrium-Kalium-Pumpe, welche die Wiederherstellung eines physiologischen Ionengradienten anstrebt. In energiefizitären Situationen führt dieser gleichzeitig erhöhte ATP-Bedarf zu einer Erschöpfung des zellulären ATP-Gehalts und einem drohenden Zusammenbruch der myozytären Energieversorgung [4].

Hohe Spiegel von freiem, ionisiertem Kalzium durch eine muskuläre Schädigung gelten als einer der wichtigsten Pathomechanismen in der Genese der Rhabdomyolyse [63]. Eine Verletzung des myozytären Sarkolemmes stört die streng regulierte Kalziumhomöostase und führt zu einem unkontrollierten Anstieg des intrazellulären Kalziums [22,24,31,64]. Der Konzentrationsgradient zwischen den einzelnen Kompartimenten wird vor allem durch zwei Gruppen regulatorischer Proteine gewährleistet. Kalziumundurchlässige Membranen (z.B. Zellmembran, Mitochondrien, sarkoplasmatisches Retikulum) beherbergen Transmembranproteine, die diese Homöostase über mehrere aktive Transportmechanismen aufrechterhalten. Nicht-Membranproteine im Zytoplasma tragen über eine zytosolische Kalziumbindung ebenfalls zur Bewahrung des Gleichgewichts bei [24,31]. Gleiches gilt für den Kalziumspiegel im sarkoplasmatischen

Abbildung 2



Retikulum, dem Kalziumspeicher der Muskelzelle [23,54]. Die entsprechenden Ionenpumpen arbeiten teilweise ATP-abhängig und halten den zytosolischen Kalziumspiegel in Ruhe niedrig. Im Falle einer Kontraktion sorgen sie für einen Kalziumanstieg, um die notwendige Aktin-Myosin-Bindung zu ermöglichen. Fehlt ATP als Energielieferant, ist die Funktion dieser Kalziumtransporter beeinträchtigt [23,54]. Mitochondrien sind eine Art Reservespeicher bei sehr hohen zytosolischen Kalziumkonzentrationen [54]. Ist ihre Speicherkapazität jedoch überschritten, geben sie überschüssiges Kalzium ins Zytosol ab [16]. Anhaltend hohe Kalziumkonzentrationen im Zytosol können wiederum die mitochondriale Funktion kompromittieren, eine vermehrte Produktion reaktiver Sauerstoffspezies, die Aktivierung verschiedener zytolytischer Enzyme und letztlich den Integritätsverlust der Muskelzelle zur Folge haben [4,6,23,24,65].

Es entsteht also auf mehreren Wegen eine Diskrepanz zwischen Energieangebot und -bedarf, sodass das ohnehin schon vorherrschende Energiedefizit exacerbiert und letztlich über einen **Circulus vitiosus** zum Zelltod führen kann [24,31]. Verlieren die Myozyten ihre Integrität, kann das Sarkolemm seine Barriere-

funktion nicht mehr erfüllen und es kommt zu Flüssigkeitsverschiebungen nach extravasal in die Myozyten mit folglich Zellschwellung. Der intravasale Volumenmangel führt zu einer relativen Hypovolämie [32]. Die resultierende Minderperfusion und Ischämie lebenswichtiger Organe wie auch der Muskulatur kann zu einem veränderten Gefäßtonus und Kapillarverhalten sowie einer irreversiblen Gewebeschädigung führen bis hin zum Kompartmentsyndrom [24,63,66,67].

Im Rahmen von Ischämie und Reperfusion kann es weiterhin zur Bildung von freien Sauerstoffradikalen kommen, welche hoch reaktiv mit intra- und extrazellulären Molekülen oder Zellstrukturen interagieren können [68]. Durch ihre Polyen-Struktur sind Lipidproteine von Membranen besonders empfänglich für die Lipidperoxidation. Dies kann die Zelle in verschiedenster Weise in ihrer Funktion kompromittieren, schädigen oder aktivieren [8,16,23,24].

Es ist in vielen Fällen unklar, ob Medikamente, die mit Rhabdomyolyse assoziiert werden, eine direkte oder indirekte schädigende Wirkung auf den Muskel ausüben [1]. Für 5-HT₂-Agonisten gibt es Überlegungen, dass strukturverwandte

Epitope des Sarkolemms Zielstrukturen für entsprechende Rezeptorantagonisten darstellen könnten und auf diese Weise die Permeabilität von Sarkolemm oder Zellmembran verändern [45].

Letztlich kann die Rhabdomyolyse als Endstrecke vieler verschiedener Prozesse gesehen werden, die zu einer Kompromittierung der muskulären Struktur und zu einer Freisetzung verschiedenster muskulärer Bestandteile in das Blutplasma führen [2]. Im Grunde kann jeder Prozess, welcher die Produktion oder Verstoffwechslung von ATP beeinflusst, netto zu einem Energiedefizit und damit zu einer Rhabdomyolyse führen [62].

Akutes Nierenversagen durch Rhabdomyolyse

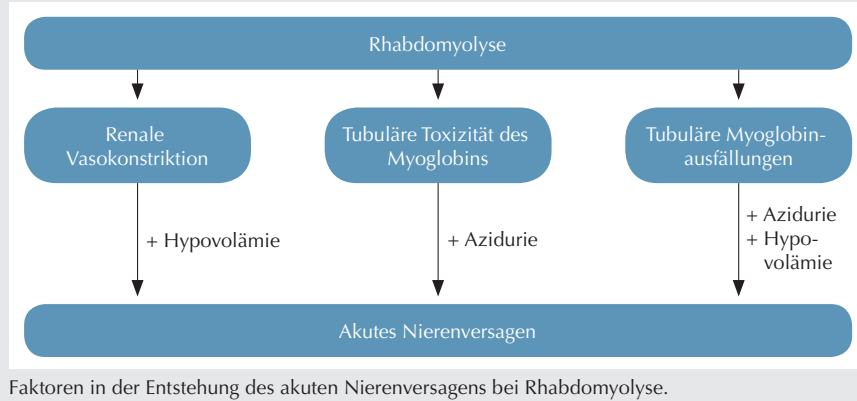
Vor allem drei Erklärungsansätze für das Rhabdomyolyse-induzierte Nierenversagen werden aktuell angenommen. Neben der Ausfällung von Myoglobin mit konsekutiver Tubulusokklusion stehen eine direkte renale Toxizität wie auch vasokonstriktive Effekte des Myoglobins in der Pathogenese des assoziierten Nierenversagens im Mittelpunkt der Diskussion (Abb. 3) [18,65].

Myoglobinausfällungen

Lange Zeit galten vor allem Myoglobin- und Harnsäureausfällungen in den renalen Tubuli sowie eine veränderte intrarenale Perfusion mit einer Vasokonstriktion renaler Arteriolen als grundlegende Pathomechanismen der konsekutiven Nephropathie [47,69–73]. Dies konnte in Tierversuchen beobachtet werden, wobei ein Ausfallen der genannten Substanzen durch die Koexistenz einer Dehydratation begünstigt wird und zu einer akuten renalen Tubulusnekrose führen kann [74,75]. Myoglobin fällt intratubulär nach Reaktion mit dem renalen Tamm-Horsfall-Protein aus, wobei eine inverse Korrelation zwischen Urin-pH und dem Ausmaß der Ausfällung besteht [41].

Mithilfe einer Computertomographie (CT) und Urographie konnten bei Patienten mit Rhabdomyolyse und gleichzeitigem akutem Nierenversagen

Abbildung 3



eine bilaterale Nephromegalie sowie Kontrastmittelabbrüche in den dilatierten Sammelrohren dargestellt werden, wobei Myoglobinausfällungen in den Tubuli und ein renaler Insult im Rahmen der Rhabdomyolyse durch Mangano und Kollegen als mögliche Ursache der radiologischen Befunde diskutiert wurden [76]. Diese Hypothese einer Okklusion der Tubuli mag ein Bestandteil in der multifaktoriellen Pathogenese des Rhabdomyolyse-assoziierten Nierenversagens sein.

Renale Toxizität des Myoglobins

Das im Rahmen der Rhabdomyolyse in großen Mengen freigesetzte Myoglobin enthält ein eisenhaltiges Häm-Molekül. Durch Oxidation des zur Sauerstoffbindung notwendigen Fe^{2+} können reaktive Sauerstoffradikale entstehen, welche zu oxidativem Stress und pH-abhängig zur Peroxidation von Zellproteinen und Membranlipiden beitragen können [65,73]. Außerdem kann Myoglobin offenbar selbst eine Peroxidase-ähnliche Aktivität erzeugen und Biomoleküle beeinflussen [23]. Die Komplexverbindung Häm wird normalerweise durch die Hämoxygenase 1 (HMOX1) abgebaut, was vasodilatative Effekte zur Folge hat. Die HMOX1 hat zytoprotektive und antiinflammatorische Effekte und ist bei oxidativem Stress reaktiv hochreguliert in proximalen Tubuluszellen. Daher wird die HMOX1 als möglicher Biomarker für ein drohendes Nierenversagen bei Rhabdomyolyse diskutiert [65,77].

Renale Vasokonstriktion

Für eine Myoglobin-assoziierte Vasokonstriktion der renalen Arteriolen werden mehrere ursächliche Mechanismen vermutet. Eine mit schweren Traumata assoziierte Schocksymptomatik mit absolutem oder relativem Volumenmangel sowie damit einhergehenden Flüssigkeits- und Proteinverschiebungen kann zu einem verminderten HZV und intrarenalem Blutfluss führen (Abb. 4) [6,24]. Ein reduziertes HZV führt zu einer Aktivierung von Barorezeptoren in den afferenten Arteriolen der Niere, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), des Sympathikus und der Freisetzung von Vasopressin [23,78]. Neben einer verstärkten α -adrenergen Antwort können weitere vasoaktive Substanzen, Hormone und Mediatoren (Plättchenaktivierender Faktor (PAF), Endothelin, Prostaglandin $\text{F}_2\alpha$, Thromboxan A_2 , F_2 -Isoprostan, $\text{TNF } \alpha$, Angiotensin II) im Rahmen der Rhabdomyolyse eine Konstriktion renaler Arteriolen, eine kortikale Minderperfusion, die Abnahme der glomerulären Filtration und Diurese sowie ein **Backleak** des Filtrates vom Glomerulum in die affektierten Tubuli Filtration und letztlich die Entstehung eines akuten Nierenversagens begünstigen [6,23,24,47,73,78]. Experimentell konnte in einem Tiermodell zum myoglobininduzierten akuten Nierenversagen diesbezüglich sowohl nach Blockade der PAF- als auch der Endothelin-Rezeptoren eine verbesserte glomeruläre Filtration und **Clearance**

gezeigt werden [79,80]. Zudem kann Myoglobin Eigenschaften eines Stickstoffmonoxid (NO)-Fängers zeigen, sodass NO-assoziierte vasodilatierende Effekte in der renalen Mikrozirkulation durch Myoglobin beeinträchtigt sind [23,65].

Diagnostik

Zu den Stufen in der Diagnostik der Rhabdomyolyse stehen zu Beginn die Anamnese sowie die klinische Untersuchung und im weiteren Verlauf laborchemische Tests sowie gegebenenfalls bildgebende Verfahren.

Anamnese

Es ist ein hohes Maß an Aufmerksamkeit seitens der Behandler nötig, um prädisponierende Faktoren in einer zielgerichteten (Familien-) Anamnese zu identifizieren (Anhang) [20].

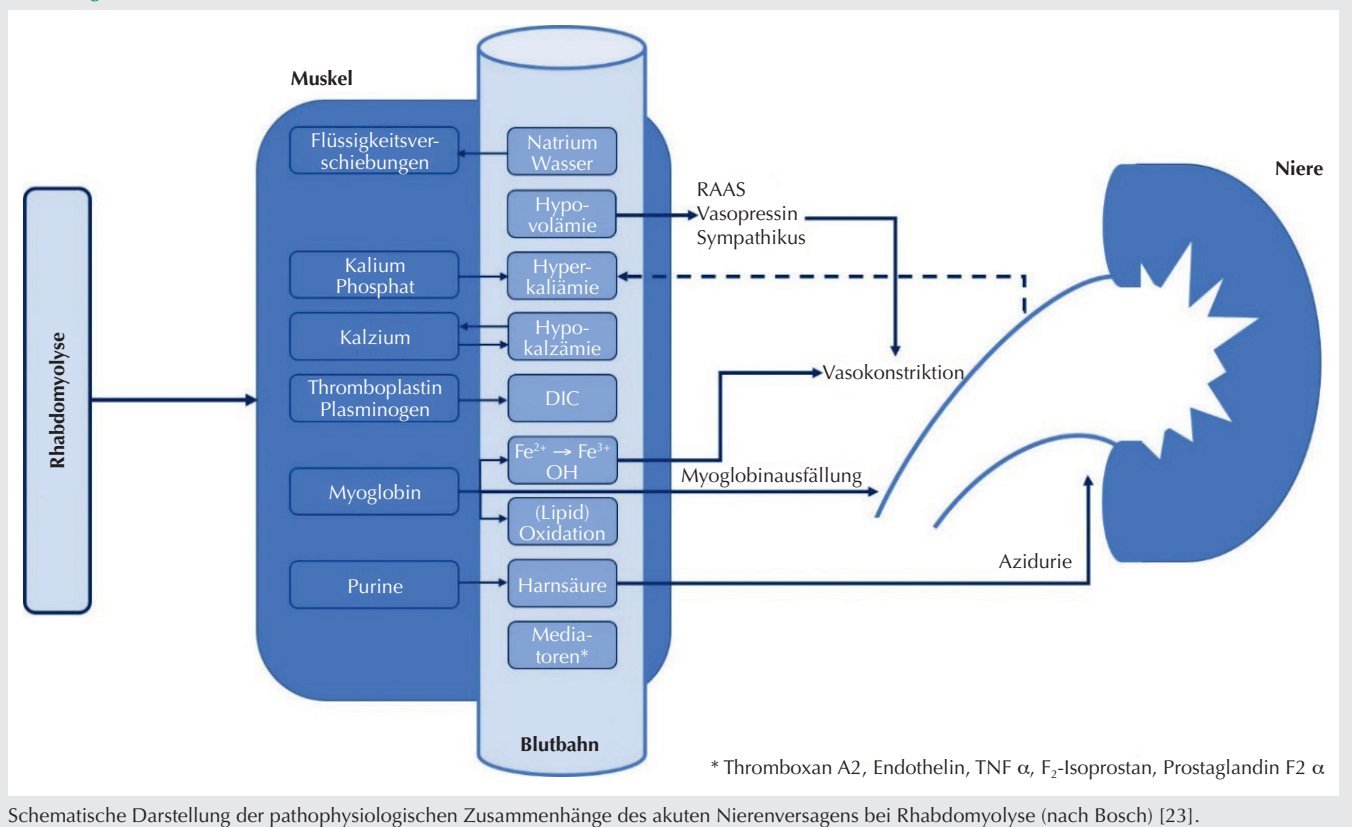
Klinische Untersuchung

In der körperlichen Untersuchung können Muskelschmerzen, eine muskuläre Druckdolenz, Muskelschwellungen und eher unspezifische Muskelasymmetrien auffallen [167]. Je nach Progredienz kann sich auch ein Kompartmentsyndrom mit entsprechender Beeinträchtigung von Sensibilität, Motorik und Durchblutung der betroffenen Areale zeigen. Intakte Pulse distal der betroffenen Muskelgruppe schließen jedoch ein Kompartmentsyndrom nicht aus [168]. Differentialdiagnostisch gilt es, bei Traumapatienten mit kompromittierter Sensibilität oder Motorik der unteren Extremitäten im Hinblick auf eine mögliche Wirbelsäulenverletzung die Blasen- und Mastdarmfunktion zu überprüfen [78]. Schwerwiegendere oder neurologische Verletzungen können initial im Vordergrund stehen und ein Kompartmentsyndrom maskieren. Die wiederholte klinische und apparative Beurteilung betroffener Areale ist daher unbedingt durchzuführen, um den Verlauf adäquat beurteilen zu können [25].

Laborchemische Analyse

Laborchemisch sind vor allem die Serumwerte von CK und Myoglobin von Bedeutung für die Diagnose einer Rhabdomyolyse (Abb. 5).

Abbildung 4



Creatin-Kinase (CK)

Der wichtigste Parameter für die Diagnose der Rhabdomyolyse ist die CK im Blut, deren Bestimmung beim Verdacht einer Rhabdomyolyse zeitnah erfolgen sollte [20,63]. Dieses Enzym katalysiert die Regeneration von ATP aus Adenosindiphosphat (ADP) [24]. Bereits die Zerstörung von ≥ 200 g Muskelmasse kann zu einer Erhöhung der Serum-CK führen [16]. Der Anstieg dieses Enzyms erfolgt – im Vergleich zum Myoglobin – verzögert erst 2–12 Stunden nach Muskelverletzung und erreicht seinen Peak etwa nach 24–36 Stunden, teilweise auch erst 72 Stunden später [21,27,29,32]. Zeigen sich innerhalb der ersten drei Tage nach muskulärer Schädigung CK-Werte unterhalb 5.000 IU/l, ist das Risiko eines Nierenversagens eher gering [63]. Die Betrachtung der Isoenzyme der CK (CK-MB, CK-MM, CK-BB) ist wichtig, um die Wahrscheinlichkeit einer cerebralen oder myokardialen Schädigung

als Ursache einer erhöhten Gesamt-CK zu schätzen. Bei vermuteter kardialer Ursache kann differenzialdiagnostisch neben der laborchemischen Bestimmung der CK-Isoenzyme und des Troponin-Wertes ein EKG hilfreich sein [6,1].

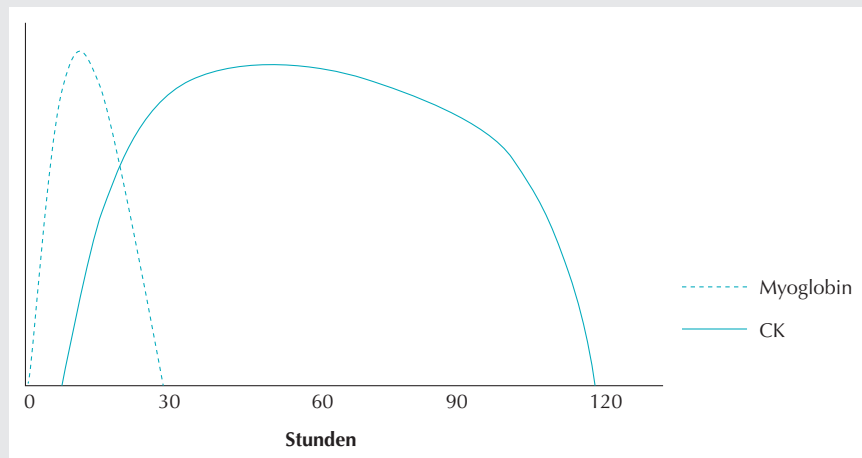
Korreliert die absolute Höhe des Wertes auch nicht zwangsweise mit dem Ausmaß einer Muskelverletzung, dem klinischen Zustand des Patienten und dem möglichen Ausmaß an Organschädigungen, so ist die CK der vielleicht wichtigste Laborparameter für Verlauf und Therapieansprechen der Rhabdomyolyse [3,54]. Aufgrund der wesentlich kürzeren Eliminationszeit aus Blut und Urin eignet sich Myoglobin weniger als Verlaufsparemeter. Der normale Plasmaspiegel der Gesamt-CK liegt bei etwa 45–260 IU/l, wobei diese Werte im Rahmen einer Rhabdomyolyse auf über 490.000 IU/l ansteigen können [24,41]. Je nach Nierenfunktion fällt die CK im Serum pro Behandlungstag um

etwa 39% im Vergleich zum Vortageswert bei einer Serumhalbwertszeit von etwa anderthalb Tagen [11,17]. Da die Höhe des CK-Wertes nicht unbedingt mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie oder der Letalität korreliert, scheint eine genetische Komponente wahrscheinlich, die das Ausmaß des Wertes nach Muskelschädigung beeinflusst [169].

Myoglobin

Myoglobin kann als Muskelprotein, ähnlich dem verwandten Hämoglobin, Sauerstoff binden, der Muskulatur als Sauerstoffspeicher dienen und ist somit Teil des muskulären aeroben Energiestoffwechsels. Abhängig vom individuellen Trainingszustand hat es einen Anteil von ca. 1–3% an der Trockenmasse eines Muskels [6,24]. Im Plasma sind etwa 50–85% des Myoglobins an Haptoglobin und α_2 -Globulin gebunden. Geringe Mengen von freiem Myoglobin werden vom retikuloendothelialen Sys-

Abbildung 5



Möglicher Verlauf der beiden wichtigsten diagnostischen Laborparameter im Falle einer Rhabdomyolyse. Myoglobin steigt noch vor der CK an, fällt jedoch durch eine schnelle Clearance innerhalb von etwa 24 Stunden wieder in den Normalbereich. Die CK steigt im Vergleich dazu einige Stunden verzögert an und erreicht den Peak innerhalb von etwa 24 Stunden und bleibt in der Regel für etwa drei Tage auf diesem Niveau erhöht. Sie fällt nach etwa drei bis fünf Tagen langsam ab (nach Giannoglou) [31].

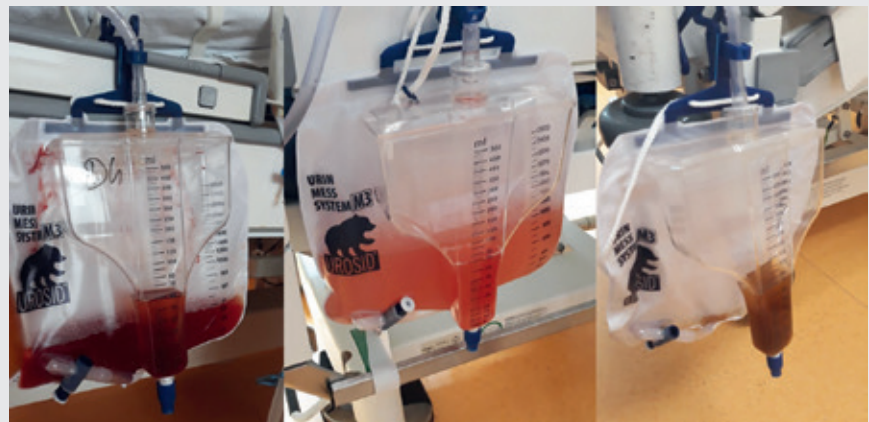
tem abgefangen. Wird die Transportkapazität überschritten und treten größere Mengen an freiem Myoglobin im Blut auf, so spricht man von Myoglobinämie [24]. Abbau und Katabolismus erfolgen durch glomeruläre Filtration sowie die Absorption im proximalen renalen Tubulus durch Endozytose und Proteolyse [63]. Wie alle niedermolekularen Proteine wird ein geringer Teil (0,01–5%) des Myoglobins renal ausgeschieden. Signifikante Myoglobinmengen sind im Urin erst nach einer Dekompensation dieses Absorptionsmechanismus nachweisbar [6,63,159]. Mit der resultierenden Myoglobinurie ist bereits nach einer Schädigung von 100 g Muskelmasse zu rechnen [6,32,48]. Normalerweise ist innerhalb von 24 Stunden nach Trauma und initialem Anstieg mit einer Rekonvaleszenz der Myoglobinwerte zu rechnen [21,170]. Eine typische und mit dem bloßen Auge sichtbare Urinverfärbung (Abb. 6) im Rahmen einer Myoglobinurie ist ab etwa 100 mg/dl im Urin zu erwarten, wobei die Menge an Bindungsproteinen, die glomeruläre Filtrationsrate sowie die Urinflussrate darauf Einfluss nehmen können [6,11]. Weder eine Urinverfärbung noch eine Myoglobinurie treten jedoch zwingend

im Falle einer Rhabdomyolyse auf, sodass der Nachweis letzterer mit einer geringen Sensitivität einhergeht [11,43]. Nach Trauma kann eine Rotverfärbung des Urins auch Folge direkter abdomineller Verletzungen im Bereich der Nieren oder harnableitenden Wege sein und eine zeitnahe differentialdiagnostische Abklärung erforderlich machen (Tab. 2). Eine Nachweismöglichkeit der Myoglobinurie sind zudem Urinteststreifen, z.B. bettseitig mit Orthotoluidin. Da diese jedoch nicht zwischen Hämoglobin und

Myoglobin differenzieren, können sich hier falsch positive Ergebnisse zeigen und die Testsensitivität ist eher gering [28,29,32].

Der laborchemische Nachweis einer Myoglobinämie ist bei normaler Nierenfunktion nur in der frühen Phase einer Rhabdomyolyse sinnvoll [27]. Bei einer Skelettmuskelschädigung ist Myoglobin bereits wenige Stunden nach dem Ereignis im Serum nachweisbar [18]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Proteins im Serum von ein bis drei Stunden, der renalen Filtration und Ausscheidung sowie dem Katabolismus zu Bilirubin normalisiert sich der Myoglobinspiegel im Blut in der Regel (je nach Nierenfunktion) ein bis acht Stunden nach der muskulären Schädigung wieder [4,32,63,73]. Myoglobinwerte $>0,2$ mg/dl im Serum sind möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für ein akutes Nierenversagen assoziiert [1]. Ohne signifikanten Einfluss auf die Letalität zu haben, scheint vor allem der Peak-Wert des Myoglobins im Verlauf als Prädiktor (Cutoff-Wert etwa 4.000 ng/mL) für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens verwendet werden zu können [11,171]. Die Myoglobin-Clearance im Urin wie auch Myoglobinwerte >15.000 $\mu\text{g/l}$ können mit dem Ausmaß der renalen Kompromittierung und der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie korrelieren [172,173]. Die Autoren empfehlen, eine akute Dialyseindikation

Abbildung 6



Je nach Ausmaß einer Myoglobinurie kann es zu typischen Rotbraunverfärbungen des Urins kommen.

Tabelle 2

Eine Rot- und/oder Braunverfärbung des Urins kann neben einer Myoglobinurie weitere Ursachen haben. Mithilfe unterschiedlicher Tests kann eine Differenzierung möglicher Ursachen gelingen. *Nahrungsmittel, die zu einer Pigmenturie führen können, sind z.B. rote Beete, Blaubeeren, Farbstoffe oder Rhabarber. Auch die Gabe bestimmter Medikamente (z.B. Doxorubicin, Deferoxamin, Rifampicin, Eisen oder Chloroquin) kann den Urin braun bis rötlich verfärben (nach Bosch, Poels und Kollegen, Rowland) [23,38].

	Myoglobinurie	Hämaturie	Hämoglobinurie	Porphyrie	vermehrte Bilirubinurie	Ernährung/ Medikamente*
Urinfarbe	braun bis dunkelrot	bräunlich	rötlich	rötlich	braun	braun bis (dunkel)rot
Orthotoluidin-Teststreifen	+	+	+	-	-	-
Serum-CK	erhöht	normal	normal	normal	normal	normal
Guajak-Test	+	+	+	-	-	- / +
Haptoglobin	normal	normal	erniedrigt	normal	normal bis erhöht	normal
Porphobilinogen	-	-	-	+	-	-
Muskelschmerz	+	-	-	-	- / +	-

weiterhin in Analogie zu den üblichen Kriterien zu stellen und das Ausmaß der Myoglobinämie nur als eine Facette für die Indikationsstellung zu betrachten [174].

Weitere Parameter

Neben Myoglobin können auch der Nachweis von Tubuluszellen, einer Proteinurie oder von Elektrolyten (z.B. Natrium >20 mmol/l) im Urin als Indikatoren für die renale Tubulusintegrität dienen [11,32]. Im Urinsediment kann es weiterhin zu braunen granulären Ausfällungen kommen. Der Nachweis einer Mikrohämaturie via Urinteststreifen kann im Hinblick auf eine renale Beteiligung gleichfalls hilfreich sein, dient jedoch eher als ergänzendes Screening und weniger der kausalen Diagnostik [2]. **Immunassay**-Verfahren gelten als sensitivste Nachweismethoden [16].

Der Nachweis erhöhter Serumwerte der Carboanhydrase III via **Radioimmunsay** wurde als weiterer Diagnostikmarker für die Rhabdomyolyse vorgeschlagen, da dieses Enzym nur in der Skelettmuskulatur und nicht im Myokard vorkommt [175]. Kosten und Dauer dieses Verfahrens lassen es im Alltag jedoch wenig praktikabel erscheinen [32].

Unspezifische Werte wie LDH, AST, ALT und Aldolase können bei einer Rhabdomyolyse erhöht sein und neben einer Bilirubinämie oder einer verlängerten Prothrombinzeit Ausdruck einer

begleitenden Leberinsuffizienz sein [4,11,38,42].

Zeigt sich normalerweise ein Verhältnis von Blut-Harnstoff-Stickstoff (**Blood Urea Nitrogen** BUN) zu Kreatinin von 10:1, so ist dieses im Falle einer Rhabdomyolyse initial meist erniedrigt mit $\leq 6:1$. Der Kreatininwert im Urin korreliert etwa mit der Muskelmasse und kann durch den vermehrten Anfall nach einer Muskelschädigung erhöht sein und das Verhältnis entsprechend beeinflussen [4,23,31,32]. Im weiteren Verlauf kann sich dieses Verhältnis wieder normalisieren, da im späteren Stadium der Rhabdomyolyse aus dem verletzten Muskel freigesetzte Proteine zu Harnstoff katabolisiert werden [31].

Durch die hepatische Umwandlung der aus dem geschädigten Muskel freigesetzten Purine kann eine Hyperurikämie auftreten [176]. Der Harnsäurespiegel kann hierbei ähnliche Ausmaße eines Tumorlysesyndroms annehmen [32]. Daneben kann die gestörte muskuläre Integrität zu einem **capillary leak** mit konsekutiver Abwanderung von Proteinen kommen, die unter anderem als Hypoalbuminämie auffällig werden können [6,25,32].

Im Falle einer schweren Rhabdomyolyse kann eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) auftreten, sodass nach Möglichkeit eine differenzierte Gerinnungsdiagnostik erfolgen sollte [32].

In der Blutgasanalyse kann eine Azidose mit vergrößerter Anionenlücke auffallen. Ursache ist die vermehrte Freisetzung von Phosphat und organischen Säuren aus dem verletzten Muskel. Beim Überschreiten des Löslichkeitsprodukts für Kalzium und Phosphat kann ersteres ausfallen und zu Kalziumablagerungen in Muskelnekrosen führen. Während der Akutphase kann sich daher eine Hypokalzämie zeigen. Sinkt der Phosphat Spiegel im Serum, z.B. durch eine verbesserte oder forcierte Diurese, kann es zur Re-Mobilisierung dieser Kalziumdepots mit konsekutiver Hyperkalzämie kommen [5,32]. Eine Hyperkalzämie kann auch in der frühen polyurischen Phase eines begleitenden Nierenversagens auffallen, wohingegen sich in der oligurischen Phase oft eine Hypokalzämie zeigt [178].

Abweichungen im Stoffwechsel von Kalzium, Vitamin D und Parathormon sind bei kritisch kranken Patienten nicht ungewöhnlich [62]. Begleitende Veränderungen im Stoffwechsel von Phosphat und 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25-(OH)₂-D) scheinen auch beim Rhabdomyolyse-assoziierten Nierenversagen eine wichtige Rolle zu spielen [6,16,24,178,179].

Verlieren Muskelzellen ihre Integrität, wird intrazelluläres Kalium freigesetzt, wobei dieser Shift von intra- nach extrazellulär als Antwort auf eine mögliche

Azidose noch aggraviert werden kann. Eine gleichzeitig eingeschränkte renale Filtration kann die Kaliumelimination ebenfalls vermindern. Resultat kann eine ausgeprägte Hyperkaliämie sein [24].

Erhöhte Laktatwerte können Hinweise für einen anaeroben Metabolismus geben, aber auch eine mangelnde Verstoffwechslung dieses Metaboliten im Rahmen von Mitochondriopathien und Enzymdefekten innerhalb der Atmungskette andeuten [21]. Beides kann eine Rhabdomyolyse begünstigen und sich bis zur Laktatazidose entwickeln [22].

Ein toxikologisches Screening von Urin und Blut kann vor allem bei eingeschränkter Vigilanz des Patienten mit Rhabdomyolyse wertvolle Hinweise auf mögliche auslösende Substanzen liefern.

Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren spielen in der Initialphase eher eine untergeordnete Rolle, können aber im Verlauf für die Klärung der Ätiologie von Nutzen sein [34]. Dies gilt – dank schneller und einfacher Anwendung sowie deren weit verbreiteter Verfügbarkeit – insbesondere in der Notfallsituation für die **Point-of-care**-Sonographie [180]. Hiermit lassen sich muskuläre Areale mit gleichzeitig vermehrter und verminderter Echogenität, ödematöse Anteile und eine Aufhebung der Faserarchitektur sowie nach einigen Wochen auch Kalzifizierungen darstellen [34,35,180]. Zudem ermöglicht die Sonographie eine schnelle orientierende Darstellung von Hämatomen oder Abszessen als mögliche Ursache. Für die Darstellung der muskulären Strukturen wird von den meisten Autoren die Verwendung der Linearsonde empfohlen [180].

Für die Rhabdomyolyse konnte sich die Magnetresonanztomographie (MRT; mit Kontrastmittel) als sensitivste Methode in der bildgebenden Diagnostik sowie zur Detektion einer Entzündung oder von Ödemen erweisen (100%), wobei sich zwei typische Muster beim Vorliegen einer Rhabdomyolyse unterscheiden lassen [167]. Weniger sensitiv zeigten sich die CT (62%) und die Sonographie (42%) [181]. Wie auch in der klinischen

Untersuchung ist eine Vergrößerung oder Asymmetrie der Muskulatur radiologisch eher unspezifisch und auch bei muskulären Lymphomen, diabetes-assoziierten Myonekrosen oder einer Dermato-, Polymyo- oder Pyomyositis zu sehen (Abb. 7) [34].

Röntgenuntersuchungen kommen in erster Linie zum Nachweis von Frakturen nach Trauma zum Einsatz. Durch Überschreitung des Löslichkeitsproduktes von Kalzium und Phosphat können auch Weichteilkalzifikationen röntgenologisch nachweisbar sein. Diese können sich nach der muskulären Rekonvaleszenz zurückbilden [177].

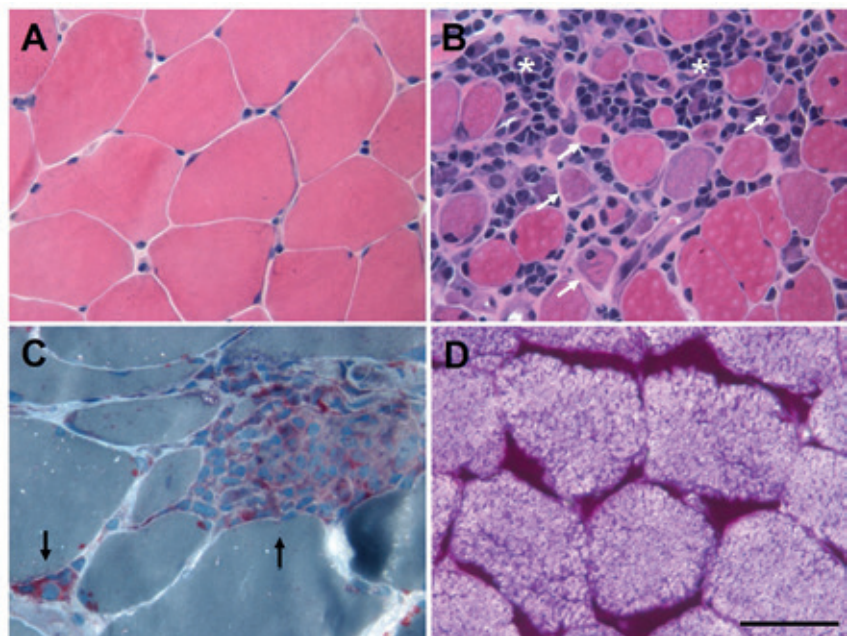
Die Szintigraphie besitzt in den ersten zehn Tagen eine Sensitivität von über 95% und zeigt eine ähnlich verstärkte, diffuse Traceraufnahme in betroffenen Arealen wie differentialdiagnostisch auch muskuloskeletale Tumoren (z.B. Sarkome), Osteochondrome oder eine Myositis ossificans [34,182]. Auch sie

ist jedoch nicht überall verfügbar, für die Notfallsituation ungeeignet und zudem strahlen- und kostenintensiv.

Weitere Verfahren

Die Elektromyographie und auch die Muskelbiopsie zeigen im Rahmen einer Rhabdomyolyse eher unspezifische Ergebnisse und sollten weniger zur Diagnosefindung, sondern eher als ergänzende Untersuchungen und stets vor dem Hintergrund von Anamnese, laborchemischen und klinischen Tests gesehen werden [16,21,23,38,43,140]. Nichtsdestotrotz kann eine Biopsie mit ergänzenden enzym- und immunhistochemischen sowie elektronenmikroskopischen Untersuchungen nach Durchlaufen der akuten Krankheitsphase und Beginn der Rekonvaleszenz hilfreich sein, um eine zugrundeliegende Muskelerkrankung zu detektieren [140]. Histopathologisch können beispielsweise eine Gömöri-Trichromfärbung zerklüftete Muskelfasern (**red ragged fibers**) im Falle von Mitochondriopathien

Abbildung 7



Histopathologie von Muskelbiopsien. **A:** Regelrechte Skelettmuskulatur (Harris HE Färbung). **B:** Dermatomyositis mit ausgeprägten lymphoiden Infiltraten (*) sowie zahlreichen hypotrophen und untergehenden Muskelfasern (Pfeile exemplarisch, Harris HE Färbung). **C:** Statin-assoziierte Myopathie mit invadierten nekrotisierenden Fasern und einhergehender gesteigerter Phagozytose-Aktivität (Pfeile, Saure Phosphatase Färbung). **D:** Glykogenose Typ V (McArdle) mit ausgeprägten subsarkomemalen Glykogeneinlagerungen (PAS-Färbung). Maßstab 50 µm.

oder die PAS-Reaktion eine pathologisch gesteigerte Glykogenspeicherung in der Muskelzelle aufdecken (Abb. 7) [21].

Die Muskelbiopsie für die Untersuchung einer differenzialdiagnostisch möglichen oder kausalen Malignen Hyperthermie sollte in darauf spezialisierten Zentren erfolgen, da es sich hierbei um einen funktionellen In-vitro-Kontraktur-Test isolierter Skelettmuskelfasern handelt, die rasch nach Probenentnahme getestet werden müssen. Bei bekannter familiärer Disposition ist u.U. mittels **Next-Generation-Sequencing** eine deutlich weniger invasive Diagnostik möglich. Weiterführende Informationen hierzu sind in der gültigen S1-Leitlinie bei der AWMF hinterlegt [71].

Nach Ausschluss häufigerer Ursachen kann sich eine Spezialdiagnostik für mögliche seltenere Ursachen anschließen. Dazu gehört der Laktat- oder Unterarmischämie-Test bei Kohlenhydratspeicherkrankungen, ein Acylcarnitin-Profil bei Fettsäurestoffwechselstörungen oder die maximale Sauerstoffaufnahme und eine Blutlaktatbestimmung unter körperlicher Belastung als relativ unspezifischer Hinweis für Störungen im Stoffwechsel von Glykogen, Fettsäuren oder der Atmungskette [21]. Auch genetische Untersuchungen können perspektivisch dazu beitragen, die Ursache einer (oftmals rezidivierenden) Rhabdomyolyse zu finden. Da Enzymdefekte jedoch innerhalb verschiedener Populationen variieren, ist die exakte Benennung der zu untersuchenden Gene oder Mutationen schwierig. Je nach Prävalenz innerhalb einer Population ist die Testung einer allgemein formulierten Auswahl an Tests somit eventuell wenig sinnvoll und oft kostspielig [48,83].

Prädiktion und Diagnostik des akuten Nierenversagens bei Rhabdomyolyse

Nach Diagnosesicherung der Rhabdomyolyse sollte die Risikoevaluation für ein drohendes Nierenversagen erfolgen [16].

Im Grunde ist bis jetzt unklar, ab welchen Grenzwerten für CK, Myoglobin oder andere Parameter sicher mit einem

akuten Nierenversagen zu rechnen ist. In einigen Fällen führen bereits moderat erhöhte CK-Werte zu einem akuten Nierenversagen, wohingegen Patienten mit z.T. massiv erhöhten CK-Werten kaum eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion zeigten [1,27]. Die mit einem akuten Nierenversagen assoziierten CK-Werte variieren zwischen 500 und 75.000 IU/l, sodass die CK durch mangelnde Sensitivität und Spezifität aktuell kaum als zuverlässiger Prädiktor für ein akutes Nierenversagen nach Rhabdomyolyse verwendet werden kann [41,105,183]. Hingegen scheint die Höhe der bei Aufnahme und im Verlauf maximal gemessenen CK (und nicht der Kreatinin-Wert) mit der Wahrscheinlichkeit eines akuten Nierenversagens zu korrelieren [17,41]. In absoluten Zahlen konnten bei Intensivpatienten mit Rhabdomyolyse traumatischer Genese CK-Werte von mehr als 5.000 IU/l mit einem akuten Nierenversagen assoziiert werden [44]. Weiterhin konnten ein Patientenalter >55 Jahre, ein **Injury Severity Score (ISS)** >16 Punkten, ein Kreatininwert $\geq 1,5$ mg/dL sowie ein Base Excess von ≤ -4 als Prädiktoren für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines akuten (z.T. dialysepflichtigen) Nierenversagens nach Rhabdomyolyse formuliert werden [44,73]. Andere Daten assoziieren eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein akutes Nierenversagen sowie eine erhöhte Letalität nach Rhabdomyolyse erst ab einer CK von 15.000 IU/l [46]. Letztlich scheint der **Peak**-Wert der CK bei Erwachsenen und Kindern jedoch nicht oder nur bedingt mit dem Ausmaß des akuten Nierenversagens zu korrelieren [10,11,13,36,166]. Zu Vorhersage und Abschätzung eines drohenden Nierenversagens sind jedoch sensitivere Marker erforderlich [65].

Es wird eine Korrelation zwischen Ausmaß der Myoglobinämie mit der Schwere des Nierenversagens angenommen, zumal für Myoglobin direkte nephrotoxische Effekte nachgewiesen werden konnten [1,74,184]. Es stellt damit einen wichtigen Prädiktor für eine drohende renale Kompromittierung dar [15,36,73]. In einer retrospektiven Studie bei 484 Patienten mit myoglobinindu-

ziertem Nierenversagen wurden signifikant mehr Patienten dialysepflichtig, sofern sie Peak-Werte für Myoglobin von mehr als 15.000 $\mu\text{g/l}$ im Serum zeigten [173].

Weiterhin scheint ein Kreatinin-Wert >1,7 mg/dl bei Aufnahme die Wahrscheinlichkeit eines akuten Nierenversagens bei Rhabdomyolyse zu mindern [185]. Cervellin und Kollegen sehen den Kreatinin-Wert als späten Verlaufsparemeter und schlagen das Neutrophilengelatine-assozierte Lipocalin (NGAL) als früh nachweisbaren Biomarker in Serum und Urin für ein akutes Nierenversagen vor. Hierfür existieren mittlerweile verschiedene Point-of-care-Tests [39].

Als weitere Prädiktoren werden eine vorherige Dehydratation, ein initialer Harnsäurespiegel über 6 mg/dl, ein bestehendes hyperosmolares Koma sowie ein Patientenalter >70 Jahre diskutiert [32]. Auch die venös gemessene Bikarbonat-Konzentration bei Aufnahme (<17 mmol/l) des Patienten wurde als möglicher Prädiktor für ein akutes Nierenversagen im Rahmen einer Rhabdomyolyse vorgeschlagen [186].

Bei der initialen Beurteilung von Patienten mit Rhabdomyolyse sowie der Risikoabschätzung für ein drohendes Nierenversagen ist der McMahan-Score hilfreich (Tab. 3). Anhand unabhängiger Risikofaktoren ergibt sich ein Punktwert für die Abschätzung des Risikos für ein Nierenversagen und die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie bei Rhabdomyolyse. Das Score-Ergebnis beeinflusst zwar kaum die Basistherapie des Syndroms, dennoch kann es in der Notaufnahme und zur Ersteinschätzung des Patienten mit Verdacht auf eine Rhabdomyolyse ein sinnvolles Hilfsmittel zur Triage und Abschätzung einer Prognose gegenüber Patienten, Angehörigen und dem Behandlungsteam dienen [169].

Therapie

Leitlinien zu Management und Therapie der Rhabdomyolyse sind bisher nicht verfügbar [49]. Empfehlungen stützen sich allein auf Fallberichte, tierexperimentelle

Tabelle 3

Der McMahon-Score kann für die Risikoabschätzung eines akuten Nierenversagens bei Patienten ≥ 18 Jahre mit Rhabdomyolyse (CK > 5.000 U/l innerhalb 72 Stunden nach Aufnahme) traumatischer und nicht-traumatischer Genese verwendet werden. Eine Anwendung bei Patienten mit vorbestehender terminaler Niereninsuffizienz, Nierenersatzverfahren innerhalb der letzten 24 Stunden oder CK-Erhöhung im Rahmen eines Myokardinfarktes wird nicht empfohlen.

Risikofaktor	Punkte
Alter (Jahre)	
≤ 50	0
51–70	1,5
71–80	2,5
> 80	3
Geschlecht	
männlich	0
weiblich	1
Initiale Laborwerte	
1) Kreatinin (mg/dl)	
$< 1,4$	0
1,4–2,2	1,5
$> 2,2$	3
2) Kalzium $< 1,88$ mmol/l	
ja	2
nein	0
3) CK (U/l)	
≤ 40.000	0
> 40.000	2
4) Phosphat (mmol/l)	
< 1	0
1–1,4	1,5
$> 1,4$	3
5) Bikarbonat < 19 mmol/l	
ja	2
nein	0
Low-risk-Ursache*	
ja	0
nein	3

0–5 Punkte: geringes Risiko (3% Letalitätsrisiko oder Risiko für ANV mit Dialyse-Notwendigkeit) \rightarrow konservative Therapie empfohlen, ≥ 6 Punkte: kein geringes Risiko \rightarrow protektive Dialyse erwägen (McMahon-Score ≥ 6 Punkte identifiziert Patienten, die Dialyse benötigen mit einer Sensitivität von 85%), ≥ 10 Punkte: kein geringes Risiko \rightarrow protektive Dialyse erwägen (52% Letalitätsrisiko oder Nierenversagen mit Dialyse-Notwendigkeit) [169].

* Thromboxan A₂, Endothelin, TNF α , F₂-Isoprostan, Prostaglandin F₂ α .

Untersuchungen sowie primär retrospektive Analysen, wobei sich in den letzten Jahren kaum wegweisende Änderungen in der Therapie der Rhabdomyolyse sowie der Prävention des sekundären akuten Nierenversagens ergaben und diese bei geringer Datenlage zudem primär empirischer Natur sind. Neben der Versorgung lokaler Gewebeschäden, Sicherstellung der Gewebepfusion und Absetzen auslösender Medikamente stellen vor allem die systemischen Folgen einer Rhabdomyolyse eine enorme Herausforderung dar.

Der erste Schritt zur Einleitung einer adäquaten Therapie ist die frühzeitige Diagnose der Rhabdomyolyse [65]. Sofern die Identifikation auslösender Faktoren gelingt, sollte die Therapie kausal erfolgen. Gelingt die Klärung der Ätiopathogenese nicht sofort, sollte die Therapie vor allem auf die Vermeidung von Folgekomplikationen abzielen.

Die Rhabdomyolyse geht oft mit großen Flüssigkeitsverschiebungen einher oder ist Folge dieser [44,78]. Neben der kausalen Therapie gilt eine adäquate Volumentherapie aktuell als Eckpfeiler in der Therapie der Rhabdomyolyse. Eine grundlegende Idee liegt vor allem darin, durch die Aufrechterhaltung eines ausreichenden intravasalen Volumens die erhöhten Konzentrationen von Myoglobin und anderer in das Blut übergetretener Substanzen im Sinne einer Nephroprotektion zu verdünnen. Gleiches gilt für weitere muskulär freigesetzte toxische Metabolite.

Asymptomatische Verläufe ohne systemische Folgen oder Organkompromittierung können engmaschig beobachtet werden. Eine Muskelregenerierung findet dabei innerhalb von Tagen bis Wochen statt [16].

Allgemeines

Das prä- wie auch innerklinische Notfallmanagement sollte in Einklang mit dem ABCDE- sowie ATLS-Schema (ATLS, **Advanced Trauma Life Support**) stehen [39].

Volumentherapie

Ein Algorithmus zur Volumentherapie, exakte evidenzbasierte Empfehlungen

hinsichtlich Applikationszeitraum und Menge eines adäquaten Volumens sowie dessen Zusammensetzung oder eine anzustrebende Diuresemenge fehlen bisher. Die Eskalation oder das Ausmaß der Volumentherapie hängen je nach Autor primär vom Schweregrad der Rhabdomyolyse ab [23].

Art des Volumens

Abhängig vom Erscheinungsdatum der meisten Untersuchungen zur Rhabdomyolyse erfolgte eine Volumentherapie meist mit isotoner (0,9%) oder hypotoner (0,45%) Kochsalzlösung (NaCl). Deren Verwendung wird von vielen Autoren aufgrund des fehlenden Kaliums als Bestandteil sowie der meist ubiquitären Verfügbarkeit, gerade im katastrophenmedizinischen Setting, empfohlen [8, 26,187]. Prinzipiell gilt es jedoch bei Verwendung von (idealerweise erwärmter) NaCl das Risiko einer metabolischen hyperchlorämischen Azidose mit möglicher Nierenschädigung zu bedenken [23,41]. Bei Großschadenslagen kann diese prä- wie auch innerklinisch mit 5% Glukoselösung kombiniert werden [8,39,78,162,187]. Der Vorteil liegt in einer zusätzlichen Kalorienzufuhr sowie dem Abmildern einer möglichen Hyperkaliämie bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil wie NaCl [187].

Allein für eine Rhabdomyolyse nach Doxylamin-Intoxikation konnte für die Verwendung von Ringer-Laktat-Lösung im Vergleich zu NaCl ein Vorteil sowie ein geringerer Bedarf an Natriumbikarbonat (NaBic) gezeigt werden [188]. Einige Autoren empfehlen wiederum, bei Rhabdomyolyse keine laktathaltigen Lösungen zu verwenden [8]. Synthetische Kolloide (z.B. HES-Präparate) sind aufgrund sehr restriktiver zugelassener Indikationen gegenwärtig keine sinnvollen Therapeutika. Kolloidale Lösungen können zur schnellen intravasalen Volumenexpansion bei drohendem Nierenversagen erwogen werden. Grundsätzlich und vor allem innerklinisch gelten Kristalloide jedoch als Mittel der Wahl, da sich für Kolloide bislang kein Vorteil hinsichtlich Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Kristalloiden zeigen konnte. Daneben bestehen bei der Ver-

wendung kolloidaler Lösungen die Risiken einer Anaphylaxie oder Beeinflussung der Blutgerinnung sowie eines höheren Kostenaufwandes [187]. Die Autoren empfehlen eine differenzierte Wahl von kristalloiden Lösungen auf Basis der vorliegenden Elektrolytstörungen. Insbesondere im intensivmedizinischen Kontext ist dies durch regelmäßige Blutgasanalysen problemlos möglich.

Menge

Die verwendeten Volumina pro Zeit schwanken je nach Studie stark. Allgemein gültige Empfehlungen existieren daher nicht. Häufig orientiert sich die infundierte Volumenmenge an der Diurese des Patienten. Die Ziel-Diurese kann dabei an das Körpergewicht adaptiert sein, z.B. 1,5 bis 2 ml/kg und Stunde [30,62,158]. Oft wird die Volumengabe jedoch gewichtsunabhängig nach einer Ziel-Diurese von ≥ 200 –300 ml/h gesteuert [28,39,162,188,189,193].

Sofern keine Zeichen einer Hypervolämie auftreten, scheinen Volumina von 3–24 l in den ersten 24 Stunden angemessen [26]. Häufig findet sich die Gabe von 1–1,5 l in den ersten 1–2 Stunden, gefolgt von etwa 500 ml/h oder einer Gesamtmenge von bis zu 12 l pro Tag. Voraussetzung ist jeweils eine grundsätzlich intakte und angemessene Diurese bei gleichzeitig stabiler Hämodynamik [25,28,75,187].

Nach Verschüttungstrauma schlagen einige Autoren Infusionsmengen von 500 ml/h in den ersten 12–60 Stunden nach Ereignis vor, wobei eine deutliche Positivbilanzierung resultieren kann [78,173]. Bei Anurie oder persistierender Oligurie sowie älteren oder multimorbiden Patienten ist jedoch Vorsicht geboten, da eine Hyperhydratation zu kardialer und respiratorischer Kompromittierung führen kann [38,65,173]. Die Messung des zentralen Venendrucks zur Abschätzung des Volumenstatus ist – seit Jahrzehnten durch eine Vielzahl von Studien belegt – nicht indiziert. Gegenwärtig kommen üblicherweise dynamische Vorlastparameter wie Schlagvolumenvarianz (SVV) oder Pulsdruckvarianz (PPV) sowie die regelmäßige

Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) mittels verschiedener Messverfahren (z.B. PiCCO®, Vigileo®, ProAqt®, MostCare®) über einen einliegenden arteriellen Katheter zur Anwendung. Eine Bilanzierung von Ein- und Ausfuhrmengen hilft gemeinsam mit klinischer Abschätzung des Volumenstatus zur weiteren Optimierung der Volumentherapie.

Zeitraum

Das Glycerol-Modell dient tierexperimentell häufig als Vergleichsmodell für das Myoglobin-induzierte Nierenversagen. In diesem Modell konnten Cushner und Kollegen mit Ratten und Inulin als GFR-Marker zeigen, dass der Beginn einer Volumentherapie nur innerhalb der ersten sechs Stunden die Inulin-Clearance beim Glycerol-induzierten Nierenversagen verbessern konnte [190]. Hierauf basiert die weit verbreitete Empfehlung, dass die forcierte Flüssigkeitsgabe bei Verdacht auf eine Rhabdomyolyse so früh wie möglich und nicht später als sechs Stunden nach Diagnosestellung beginnen sollte [8,28]. Ähnliches zeigt ein systematisches Review mit insgesamt 27 eingeschlossenen (nicht kontrollierten) Studien durch Scharman und Kollegen [189]. Bei Verschütteten gilt dies bereits für den Zeitraum vor einer Befreiung oder Bergung [8,168]. Meist wird hier die Gabe von mindestens einem Liter kristalloider Infusionslösung vor Befreiung empfohlen [8]. Je später die Rehydratation beginnt, desto größer scheint die Wahrscheinlichkeit eines oligurischen Nierenversagens [28]. Offenbar besteht eine inverse Korrelation zwischen dem Beginn der intravenösen Volumentherapie und dem Risiko eines akuten Nierenversagens [39,191].

Therapieüberwachung

Zur engmaschigen Überwachung der Ausfuhr empfiehlt sich gerade unter forcierter Volumengabe die liberale Indikationsstellung zur Anlage eines Blasenkatheters. Laborchemisch kann eine forcierte Diurese bis zum Abfall der CK auf Werte kleiner 10.000 U/l oder alternativ bis zum Abklingen der Myoglobulinurie fortgeführt werden [28,39,78].

Mannitol

Die additive Gabe von Mannitol und Bikarbonat ist bei Rhabdomyolyse weltweit verbreitet, wobei die Datenlage diesbezüglich bis dato nicht ausreichend ist und der Einsatz kontrovers diskutiert wird [28]. Mannitol fördert als Volumenexpander die osmotische Diurese, die renale Vasodilatation und kann so letztlich zu einem verbesserten renalen Blutfluss und einer erhöhten glomerulären Filtration beitragen [8,24,44,183]. Weiterhin soll es die Beseitigung freier Radikale unterstützen, die im Rahmen einer Ischämie oder Infektion entstehen [8,24,92]. Bei postoperativen herzchirurgischen Intensivpatienten mit begleitendem Nierenversagen konnte Mannitol den Urinfluss um 61% steigern, eine renale Vasodilatation sowie eine Umverteilung zugunsten der renalen Perfusion und eine Verminderung des renalen Gefäßwiderstands erzeugen. Mannitol hatte jedoch keinen Effekt auf die Filtrationsfraktion, die renale Oxygenierung, den **Cardiac Index** und die kardialen Füllungsdrücke [192].

Kriterium für den Einsatz von Mannitol bei Rhabdomyolyse ist häufig das Ausbleiben einer angestrebten Diuresemenge (> 200 –300 ml/h) nach initialer Volumentherapie mit kristalloider Infusionslösung [187–189,193]. Voraussetzung für den Einsatz ist jedoch eine prinzipiell intakte Diurese, wobei diese mindestens 20 ml/h betragen sollte [8]. Bis zum Erzielen sowie der Aufrechterhaltung einer Zieldiurese existieren verschiedene Applikationsregime, wobei primär zwischen intermittierender und kontinuierlicher Gabe zu unterscheiden ist.

Verwendet wird meist Mannitol in der Konzentration 15–20%. Die Gabe kann gewichtsadaptiert erfolgen, z.B. mit 1–2 g/kg Körpergewicht über einen definierten Zeitraum (4–24 Stunden) [39,78,187,193]; alternativ kontinuierlich oder nach festem Schema mit oder ohne initiale Bolusgabe, z.B. 25 g als Bolus, gefolgt von 5–15 g/h [8,62,162,187]. López und Kollegen verwenden für die Behandlung der belastungsinduzierten Rhabdomyolyse

über ein bis drei Tage 250 ml/h isotoni- sche Lösung sowie mit 25 g geringere Mengen Mannitol pro Tag [64]. Ferreira und Kollegen begrenzen die Dauer der Gabe auf 72 Stunden nach einem ge- fäßchirurgischen Eingriff [162]. Um ein Ansprechen der Diurese auf Mannitol zu erproben, kann initial eine Testdosis von z.B. 12–20 g über 3–5 Minuten verabreicht werden [78,187]. Zeigt die Diurese hierauf nicht mindestens eine Steigerung von 50–60 ml/h im Vergleich zum Ausgangswert, so empfehlen Sever und Kollegen keine weitere Gabe [187].

Die Maximalmenge wird von einigen Autoren mit 200 g Mannitol pro Tag oder kumulativ 800 g angegeben, da hierüber hinausgehende Mengen ebenfalls mit einer osmotischen Nephropathie und einem akuten Nierenversagen assoziiert wurden [39,194]. Infolgedessen wird ab einem Wert von mehr als 55 mosmol/kg für die osmotische Lücke von einer Fort- führung der Mannitol-Therapie abgeraten [194]. Weiterhin scheint der Patient von der renalen Vasodilatation und einem erhöhten renalen Blutfluss nur dann zu profitieren, wenn er adäquat hydriert ist und die Diuresefunktion prinzipiell in- takt ist. Andernfalls kann ebenfalls eine renale Kompromittierung begünstigt werden [32].

Nach Trauma (CK >5.000 IU/l) sowie im intensivmedizinischen Kontext kon- nte bisher jedoch kein signifikanter Benefit für eine additive Mannitolgabe hinsichtlich Überleben oder einem mög- lichen Nierenversagen gezeigt werden [17,44,183]. Patienten mit sehr hohen CK-Werten, hohem Hämatokrit-Wert und einer Hyperphosphatämie schei- nen eventuell besser auf die Gabe von Mannitol und Bikarbonat anzusprechen [195].

Natriumbikarbonat

Eine prolongierte Hypotension durch eine absolute oder relative Hypovolämie im Rahmen eines Schockgeschehens kann mit einer metabolischen Azidose sowie einem signifikanten Basendefizit einhergehen [24]. Bessert sich die Nie- renfunktion, werden entsprechend große Mengen an sauren Äquivalenten renal

ausgeschieden, was ein Ausfällen von Myoglobin mit Tamm-Horsfall-Proteinen begünstigt [196]. In der Akutphase der Rhabdomyolyse und begleitendem Schockgeschehen können Kompensa- tionsmechanismen bei azidotischem Urin-pH fehlen, sodass gegebenenfalls eine Bikarbonat-Supplementierung sinn- voll ist. Eine Alkalisierung des Harns soll die Ausfällung des vermehrt anfallenden Myoglobins in den renalen Tubuli ver- meiden und einem drohenden Nieren- versagen vorbeugen [44,78]. Weiterhin führt eine Azidurie zu einer vermehrten Lipidperoxidation und renalen Vasokon- striktion durch Myoglobin [23].

Häufigkeit und Menge der zu appli- zierenden Puffersubstanz orientieren sich meist am pH-Wert des Urins. Die meisten Autoren empfehlen, einen pH- Wert von 6,5 im Urin anzustreben [28,30,32,39,78,193]. Die Gabe sollte unter stetigen Kontrollen des Urin-pH sowie der Laborchemie erfolgen, wobei ein Kontrollintervall von 6–12 Stunden sinnvoll scheint [188,193]. Die gleich- zeitige und regelmäßige Messung im Plasma ist enorm wichtig, denn beide pH-Werte korrelieren nicht immer miteinander und Osmolarität und Na- triumkonzentration im Plasma müssen im Hinblick auf eine Hyperosmolarität und Hypernatriämie überwacht wer- den [24,193]. Ein eher hochnormaler Plasma-pH zwischen 7,40 und 7,45 kann zur Prävention des Nierenversa- gens beitragen [32]. Manche Autoren empfehlen die Gabe auch unabhängig vom Urin-pH und nur zum Ausgleich einer systemischen Azidose, wobei im Idealfall eine potenzielle Dialysemög- lichkeit verfügbar sein sollte [24,189].

Unabhängig vom grundsätzlichen Ein- satz existieren für NaBic hinsichtlich der zu verwendenden Menge un- terschiedliche Regime. Kumulativ liegt der Bedarf bei Rhabdomyolyse etwa bei 200–300 mmol NaBic pro Tag [187]. Einige Autoren schlagen die kontinuier- liche Gabe von 50–100 mmol NaBic alle 1–3 l verabreichter Infusionslösung oder pro Stunde vor, andere wiederum die Gabe in Intervallen von etwa acht Stunden [24,30,39,78,162]. Dies gilt

meist für die ersten 24–72 Stunden nach Diagnose [8,162,193]. Steigt der pH auch im Serum unter der Gabe von NaBic über 7,45 bis 7,50, so empfehlen die meisten Autoren die pH-abhängige Gabe des Carboanhydrasehemmers Ace- tazolamid in einer Menge von 125–500 mg [24,32,193]. Steigt der Urin-pH hin- gegen nicht adäquat nach vier bis sechs Stunden an oder zeigt sich eine Hypo- kalzämie, sollte keine weitere Gabe von NaBic erfolgen [23]. Die Aggravation einer bestehenden Hypokalzämie durch ein Absinken des ionisierten Kalziums ist durch NaBic genauso möglich wie eine paradoxe, intrazelluläre Azidose und Volumenüberladung [6,32]. Das Risiko ist vor allem bei Patienten mit Versagen von Respiration oder Kreislauf erhöht, da das Bikarbonat-Puffersystem zu einem Anstieg des zirkulierenden CO₂ tendiert [49,187].

Diuretika

Additiv können neben Mannitol auch Diuretika zur Diuresesteigerung in Be- tracht gezogen werden [6,78,188]. Die Gabe von Schleifendiuretika (z.B. 40–200 mg Furosemid) kann im Rah- men einer forcierten Volumentherapie, v.a. bei kardiopulmonal kompromit- tierten Patienten, zur Prophylaxe einer pulmonalen Hyperhydratation erwogen werden [78]. Steigt die Diurese hierun- ter signifikant an, kann eine Gabe nach festem Schema (z.B. alle sechs Stunden) oder kontinuierlich in Abhängigkeit der zu erzielenden Diuresemengen erwogen werden [187]. Eine diuretische Therapie sollte nur bei ausgeglichenem Volumen- status mit differenzierter Volumenthe- rapie sowie Überwachung von Hämody- namik und Diurese erfolgen [32,78]. Gelingt die Konversion vom anurischen in ein oligurisches Nierenversagen, sollte dennoch bedacht werden, dass Schleifendiuretika den theoretischen Nachteil haben, den Urin-pH zu senken, Myoglobinausfällungen und eine renale Kompromittierung entsprechend zu begünstigen [8,24,28,187,193]. Durch eine vermehrte Kalziumausscheidung können sie zudem eine Hypokalzämie verstärken [8]. In jedem Fall sollte der Versuch einer diuretischen Therapie

nicht den Einsatz einer gegebenenfalls notwendigen Nierenersatztherapie verzögern [187].

Letztlich muss bei bisher nicht ausreichender Datenlage eine individuelle Abwägung von Nutzen und Risiko bei der Gabe von NaBic, Mannitol wie auch Diuretika erfolgen [32,44,98,195].

Elektrolytentgleisungen

Die Therapie einer konsekutiven Hypokalzämie scheint wenig sinnvoll, da diese selten symptomatisch ist und sich der Kalziumspiegel im weiteren Verlauf meist ohne weitere Intervention spontan normalisiert. Zu Bedenken gilt jedoch die mögliche Verstärkung einer Hyperkaliämie mit kardiotoxischen Effekten durch eine bestehende Hypokalzämie. Die Kalziumgabe wird daher im Grunde nur zur Therapie der potenziell letalen Hyperkaliämie, Blutungsneigung unter Hypokalzämie oder bei symptomatischer schwerer Hypokalzämie empfohlen [6,25,179]. Bei gleichzeitiger Hyperphosphatämie sollten alternative Therapiemaßnahmen zur intravenösen Kalziumgabe erwogen werden, da letztere in dieser Konstellation weitere Kalziumphosphatausfällungen bei bestehender Rhabdomyolyse begünstigen können [16,197]. Eine Hyperkalzämie tritt häufig erst später auf. Sie zeigt sich bei etwa 20–30% der Patienten mit akutem Nierenversagen in der diuretischen Phase mit Diuresismengen von mehr als 1 l pro Tag. Die Kombination aus Volumen- und Diuretikagabe ist hier therapeutisch meist ausreichend [4,25]. Erhöhte Phosphat Spiegel sollten erst ab Werten über 7 mg/dl therapiert werden, wobei Phosphatbinder zum Einsatz kommen können [25].

Essenziell ist die Normalisierung des Kaliumspiegels. Bereits zwei Stunden nach deren Befreiung konnten bei Verschütteten mit Crush-Syndrom posttraumatisch Kaliumwerte von 8 mmol/l im Serum gemessen werden [78]. Mit einem massiven Kaliumanstieg ist jedoch spätestens innerhalb der ersten 12–36 Stunden nach einer Muskelschädigung zu rechnen [32]. Erreicht das aus den geschädigten Myozyten freigesetzte Ka-

lium die Blutbahn, kann eine Hyperkaliämie lebensbedrohliche Arrhythmien bis hin zum plötzlichen Herzstillstand zur Folge haben [78]. Zu bedenken gilt jedoch, dass die Gabe von kaliumbindenden Substanzen, Bikarbonat, Glukose und Insulin lediglich zu einer Verschiebung der Kaliummassen führen, damit nur temporäre Maßnahmen darstellen und außerdem eine engmaschige Überwachung des Kaliumspiegels erfordern. Bei fehlender zeitnaher renaler Rekonvaleszenz kann letztlich auch eine Nierenersatztherapie notwendig sein. Kaliumhaltige Infusionslösungen (z.B. Ringer-Laktat) sollten nach Möglichkeit vermieden werden. Gleiches gilt für das Muskelrelaxans Succinylcholin, das eine Hyperkaliämie provozieren kann [39].

Nierenersatztherapie

Wenn auch gefürchtet, so ist das dialysepflichtige Nierenversagen nach traumatisch bedingter Rhabdomyolyse mit <1% selten – jedoch mit einer Letalität von etwa 50% assoziiert [198]. Die Entscheidung für oder gegen eine Nierenersatztherapie sollte nicht auf dem Ausmaß der für die Rhabdomyolyse typischerweise erhöhten Laborwerte wie Myoglobin oder CK basieren, sondern allein durch das Ausmaß der renalen Schädigung entschieden werden. Vor allem konservativ nicht zu beherrschende lebensbedrohliche Elektrolytentgleisungen, eine metabolische Azidose, Anurie oder Urämie sowie eine schwere Hyperhydratation können als dringliche Indikationen für den Einsatz einer Nierenersatztherapie gesehen werden [25, 65].

Im Falle einer Dialysenotwendigkeit kann diese theoretisch auch als Peritonealdialyse durchgeführt werden [178]. Je nach lokaler Infrastruktur kann sie gerade im Fall von Katastrophen oder einer Großzahl von Verletzten eine passagere Option darstellen, wenn apparative Verfahren nicht zur Verfügung stehen. Aufgrund von Kontraindikationen (z.B. abdominelle Verletzungen) und geringerer Effizienz sollte sie nur zur Anwendung kommen, wenn keine anderen Dialysemöglichkeiten zur Verfügung stehen [8,39].

Die Hämodialyse gilt als Verfahren der Wahl [24]. Kontinuierliche Verfahren wie die veno-venöse Hämofiltration (CVVHF) oder Hämodiafiltration (CVV-HDF) werden dabei im Hinblick auf Volumenverschiebungen gerade von kritisch kranken Patienten mit Rhabdomyolyse unter Umständen besser toleriert als intermittierende Verfahren [199]. Eine präventive Hämofiltration bei Rhabdomyolyse oder eine frühzeitige Dialyse im Falle eines Nierenversagens wird nicht empfohlen [23,24].

Ein Problem der konventionellen Dialyseformen ist die geringe clearance und Eliminationsrate des zirkulierenden Myoglobins. **High-Cutoff-Filter** bieten hier eine Alternative und wurden bei Patienten mit Rhabdomyolyse und akutem Nierenversagen bereits erfolgreich eingesetzt [200]. Diese erlauben auch die effektive Elimination größerer Moleküle (≤ 50 kDa) wie Myoglobin. Eine Cochrane-Analyse konnte zeigen, dass die Nierenersatztherapie in der Elimination und Normalisierung von Myoglobin, Kreatinin, Harnstoff und Elektrolyten der konservativen Therapie überlegen ist, wobei sich keine Unterschiede hinsichtlich Dauer der Oliguriephase oder Hospitalisierung sowie der Letalität zeigten. Eine Aussage zum Langzeit-Outcome war auf Grundlage dieser Daten nicht möglich [199].

Grundsätzlich gilt es zudem, mögliche Komplikationen einer extrakorporalen Therapie zu bedenken. Es sollte stets eine genaue Abwägung von Risiken und Nutzen erfolgen, zumal die Elimination von Myoglobin und anderen Substanzen in der Rhabdomyolyse nur einen supportiven Ansatz darstellt [65].

Plasmapherese

Weitere apparative Verfahren zur Elimination von Myoglobin und zur Nephroprotektion wie die Plasmapherese dienen weniger der Prävention eines akuten Nierenversagens, sondern sind eher Einzelfällen vorbehalten (z.B. im Rahmen von Intoxikationen) oder beim Versagen einer konservativen Therapie [125,130,201].

Chirurgische Intervention

Ist eine regionale Ischämie Ursache der Rhabdomyolyse (traumatisch, iatrogen etc.), so sollte eine adäquate Re-Perfusion des Gewebes zeitnah gesichert sein. Dies kann je nach Ursache eine Wiederherstellung der Makroperfusion durch gefäßchirurgische Maßnahmen sein oder aber die chirurgische Senkung des Gewebedrucks beim Kompartmentsyndrom durch Faszienpaltung. Daher sollte bei geringstem Verdacht auf ein Kompartmentsyndrom ein erfahrener Chirurg in die Behandlung des Patienten eingebunden werden. Bei Unterlassen oder unnötiger Verzögerung kann dies u.U. deletäre Konsequenzen für den Patienten haben (Extremitätenverlust durch notwendige Amputation, Tod) [73,78]. Hinsichtlich einer möglicherweise notwendigen Gliedmaßenamputation kann der **Mangled Extremity Severity Score** (MESS) oder ein vergleichbares Punkteschema trotz geringer Sensitivität eine Hilfe zur definitiven Entscheidungsfindung darstellen [24,202].

Weitere Therapieansätze

Droht nach Rhabdomyolyse ein akutes Nierenversagen, sollten potenziell nephrotoxische Substanzen möglichst pausiert werden oder zumindest in ihrer Dosis adaptiert werden (ggf. unter Kontrolle der Plasmaspiegel) [24,187].

Neben einer ausreichenden und differenzierten Volumenzufuhr im Rahmen der absoluten oder relativen Hypovolämie kann eine Katecholamintherapie zur Gewährleistung eines adäquaten HZV notwendig sein. Dopamin galt bis in die 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts dabei als Mittel der Wahl. Als Vorstufe des Noradrenalins erhöht es in Konzentrationen von 2–20 µg/kg/min den renalen Blutfluss, in höheren Konzentrationen zeigt es eher α-adrenerge Effekte und erhöht den peripheren Gefäßwiderstand. Weiterhin blockiert es die Natrium-Kalium-Pumpe im proximalen Tubulus mit diuretischem Effekt. Daten, dass Dopamin ein akutes Nierenversagen verhindern kann, gibt es jedoch nicht und beim Crush-Syndrom kann es die renale Perfusion sogar verschlechtern [24,187]. Dopamin hat da-

her in der Therapie der Rhabdomyolyse beim Erwachsenen keinen Stellenwert mehr. Eine differenzierte Kreislauftherapie erfolgt zumeist mittels Noradrenalin und Dobutamin unter Berücksichtigung der hämodynamischen Befunde.

21-Aminosteroide zeigten in Tiermodellen in Kombination mit Mannitol und einer Urinalkalisierung vielversprechende Ergebnisse [203]. Als Substanzen mit antioxidativer Wirkung werden Pentoxifyllin, Vitamin C und E sowie verschiedene Mineralien als additive Therapie diskutiert [44,23]. Im Hinblick auf die zentrale Rolle des intrazellulären Kalziumspiegels wird weiterhin Dantrolen als Therapieoption bei belastungsinduzierter Rhabdomyolyse diskutiert [64,99,204]. Nifedipin konnte als Kalziumantagonist bei belastungsinduziertem Muskelschaden im Mausmodell einen protektiven Effekt zeigen [205]. Deferoxamin bindet als Eisenchelator extrazelluläres Eisen und konnte im Tiermodell bei Myoglobin-induziertem Nierenversagen nephroprotektive Effekte zeigen, wobei bisher keine Empfehlungen zum Einsatz beim Menschen vorliegen [40,206,207].

Bei einer Hyperurikämie durch eine Myonekrose mit metabolischer Azidose gelten Urikostatika als wenig effektiv, wobei Allopurinol als Radikalfänger möglicherweise sinnvoll einzusetzen ist [8,25,68]. Als Purinanalogen soll es den kapillären Blutfluss verstärken und die Neutrophilenadhäsion und Zytokinfreisetzung vermindern [8]. Bei intakter Nierenfunktion kann der Einsatz von Urikosurika erwogen werden [25].

Eine bedarfsadaptierte suffiziente Analgesie sollte in jedem Fall Teil des Therapiekonzepts sein. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Paracetamol das akute Nierenversagen nach Rhabdomyolyse durch eine verminderte Lipidperoxidation und verbesserte Nierenfunktion abschwächen kann [208].

Die weitere Therapie zugrundeliegender Erkrankungen und resultierender Komplikationen (z.B. ARDS, DIC) richtet sich nach den Empfehlungen zur Behandlung der jeweiligen Entitäten [4,24,25,32].

Häufig ist die Rhabdomyolyse intraoperativ in ihrer Entstehung kaum zu detek-

tieren und erst im späteren postoperativen Verlauf auffällig. Erst im Rahmen der Reperfusion des zuvor unter Umständen minderperfundierten Gewebes kann es zu einem **Capillary Leak** mit Flüssigkeitsaustritt in Gewebe und geschädigte Muskulatur kommen, wodurch sich der intramurale Druck weiter erhöhen kann. Im Aufwachraum oder auf der Station sollte daher bei entsprechendem Risikoprofil (z.B. lange OP-Dauer, Adipositas, periphere arterielle Verschlusskrankung oder risikobehaftete Lagerung) besondere Aufmerksamkeit vorherrschen [30,152,160,209]. Aber auch intraoperativ sollte interdisziplinär darauf geachtet werden, dass Phasen einer prolongierten Hypotension vermieden werden und auf eine adäquate Lagerung und Polsterung des Patienten geachtet wird. Eine kontinuierliche Erhebung der peripheren Pulse scheint wenig sinnvoll, da sich diese auch bei einem für die Rhabdomyolyse verantwortlichen Kompartmentsyndrom unauffällig zeigen können [152,210]. Wenig invasiv und als einfaches Hilfsmittel könnte die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) intraoperativ als oxymetrischer Verlaufsparemeter dienen. Erfüllt ein Patient o.g. Risikoprofil, können auch die präoperative Myoglobin- und CK-Bestimmung sowie regelmäßige intraoperative Kontrollen (z.B. alle zwei Stunden) erwogen werden, um bei laborchemischen Auffälligkeiten eine zeitnahe Therapie zu etablieren [158].

Prognose

Grundsätzlich hängt die Prognose der Rhabdomyolyse von der zugrunde liegenden Ursache sowie den Komplikationen ab, die mit dem Syndrom auftreten können [3]. Auslösende Entitäten wie ein Kompartmentsyndrom, eine Sepsis, das maligne neuroleptische Syndrom, abdominal- oder thoraxchirurgische Eingriffe oder ein überlebter Herz-Kreislaufstillstand sind im Vergleich zu Auslösern wie der Myositis, körperlicher Anstrengung oder Krampfanfällen mit einer höheren Letalität assoziiert. Weitere Einflussfaktoren auf die Letalität bei Rhabdomyolyse sind ein hohes Alter, niedrige Werte für Kalzium und

Bikarbonat, eine Azidose und das Ausmaß des Nierenversagens. Initiale Kreatinin-Werte von $\leq 1,34$ mg/dl zeigten mit 74,6% und 67,4% die größte Sensitivität und Spezifität zur Prognose der 30-Tages-Letalität [105]. Die Höhe des CK-Wertes scheint nicht mit Outcome und Letalität zu korrelieren und eine Vorhersage zur 30-Tages-Letalität basierend auf dem initialen CK-Wert ist so kaum möglich [105,169].

Die Daten zur Letalität der Rhabdomyolyse variieren mit 3,4 bis 59% je nach Studienpopulation und entsprechenden Komorbiditäten sehr stark. Häufige und die Prognose negativ beeinflussende Komorbidität ist das akute Nierenversagen [13,17,23,43,44,46]. Neben Letalitätsraten von 3,4% zeigen andere Untersuchungen Sterblichkeitsraten von 22–59% bei Patienten mit Rhabdomyolyse und begleitendem akuten Nierenversagen [17,43,169]. Ohne begleitendes Nierenversagen werden Letalitätsraten von etwa 7–8% genannt [13,39,169].

Gleichzeitig konnte bei diesem Patientenkollekt mit Rhabdomyolyse und notwendiger Dialysepflichtigkeit eine dreifach erhöhte Letalität assoziiert werden im Vergleich zu Patienten mit Rhabdomyolyse und nicht dialysepflichtigem Nierenversagen [73].

Nichtsdestotrotz ist nach einer frühzeitigen und aggressiven Volumentherapie ein akutes Nierenversagen mit entsprechenden Folgekomplikationen oft vermeidbar [23,32]. Auch eine häufige oligurische Tubulusnekrose durch Rhabdomyolyse mit konsekutiver Dialyse zeigt oft eine vollständige Erholung der Nierenfunktion, sofern nicht bereits eine Niereninsuffizienz vorbesteht [28,32].

Falls die Ursache der Rhabdomyolyse identifiziert werden kann, hat die umfassende Aufklärung des Patienten eine hohe Priorität, um gemeinsam und interdisziplinär Strategien zu entwickeln, um weitere Episoden zukünftig zu vermeiden und möglicherweise Präventivmaßnahmen einzuleiten [32].

Literatur / Anhang

Eine Tabelle zur Übersicht über auslösende sowie prädisponierende Faktoren der Rhabdomyolyse sowie das Literaturverzeichnis finden sich online unter [ai-online.info](https://www.aionline.info) in der open access verfügbaren PDF-Version des Artikels.

Korrespondenz- adresse



**Dr. med.
Christine Gaik**

Klinik für Anästhesie und Intensiv-
therapie
Universitätsklinikum Marburg
Baldingerstraße
35033 Marburg, Deutschland
E-Mail: gaikc@med.uni-marburg.de
ORCID-ID: 0000-0003-1872-6558

Literatur / Anhang

1. Köppel C: Clinical Features, Pathogenesis and Management of Drug-Induced Rhabdomyolysis. *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience* 1989;4:108–126
2. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M: Acute Pediatric Rhabdomyolysis: Causes and Rates of Renal Failure. *Pediatrics* 2006;118:2119–125
3. Zutt R, van der Kooij AJ, Linthorst GE, Wanders RJA, de Visser M: Rhabdomyolysis: Review of the literature. *Neuromuscular Disorders* 2014;24(8):651–659
4. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE: Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Critical Care* 2005;9:158–169
5. Kasap B, Soyulu A, Türkmen M, Kavukcu S: An adolescent girl with Meyer-Betz syndrome. *Clinical Rheumatology* 2006;25:904–906
6. Knochel JP: Rhabdomyolysis and Myoglobinuria. *Annual Review of Medicine* 1982;33:435–443
7. Bywaters EGL, Beall D: Crush Injuries with Impairment of Renal Function. *British Medical Journal* 1941;1(4185):427–432
8. Vanholder R, Sever MS, Ereğ E, Lameire N: Rhabdomyolysis. *The Journal of the American Society Nephrology* 2000;11:1553–1561
9. Hess JW, MacDonald RP, Frederick RJ, Jones RN, Neely J, Gross D: Serum Creatine Phosphokinase (CPK) Activity of Heart and Skeletal Muscle. *Annals of Internal Medicine* 1964;16(4):737–749
10. Alpers JP, Jones LK: Natural history of exertional rhabdomyolysis: A population-based analysis. *Muscle & Nerve* 2010;42:487–491
11. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP: The Spectrum of Rhabdomyolysis. *Medicine* 1982;61(3):141–152
12. Wang LM, Tsai ST, Ho LT, Hu SC, Lee CH: Rhabdomyolysis in diabetic emergencies. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1994;26:209–214
13. Ward MM: Factors Predictive of Acute Renal Failure in Rhabdomyolysis. *Archives of Internal Medicine* 1988;148(7):1553–1557
14. Betrosian A, Thireos E, Kofinas G, Balla M, Panikolaou M, Georgiadis G: Bacterial sepsis-induced rhabdomyolysis. *Intensive Care Medicine* 1999;25:469–474
15. Linares LA, Golomb BA, Jaajoco JA, Sikand H, Phillips PS: The Modern Spectrum of Rhabdomyolysis: Drug Toxicity Revealed by Creatine Kinase Screening. *Current Drug Safety* 2009;4:181–187
16. Poels PJE, Gabreels FJM: Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 1993;95:175–192
17. De Meijer AR, Fikkers BG, de Keijzer MH, van Engelen BGM, Drenth JPH: Serum creatine kinase as a predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. *Intensive Care Medicine* 2003;29:1121–1125
18. Grover DS, Atta MG, Eustace JA, Kickler TS, Fine DM: Lack of clinical utility of urine myoglobin detection by microconcentrator ultrafiltration in the diagnosis of rhabdomyolysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;19:2634–2638
19. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lefant C: ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002;106:1024–1028
20. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD: Rhabdomyolysis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *The Ochsner Journal* 2015;15:58–69
21. Nance JR, Mammen AL: Diagnostic Evaluation of Rhabdomyolysis. *Muscle Nerve* 2015;51(6):793–810
22. Khan FY: Rhabdomyolysis: a review of the literature. *The Netherlands Journal of Medicine* 2009;67(9):272–283
23. Bosch X, Poch E, Grau JM: Rhabdomyolysis and Akute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine* 2009;361:62–72
24. Slater MS, Mullins RJ: Rhabdomyolysis and Myoglobinuric Renal Failure in Trauma and Surgical Patients: A Review. *Journal of the American College of Surgeons* 1998;186(6):693–716
25. Allison RC, Bedsole L: The Other Medical Cause of Rhabdomyolysis. *American Journal of the Medical Sciences* 2003;326(2):79–88
26. Zimmermann JL, Shen MC: Rhabdomyolysis. *Chest* 2013;144(3):1058–1065
27. Watemberg N, Leshner RL, Armstrong BA, Lerman-Sagie T: Acute Pediatric Rhabdomyolysis. *Journal of Child Neurology* 1999;15:222–227
28. Sauret JM, Marinides G, Wang GK: Rhabdomyolysis. *American Family Physician* 2002;65:907–12
29. Boellart PE, Frisoni A: Epidemiology, mechanisms and clinical features of rhabdomyolysis. *Minerva Anesthesiologica* 1999;65:245–249
30. Bildsten SA, Dmochowski RR, Spindel MR, Auman JR: The risk of rhabdomyolysis and acute renal failure with the patient in the exaggerated lithotomy position. *The Journal of Urology* 1994;152:1970–1972
31. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G: The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *European Journal of Internal Medicine* 2007;18:90–100
32. Bagley WH, Yang H, Shah KH: Rhabdomyolysis. *Internal and Emergency Medicine* 2007;2:210–218
33. Khurana RN, Baudendistel TE, Morgan EF, Rabkin RA, Elkin RB, Aalami OO: Postoperative Rhabdomyolysis Following Laparoscopic Gastric Bypass in the Morbidly Obese. *The Archives of Surgery* 2004;139:73–76
34. Long S, Garrett J, Bhargava P, Aguilar G, Simoncini A, Sangster G: Multimodality imaging findings in rhabdomyolysis and a brief review of differential diagnoses. *Emergency Radiology* 2017;24:387–392
35. Steeds RP, Alexander PJ, Muthusamy R, Bradley M: Sonography in the Diagnosis of Rhabdomyolysis. *Journal Of Clinical Ultrasound* 1999;27(9):531–533
36. Chen CY, Lin YR, Zhao LL, Yang WC, Chang YJ, Wu KH et al: Clinical spectrum of rhabdomyolysis presented to pediatric emergency department. *BMC Pediatrics* 2013;13:134
37. Grossmann RA, Hamilton RW, Morse BM, Penn AS, Goldberg M: Nontraumatic Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure. *The New England Journal of Medicine* 1974;291(16):807–811
38. Rowland LP, Fahn S, Hirschberg E, Herter DH: Myoglobinuria. *Archives of Neurology* 1964;10:537–562
39. Cervellini G, Comelli I, Lippi G: Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2010;48(6):749–756
40. Visweswaran P, Guntupalli J: Rhabdomyolysis. *Critical Care Clinics* 1999;15:415–428
41. Oda J, Tanaka H, Yoshioko T, Iwai A, Yamamura H, Ishikawa K et al: Analysis of 372 patients with crush syndrome caused by the Hanshin-Awaji Earthquake. *The Journal of Trauma* 1997;42:470–476

42. Akmal M, Massry SG: Reversible hepatic dysfunction associated with rhabdomyolysis. *American Journal of Nephrology* 1990;10:49–52
43. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR: Rhabdomyolysis. An Evaluation of 475 Hospitalized Patients. *Medicine* 2005;84:377–385
44. Brown CV, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos GC: Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? *The Journal of Trauma* 2004;56:1191–1196
45. Meltzer HY, Cola PA, Parsa M: Marked Elevations of Serum Creatine Kinase Activity Associated with Antipsychotic Drug Treatment. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:395–405
46. Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L: Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1994;9:637–641
47. Wu CT, Huang JL, Lin JJ, Hsia SH: Factors Associated With Nontraumatic Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure of Children in Taiwan Population. *Pediatric Emergency Care* 2009;25(10):657–660
48. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD: Rhabdomyolysis: A review. *Muscle & Nerve* 2002;25(3):332–347
49. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J: Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Critical Care* 2016;20:135
50. Jermain DM, Crismon ML: Psychotropic Drug-related Rhabdomyolysis. *The Annals of Pharmacotherapy* 1992;26:948–954
51. Vijay MK, Vijay P, Kundu AK: Rhabdomyolysis and myoglobinuric acute renal failure in the lithotomy/exaggerated lithotomy position of urogenital surgeries. *Urology Annals* 2011;3(3):147–150
52. Leo AM, McVey MJ, Iizuka M, Richards MD: A suspected case of anesthesia-induced rhabdomyolysis in a child undergoing strabismus surgery. *Journal of AAPOS* 2019;23(3):167–169
53. Gray RM: Anesthesia-induced rhabdomyolysis or malignant hyperthermia: is defining the crisis important? *Pediatric Anesthesia* 2017;27(5):490–493
54. Brumback RA, Feedback DL, Leech RW: Rhabdomyolysis Following Electrical Injury. *Seminars In Neurology* 1995;15(4):329–334
55. Singh U, Scheld WM: Infectious Etiologies of Rhabdomyolysis: Three Case Reports and Review. *Clinical Infectious Diseases* 1996;22(4):642–649
56. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al: Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *Journal of the American Medical Association* 2004;292(21):2585–2590
57. Laufs U, Scharnagl H, Halle M, Windler E, Endreas M, März W: Treatment options for statin-associated muscle symptoms. *Deutsches Ärzteblatt International* 2015;112:748–755
58. Nielsen C, Mazzone P: Muscle pain after exercise. *Lancet* 1999;353(9158):1062
59. Evans WJ, Meredith CN, Cannon JG, Dinarello CA, Frontera WR, Hughes VA et al: Metabolic changes following eccentric exercise in trained and untrained men. *Journal of Applied Physiology* 1986;61(5):1864–1868
60. O'Connor FG, Deuster P, Leggit J, Williams ME, Madsen CM, Beutler A et al: Clinical Practice Guideline for the Management of Exertional Rhabdomyolysis in Warfighters. CHAMP USU Consortium for Health and Military Performance 2014
61. Oh RC, Arter JL, Tiglaio SM, Larson SL: Exertional Rhabdomyolysis: A Case Series of 30 Hospitalized Patients. *Military Medicine* 2015;180(2):201–207
62. Curry SC, Chang D, Connor D: Drug- and Toxin-Induced Rhabdomyolysis. *Annals of Emergency Medicine* 1989;18:1068–1084
63. Beetham R: Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Annals of Clinical Biochemistry* 2000;37:581–587
64. López JR, Rojas B, Gonzalez MA, Terzic A: Myoplasmic Ca²⁺ concentration during exertional rhabdomyolysis. *Lancet* 1995;345:424–425
65. Petejova N, Martinek A: Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Critical Care* 2014;18(3):224
66. Harris K, Walker PM, Mickle DAG, Harding R, Gatley R, Wilson GJ, et al: Metabolic response of skeletal muscle to ischemia. *American Journal of Physiology* 1986;250(2Pt2):H213–220
67. Roberts JP, Perry MO, Hariri RJ, Shires GT: Incomplete recovery of muscle cell function following partial but not complete ischemia. *Circulatory Shock* 1985;17(3):253–258
68. Odeh M: The Role of Reperfusion-induced Injury in the Pathogenesis of the Crush Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1991;324(20):1417–1422
69. Braun SR, Weiss FR, Keller AI, Ciccone JR, Preuss HG: Evaluation of the renal toxicity of heme proteins and their derivatives: A role in the genesis of acute tubule necrosis. *The Journal of Experimental Medicine* 1970;131(3):443–460
70. Cadnapaphornchai P, Taher S, McDonald FD: Acute drug-associated rhabdomyolysis: an examination of its diverse renal manifestations and complications. *The American Journal of the Medical Sciences* 1980;280(2):66–72
71. Klingler W, Roewer N, Schuster F, Wappler F: S1-Leitlinie: Therapie der Malignen Hyperthermie. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2018;59:204–208
72. Perri GC, Gorini P: Uraemia in the rabbit after injection of crystalline myoglobin. *British Journal of Experimental Pathology* 1952;33(5):440–444
73. Sharp LS, Rozycki GS, Feliciano DV: Rhabdomyolysis and secondary renal failure in critically ill surgical patients. *The American Journal of Surgery* 2004;188:801–806
74. Bywaters EGL, Stead JK: The Production of Renal Failure Following Injection of Solutions Containing Myohaemoglobin. *Experimental Physiology* 1944;33:53–70
75. Champion DS, Arias JM, Carter NW: Rhabdomyolysis and Myoglobinuria Associated With Hypokalemia of Renal Tubular Acidosis. *Journal of the American Medical Association* 1972;220(7):967–969
76. Mangano FA, Zaontz M, Pahlira JJ, Clark LR, Jaffe MH, Choyke PL, et al: Computed Tomography of Acute Renal Failure Secondary to Rhabdomyolysis. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1985;9(4):777–779
77. Zager RA, Johnson AC, Becker K: Plasma and urinary heme oxygenase-1 in AKI. *Journal of the American Society of Nephrology* 2012;23(6):1048–1057
78. Better OS, Rubinstein I: Management of Shock and Acute Renal Failure in Casualties Suffering from the Crush Syndrome. *Renal Failure* 1997;19(5):647–653
79. Karam H, Bruneval P, Clozel JP, Löffler BM, Bariéty J, Clozel M: Role of endothelin in acute renal failure due to rhabdomyolysis in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1995; 274(1):481–486

80. López-Farré A, Gómez-Garre D, Bernabeu F, Ramón S, Perez-Rodrigo P, Braquet P, et al: Platelet-activating factor mediates glycerol-induced acute renal failure in rats. *Clinical Science* 1990;79:551–558
81. Brumback RA, Feedback DL, Leech RW: Rhabdomyolysis in Childhood. *Pediatric Neurology* 1992;39(4):821–858
82. Elpeleg ON, Saada AB, Shaag A, Glustein JZ, Ruitenbeek W, Tein I et al: Lipoamide Dehydrogenase Deficiency: A New Cause For Recurrent Myoglobinuria. *Muscle Nerve* 1997;20:238–240
83. Löfberg M, Jänkälä H, Paetau A, Härkönen M, Somer H: Metabolic causes of recurrent rhabdomyolysis. *Acta Neurologica Scandinavica* 1998;98:268–275
84. Tonin P, Lewis P, Servidei S, DiMauro S: Metabolic Causes of Myoglobinuria. *Annals of Neurology* 1990; 27:181–185
85. Tegtmeier LC, Rust S, van Scherpenzeel M, Ng BG, Losfeld ME, Timal S, et al: Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *New England Journal of Medicine* 2014;370:533–542
86. DiMauro S, Dalakas M, Miranda AF: Phosphoglycerate kinase deficiency: another cause of recurrent myoglobinuria. *Annals of Neurology* 1983;13(1):11–19
87. DiMauro S, Miranda AF, Khan S, Gitlin K, Friedman R: Human Muscle Phosphoglycerate Mutase Deficiency: Newly Discovered Metabolic Myopathy. *Science* 1981;212(4500):1277–1279
88. Cwik VA: Disorders of lipid metabolism in skeletal muscle. *Neurologic Clinics* 2000;18(1):167–184
89. Ogasahara S, Engel AG, Frens D, Mack D: Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1989;86:2379–2382
90. McFarland R, Taylor RW, Chinnery PF, Howell N, Turnbull DM: A novel sporadic mutation in cytochrome c oxidase subunit II as a cause of rhabdomyolysis. *Neuromuscular Disorders* 2004;14(2):162–166
91. Schaefer J, Jackson S, Dick DJ, Turnbull DM: Trifunctional Enzyme Deficiency: Adult Presentation of a Usually Fatal β -Oxidation Defect. *Annals of Neurology* 1996;40:597–602
92. Chinnery PF, Johnson MA, Taylor RW, Lightowlers RN, Turnbull DM: A Novel Mitochondrial tRNA Phenylalanine Mutation Presenting with Acute Rhabdomyolysis. *Annals of Neurology* 1997;41(3):408–410
93. Ruitenbeek W, Poels PJE, Turnbull DM, Garavaglia B, Chalmers RA, Taylor RW, et al: Rhabdomyolysis and acute encephalopathy in late onset medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1995;58:209–214
94. Oliveira SF, Pinho L, Rocha H, Nogueira C, Vilarinho L, Dinis MJ, et al: Rhabdomyolysis as a presenting manifestation of very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Clinics and Practice* 2013;3(2):e22
95. Bresolin N, Bet L, Moggio M, Meola G, Fortunato F, Comi G, et al: Muscle glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Journal of Neurology* 1989;236:193–198
96. Kanno T, Maekawa M: Lactate dehydrogenase M-subunit deficiencies: clinical features, metabolic background, and genetic heterogeneities. *Muscle & Nerve* 1995;3:54–60
97. Baumeister FAM, Gross M, Wagner DR, Pongratz D, Eife R: Myoadenylate deaminase deficiency with severe rhabdomyolysis. *European Journal of Pediatrics* 1993;152:513–515
98. Kapina V, Sedel F, Truffert A, Horvarth J, Wanders RJA, Waterham HR, et al: Relapsing rhabdomyolysis due to peroxisomal alpha-methylacyl-coa racemase deficiency. *Neurology* 2010;75(14):1300–1302
99. Poels PJE, Wevers RA, Braakhekke JP, Benders AAGM, Veerkamp JH, Joosten EMG: Exertional rhabdomyolysis in a patient with calcium adenosine triphosphatase deficiency. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1993;56:823–826
100. Abramovici MI, Singhal PC, Trachtman H: Hyponatremia and rhabdomyolysis. *Journal of Medicine* 1992;23(1):17–28
101. Acquaron N, Garibottob G, Pontremolfi R, Rurrerih G: Hyponatremia Associated with Severe Rhabdomyolysis. *Nephron* 1989;51:441–442
102. Opas LM, Adler R, Robinson R, Lieberman E: Rhabdomyolysis with severe hyponatremia. *The Journal of Pediatrics* 1977;90:713–716
103. Lau SY, Yong TY: Rhabdomyolysis in Acute Primary Adrenal Insufficiency Complicated by Severe Hyponatremia. *Internal Medicine* 2012;51:2371–2374
104. Jeandel C, Perret C, Blain H, Jouanny P, Penin F, Laurain MC: Rhabdomyolysis with acute renal failure due to *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Internal Medicine* 1994;235:191–193
105. Baeza-Trinidad R, Brea-Hernando A, Morera-Rodríguez S, Diaz-Brito Y, Sanchez-Hernandez S, El Bikri L, et al: Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Internal Medicine Journal* 2015;45(11):1173–1178
106. Berger RP, Wadowsky RM: Rhabdomyolysis associated with infection by *Mycoplasma pneumoniae*: A case report. *Pediatrics* 2000;105(2):433–436
107. Abdulla AJJ, Moorhead JF, Sweny P: Acute tubular necrosis due to rhabdomyolysis and pancreatitis associated with *Salmonella enteritidis* food poisoning. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1993;8:672–673
108. Rheingold OJ, Greenwald RA, Hayes PJ, Tedesco FJ: Myoglobinuria and Renal Failure Associated With Typhoid Fever. *Journal of the American Medical Association* 1977;238(4):341
109. Hroncich ME, Rudinger AN: Rhabdomyolysis with Pneumococcal Pneumonia: A Report of Two Cases. *The American Journal of Medicine* 1989;86(4):467–468
110. Bando T, Fujimura M, Noda Y, Ohta G, Hirose J, Matsuda T: Rhabdomyolysis Associated with Bacteremic Pneumonia due to *Staphylococcus aureus*. *Internal Medicine* 1994;33(7):454–455
111. Knochel JP, Moore GE: Rhabdomyolysis in malaria. *New England Journal of Medicine* 1993;329:1206–1207
112. Minow RA, Gorbach S, Johnson Jr. BL, Dornfeld L: Myoglobinuria Associated with Influenza A Infection. *Annals of Internal Medicine* 1974;80:359–361
113. Schiff HB, Macsearraigh ETM, Kallmeyer JC: Myoglobinuria, Rhabdomyolysis and Marathon Running. *Quarterly Journal of Medicine* 1978;188:463–472
114. Wright J, Couchonnal G, Hodges GR: Adenovirus Type 21 Infection. *Journal of the American Medical Association* 1979;241(22):2420–2421
115. Berlin BS, Simon NM, Bovner RN: Myoglobinuria Precipitated by Viral Infection. *Journal of the American Medical Association* 1974;227(12):1414–1415
116. Tang TT, Sedmark GV, Siegesmund KA, McCreadie SR: Chronic Myopathy

- Associated with Coxsackievirus Type A9 – A Combined Electron Microscopical and Viral Isolation Study. *New England Journal of Medicine* 1975;292:608–611
117. Kantor RJ, Norden CW, Wein TP: Infectious Mononucleosis Associated With Rhabdomyolysis and Renal Failure. *Southern Medical Journal* 1978;71(3):346–348
 118. Schlesinger MJ, Gandara CD, Bensch KG: Myoglobinuria Associated With Herpes-Group Viral Infections. *Archives of Internal Medicine* 1978;138:422–424
 119. McDonagh CA, Holman RP: Primary Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in a Patient with Acute Rhabdomyolysis. *Southern Medical Journal* 2003;96(10):1027–1030
 120. Medarov BI, Multz AS, Brown W, Lempert L: West Nile meningoencephalitis and rhabdomyolysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2005;5(1):2
 121. Engel JN, Mellul VG, Goodmann DBP: Phenytoin Hypersensitivity: A Case of Severe Acute Rhabdomyolysis. *The American Journal of Medicine* 1986;81(5):928–930
 122. Marinella MA: Rhabdomyolysis associated with haloperidol without evidence of NMS. *Annals of Pharmacotherapy* 1997;31:927–928
 123. Rosebraugh CJ, Flockhart DA, Yasuda SU, Woosley RL: Olanzapine-induced Rhabdomyolysis. *Annals of Pharmacotherapy* 2001;35:1020–1023
 124. Kendrick W, Hull AR, Knoche JP: Rhabdomyolysis and shock after intravenous amphetamine administration. *Annals of Internal Medicine* 1977;86:381–387
 125. Orhan S, Gülsöy KY, Demirel S, Inal S, Eroglu F: Rhabdomyolysis and Renal Insufficiency Due to Synthetic Cannabinoid Intoxication. *Turkish Journal of Intensive Care* 2017;15:141–144
 126. Russel T, Riazi S, Kraeva N, Steel AC, Hawryluck LA: Ecstasy-induced delayed rhabdomyolysis and neuroleptic malignant syndrome in a patient with a novel variant in the ryanodine receptor type 1 gene. *Anaesthesia* 2012;67(9):1021–1024
 127. Roth D, Alarcón FJ, Fernandez JA, Preston RA, Bourgoignie JJ: Acute Rhabdomyolysis Associated With Cocaine Intoxication. *New England Journal of Medicine* 1988;319(11):673–677
 128. Berrens Z, Lammers J, White C: Rhabdomyolysis After LSD Injection. *Psychosomatics* 2010;51(4):356–356
 129. Weston MD, Hirsch NP, Jones JA: Narcotic overdose and acute Rhabdomyolysis. *Anaesthesia* 1986;41:1269
 130. Swaroop R, Zabaneh R, Parimoo N: Plasmapheresis in a patient with rhabdomyolysis: a case report. *Cases Journal* 2009;2:8138
 131. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, Scheinkestel CD, Weinmann M, Czarny D et al: Myopathie in Severe Asthma. *The American Review of Respiratory Disease* 1992;146:517–519
 132. Hansen-Flaschen J, Cowen J, Raps EC: Neuromuscular Blockade in the Intensive Care Unit. *The American Review of Respiratory Disease* 1993;147:234–236
 133. Friedman S, Baker T, Gatti M, Simon G, Paskin S: Probable Succinylcholine-Induced Rhabdomyolysis in a Male Athlete. *Anesthesia and Analgesia* 1995;81(2):422–423
 134. Skötø J, Reikvam A: Hyperthermia and rhabdomyolysis in self-poisoning with paracetamol and salicylates. Report of a case. *Acta Medica Scandinavica* 1979;205(6):473–476
 135. Papadopoulos S, Ball AM, Liewer SE, Martin CA, Winstead PS, Murphy BS: Rhabdomyolysis during Therapy with Daptomycin. *Clinical Infectious Diseases* 2006;42(12):e108–110
 136. Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, Schumaker G, Kuper PJ, Papadopoulos S, et al: Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective multicenter study. *Critical Care* 2009;13(5):R169
 137. Blake PG, Ryan F: Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure after Tebrutalaine Overdose. *Nephron* 1989;53:76–77
 138. Rumpf KW, Wagner H, Criege CP, Schwarck H, Klein H, Kreuzer H, et al: Rhabdomyolysis after theophylline overdose. *Lancet* 1985;1451–1452
 139. Doriguzzi C, Palmucci L, Mongini T, Chiadò-Piat L, Restagno G, Ferone M: Exercise intolerance and recurrent myoglobinuria as the only expression of Xp21 Becker type muscular dystrophy. *Journal of Neurology* 1993;240:269–271
 140. Figarella-Branger D, Baeta Machado AM, Putzu GA, Malzac P, Voelckel MA, Pelissier JF: Exertional rhabdomyolysis and exercise intolerance revealing dystrophinopathies. *Acta Neuropathologica* 1997;94:48–53
 141. Moody S, Mancias P: Dysferlinopathy Presenting as Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure. *Journal of Child Neurology* 2012;28(4):502–505
 142. Lindberg C, Sixt C, Oldfors A: Episodes of exercise-induced dark urine and myalgia in LGMD 21. *Acta Neurologica Scandinavica* 2012;125:285–287
 143. Kung AWC, Pun KK, Lam KSL, Yeung RTT: Rhabdomyolysis associated with cranial diabetes insipidus. *Postgraduate Medical Journal* 1991;67(792):912–913
 144. Lichtstein DM, Arteaga RB: Rhabdomyolysis Associated with Hyperthyroidism. *American Journal of the Medical Sciences* 2006;332(2):103–105
 145. Grifoni E, Fabbri A, Ciuti G, Cerinic MM, Pignone AM: Hypokalemia-induced rhabdomyolysis. *Internal and Emergency Medicine* 2014;9(4):487–488
 146. Soresi M, Brunori G, Citarrella R, Banco A, Zasa A, Di Bella G, et al: Late-onset Sheehan's syndrome presenting with rhabdomyolysis and hyponatremia: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2013;7:227
 147. Barrett SA, Mourani S, Villareal CA, Gonzales JM, Zimmerman JL: Rhabdomyolysis associated with status asthmaticus. *Critical Care Medicine* 1993;21(1):151–153
 148. Schwaber MJ, Liss HP, Steiner I, Brezis M: Hazard of Sauna Use after Strenuous Exercise. *Annals of Internal Medicine* 1994;120(5):441–442
 149. Raifman MA, Berant M, Lenarsky C: Cold weather and rhabdomyolysis. *The Journal of Pediatrics* 1978;93:970–971
 150. Cone AM, Schneider M: Massive Rhabdomyolysis Following Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesia and Intensive Care Journal* 1995;23:721–724
 151. Pedrozzi NE, Ramelli GP, Tomasetti R, Nobile-Buetti L, Bianchetti MG: Rhabdomyolysis and Anesthesia: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Pediatric Neurology* 1996;15:254–257
 152. Mathes DD, Assimos DG, Donofrio PD: Rhabdomyolysis and Myonecrosis in a Patient in the Lateral Decubitus Position. *Anesthesiology* 1996;84:727–729
 153. Heidemann HT, Kreuzfelder E: Hypokalemic Rhabdomyolysis with Myoglobinuria Due to Licorice Ingestion and Diuretic Treatment. *Klinische Wochenschrift* 1983;61:303–305
 154. Michot C, Hubert L, Brivet M, De Meirleir L, Valayannopoulos V, Müller-Felber W, et al: LPIN1

- Gene Mutations: A Major Cause of Severe Rhabdomyolysis in Early Childhood. *Human Mutation* 2010;31(7):E1564–1573
155. Fernández-Solá J, Cases A, Monforte R, Pedro-Botet JC, Estruch R, Grau JM, et al: A Possible Pathogenic Mechanism for Rhabdomyolysis Associated with Multiple Myeloma. *Acta Haematologica* 1987;77:231–233
156. Sundblad A, Porwit A, Ostad M, Nennesmo I, Holm G, Ösby E et al: Antibody reactivities to skeletal muscle proteins in a patient with λ light chain secreting multiple myeloma, generalised amyloidosis and rhabdomyolysis. *European Journal of Haematology* 2001;67:189–193
157. Ali H, Nieto JG, Rhamy RK, Chandarlapaty SK, Vaamonde CA: Acute Renal Failure Due to Rhabdomyolysis Associated With the Extreme Lithotomy Position. *American Journal of Kidney Diseases* 1993;22(6):865–869
158. Bruce RG, Kim FH, McRoberts JW: Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure following Radical Perineal Prostatectomy. *Urology* 1996;47(3):427–430
159. Goodman SM, Figgie M, Green D, Memtsoudis S: Rhabdomyolysis is a Potential Complication of Total Hip Arthroplasty in the Morbidly Obese. *Hospital for Special Surgery* 2012;9:200–202
160. Lachiewicz PF, Latimer HA: Hip Arthroplasty. *The Bone & Joint Journal* 1991;73(4):576–579
161. Jung SH, Kim SW, Kim DM, Ju CI: Fatal Rhabdomyolysis following Spine Surgery in a Morbidly Obese Patient: A Case Report. *Korean Journal of Spine* 2014;11(4):238–240
162. Ferreira TA, Pensade A, Dominguez L, Aymerich H, Molins N: Compartment syndrome with severe rhabdomyolysis in the postoperative period following major vascular surgery. *Anesthesia* 1996;51(7):692–694
163. Miller F, Friedman R, Tanenbaum J, Griffin A: Disseminated Intravascular Coagulation and Acute Myoglobinuric Renal Failure: A Consequence of the Serotonergic Syndrome. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1991;11(4):277–279
164. Morita S, Inokuchi S, Yamamoto R, Inoue S, Tamura K, Ohama S, et al: Risk Factors for Rhabdomyolysis In Self-Induced Water Intoxication (SIWI) Patients. *The Journal of Emergency Medicine* 2010;38(3):293–296
165. Blain PG, Lane RJM, Bateman DN, Rawlins MD: Opiat-induced Rhabdomyolysis. *Human Toxicology* 1985;4:71–74
166. Adiseshiah M, Round JM, Jones DA: Reperfusion injury in skeletal muscle: a prospective study in patients with acute limb ischaemia and claudicants treated by revascularization. *British Journal of Surgery* 1992; 79(10):1026–109
167. Lu CH, Tsang YM, Yu CW, Wu MZ, Hsu CY, Shih TTF: Rhabdomyolysis: Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography Findings. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2007;31:368–374
168. Better OS, Stein JH: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *New England Journal of Medicine* 1990;322(12):825–829
169. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS: A Risk Prediction Score for Kidney Failure or Mortality in Rhabdomyolysis. *Journal of American Medical Association* 2013;173(19):1821–1828
170. Koskelo P, Kekki M, Wager O: Kinetic behaviour of 131 I-labelled myoglobin in human beings. *Clinica Chimica Acta* 1967;17(3):339–347
171. Kasaoka S, Todani M, Kaneko T, Kawamura Y, Oda Y, Tsuruta R, et al: Peak value of blood myoglobin predicts acute renal failure induced by rhabdomyolysis. *Journal of Critical Care* 2010;25:601–604
172. Feinfeld DA, Cheng JT, Beysolow TD, Briscoe AM: A prospective study of urine and serum myoglobin levels in patients with acute rhabdomyolysis. *Clinical Nephrology* 1992;38(4):193–195
173. Premru V, Kovac J, Ponikvar R: Use of Myoglobin as a Marker and Predictor in Myoglobinuric Acute Kidney Injury. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2013;17(4):391–395
174. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International* 2012;Suppl(2):1–138
175. Syrjälä H, Vuori J, Huttunen K, Väänänen HK: Carbonic Anhydrase III as a Serum Marker for Diagnosis of Rhabdomyolysis. *Clinical Chemistry* 1990;36(4):696
176. Knochel JP, Dotin LN, Hamburger RJ: Heat Stress, Exercise, and Muscle Injury: Effects on Urate Metabolism and Renal Function. *Annals of Internal Medicine* 1974;81(3):321–328
177. Akmal M, Goldstein DA, Telfer N, Wilkinson E, Massry SG: Resolution of Muscle Calcification in Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure. *Annals of Internal Medicine* 1978;89(6):928–930
178. Llach F, Felsenfeld AJ, Haussler MR: The Pathophysiology of Altered Calcium Metabolism In Rhabdomyolysis-induced Acute Renal Failure. *The New England Journal of Medicine* 1981;305(3):117–123
179. Knochel JP: Serum calcium derangements in rhabdomyolysis. *New England Journal of Medicine* 1981;305(3):161–163
180. Nassar A, Talbot R, Grant A, Derr C: Rapid Diagnosis of rhabdomyolysis with Point-of-Care Ultrasound. *Western Journal of Emergency Medicine* 2016;17(6):801–804
181. Lamminen AE, Hekali PE, Tiula E, Suramo I, Korhola OA: Acute rhabdomyolysis: evaluation with magnetic resonance imaging compared with computed tomography and ultrasonography. *The British Journal of Radiology* 1989;62:326–331
182. Bhargava P, Bhutani C, Feng Q, Alavi A, Zhuang H: Varicella Zoster Infection Associated Rhabdomyolysis Demonstrated by Tc-99m MDP Imaging. *Clinical Nuclear Medicine* 2003;28(7):594–595
183. Homsí E, Leme Barreiro MFF, Orlando JMC, Higa EM: Prophylaxis of Acute Renal Failure in Patients with Rhabdomyolysis. *Renal Failure* 1997;19(2):283–288
184. Ayer G, Grandchamp A, Wyler T: Intrarenal Hemodynamics in Glycerol-Induced Myohemoglobinuric Acute Renal Failure in the Rat. *Circulation Research* 1971;29:128–135
185. Fernandez WG, Hung O, Bruno GR, Galea S, Chiang WK: Factors predictive of acute renal failure and need for hemodialysis among ED patients with rhabdomyolysis. *American Journal of Emergency Medicine* 2005;23:1–7
186. Muckart DJJ, Moodley M, Naidu AG, Reddy ADR, Meineke KR: Prediction of acute renal failure following soft-tissue injury using the venous bicarbonate concentration. *The Journal of Trauma* 1992;33(6):813–817

187. Sever MS, Vanholder R, Ashkenazi I, Becker G, Better O, Covic A, et al: Recommendation for the management of crush victims in mass disasters. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012;27Suppl(1):i1–i67
188. Cho YS, Lim H, Kim SH: Comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emergency Medicine Journal* 2007;24:276–280
189. Scharman EJ, Troutman WG: Prevention of Kidney Injury Following Rhabdomyolysis: A Systematic Review. *The Annals of Pharmacology* 2013;47(1):90–105
190. Cushner HM, Barnes JL, Stein JH, Reineck HJ: Role of volume depletion in the glycerol model of acute renal failure. *American Journal of Physiology* 1986;250(2 Pt 2):F315–321
191. Shimazu T, Yoshioka T, Nakata Y, Ishikawa K, Mizushima Y, Morimoto F, et al: Fluid resuscitation and systemic complications in crush syndrome: 14 Hanshin-Awaji earthquake patients. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 1997;42:641–646
192. Bragadottir G, Redfors B, Ricktsen SE: Mannitol increases renal blood flow and maintains filtration fraction and oxygenation in postoperative acute kidney injury: a prospective interventional study. *Critical Care* 2012; 16(4):R159
193. Ron D, Taitelman U, Michaelson M, Bar-Joseph G, Bursztejn S, Better OS: Prevention of Acute Renal Failure in Traumatic Rhabdomyolysis. *Archives of Internal Medicine* 1984;144(2):277
194. Visweswaran P, Massin EK, Dubose TD: Mannitol-Induced Renal Failure. *Journal of the American Society of Nephrology* 1997; 8(6):1028–1033
195. Eneas JF, Schoenfeld PY, Humphreys MH: The Effect of Infusion of Mannitol-Sodium Bicarbonate on the Clinical Course of Myoglobinuria. *Archives of Internal Medicine* 1979;139:801–805
196. Zager RA: Studies of the mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Laboratory Investigation* 1989;60(5):619–629
197. Meroney WH, Arney GK, Segar WE, Balch HH: The Acute Calcification of Traumatized Muscle With Particular Reference To Acute Post-traumatic Renal Insufficiency. *The Journal of Clinical Investigation* 1957;36(6 Part 1):825–832
198. Morris JA, Mucha P, Ross SE, Moore FA, Hoyt DB, Gentilello L, et al: Acute Posttraumatic Renal Failure: A Multicenter Perspective. *The Journal of Trauma* 1991;31(12):1584–1590
199. Zeng X, Zhang L, Wu T, Fu P: Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(6):CD008566
200. Wu B, Gong D, Ji D, Xu B, Liu Z: Clearance of myoglobin by high cutoff continuous ven-venous hemodialysis in a patient with rhabdomyolysis: A case report. *Hemodialysis International* 2015;19(1):135–140
201. Cornelissen JJ, Haanstra W, Haarman HJTM, Derksen RHWM: Plasma exchange in rhabdomyolysis. *Intensive Care Medicine* 1999;15(8):528–529
202. Loja MN, Sammann A, DuBose J, Li CS, Liu Y, Savage S, et al: The Mangled Extremity Score and amputation: Time for a revision. *Journal for Trauma and Acute Care Surgery* 2017;82(3):518–523
203. Salahudeen AK, Wang C, Bigler SA, Dai Z, Tachikawa H: Synergistic renal protection by combining alkaline-diuresis with lipid peroxidation inhibitors in rhabdomyolysis: possible interaction between oxidant and non-oxidant mechanism. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1996;11:635–642
204. Haverkort-Poels PJE, Joosten EMG, Ruitenbeek W: Prevention of recurrent exertional rhabdomyolysis by dantrolene sodium. *Muscle & Nerve* 1987;10:45–46
205. Duarte JAR, Soares JMC, Appel HJ: Nifedipine Diminishes Exercise-Induced Muscle Damage in Mouse. *International Journal of Sports Medicine* 1992;13(3):274–277
206. Paller MS: Hemoglobin- and myoglobin-induced acute renal failure in rats: role of iron in nephrotoxicity. *American Journal of Physiology* 1988;255(3Pt2):F539–544
207. Zager RA: Combined Mannitol and Deferoxamine Therapy for Myohemoglobinuric Renal Injury and Oxidant Tubular Stress. *Journal of Clinical Investigation* 1992;90:711–719
208. Boutaud O, Moore KP, Reeder BJ, Harry D, Howie AJ, Wang S, et al: Acetaminophen inhibits hemoprotein-catalyzed lipid peroxidation and attenuates rhabdomyolysis-induced renal failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010;107(6):2699–2704
209. Wool DB, Lemmens HJM, Brodsky JB, Solomon H, Chong KP, Morton JM: Intraoperative Fluid Replacement and Postoperative Creatine Phosphokinase Levels in Laparoscopic Bariatric Patients. *Obstetric Surgery* 2010;20(6):698–701
210. Whitesides TE, Haney TC, Morimoto K, Harada H: Tissue Pressure Measurements as a Determinant for the Need of Fasciotomy. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1975;113:43–51.

Anhang (Fortsetzung auf nächster Seite)

Übersicht über auslösende sowie prädisponierende Faktoren der Rhabdomyolyse (Auswahl).

Trauma⁴³
Bisse
Blitzschlag
Druck
Erfrierungen ⁷³
Folter ⁸
Liegetrauma ⁴³
Muskelquetschung ⁴³
Reanimation ⁴⁶
Reißen
Schusswunden ⁷³
Stromverletzungen ⁵⁴
Verbrennung
Verschüttung
Enzymdefekte / -defizienz^{a)}
Glykogenstoffwechsel
Amylo-1,6-Glukosidase-Mangel (Cori-Forbes-Krankheit) ⁸¹
Lipoamid Dehydrogenase ⁸²
Myophosphorylase (Morbus McArdle) ²¹ (Histopathologie sh. Abbildung 7)
Phosphofruktokinase ^{83,84} = Morbus Tarui (Glykogenspeicherstörung Typ VII)
Phosphoglucomutase ¹⁸⁵
Phosphoglyceratkinase ⁸⁶
Phosphoglyceratmutase ⁸⁷
Phosphorylase ⁸³
Phosphorylase-Kinase ⁸³
Lipidstoffwechselstörungen ⁸⁸
Mitochondrienstoffwechsel
Carnitin Palmitoyltransferase ^{43,83,84,88}
Coenzym Q10 ⁸⁹
Cytochrom C Oxidase ⁹⁰
Langkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (LCAD) ⁸⁸
Mitochondriales trifunktionales Protein ⁹¹
Mitochondriale tRNA Phenylalanin Mutation ⁹²
Mittelketten Acyl-CoA Dehydrogenase (MCAD) ⁹³
Sehr langkettige-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (VLCAD) ⁹⁴
Muskelstoffwechsel
Muskuläre Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase ⁹⁵
Muskuläre Lactatdehydrogenase ⁹⁶
Myoadenylat-Deaminase ⁹⁷

Sonstige
Alpha-methylacyl-CoA racemase ⁹⁸
COX-1-Mutationen
Kalzium Adenosin Triphosphatase ⁹⁹
Elektrolytstörungen
Hypokaliämie (< 2 mmol/l) ^{b)1,11,75}
Hypophosphatämie (< 2 mg/dl) ^{1,11}
Hypernatriämie ^{100,101,102}
Hyponatriämie ^{103 c)}
Infektionen^{43 d)}
Bakteriell ^{14 f) g)}
Bacillus sp. ⁴⁰
Borrelia burgdorferi ¹⁰⁴
Brucellen sp. ⁴⁰
Clostridium perfringens ⁵⁵
Clostridium tetani ⁸
Enterobacter cloacae ¹⁰⁵
Enterococcus faecalis ¹⁰⁵
Escherichia coli ¹⁴
Francisella tularensis ⁸
Klebsiella pneumoniae ¹⁴
Legionellen sp. ⁵⁵
Leptospiren sp. ⁴⁰
Listerien sp. ²⁸
Mycobacterium tuberculosis ¹⁰⁵
Mycoplasma pneumoniae ¹⁰⁶
Neisseria meningitidis ¹⁰⁵
Pseudomonas aeruginosa ¹⁴
Shigellen sp.
Salmonella enteritidis ¹⁰⁷
Salmonella typhi ¹⁰⁸
Streptococcus faecalis ¹⁴
Streptococcus pneumoniae ¹⁰⁹
Staphylococcus aureus ¹¹⁰
Staphylococcus hominis ¹⁰⁵
Streptokokken sp. (Beta-hämolyisierend) ¹⁰²
Vibrio sp. ⁴⁰
Parasiten
Plasmodium falciparum ^{8,111}
Pilze
Candida albicans ¹⁰⁵
Candida glabrata ¹⁰⁵
Sepsis (auch ohne direkte Muskelinfektion) ⁴
Viral ^{e)}

Anhang (Fortsetzung auf nächster Seite)

Influenza A ^{2,112} und B ^{36,113}
Adenovirus Typ 21 ¹¹⁴
Coxsackie A 9, A 10 und B 5 ^{36,115,116}
Cytomegalievirus ⁴⁰
Ebstein-Barr-Virus ¹¹⁷
Echovirus ⁴⁰
Hantavirus ⁴⁰
Herpes simplex-Virus Typ 2 ¹¹⁸
HIV/AIDS (assoziierte Polimyositis) ^{43,119}
Varizella-zoster-Virus ⁴⁰
West-Nil-Virus ¹²⁵
Drogen/ Medikamente/ Noxen^{h)}
Alkohol, v.a. in Kombination mit Mangelernährung ^{1,43}
Antiepileptika Valproat ⁴³ Phenytoin ^{1,121 i)}
Antihistaminika ⁴³ Dimenhydrinat ¹ Doxylamin ¹
Antipsychotika ⁴³ /Antidepressiva Chlorpromazin ⁵⁰ Clozapin ⁴⁵ Haloperidol ^{45,122} Lithium ⁴³ Loxapin ⁴⁵ Melperon ⁴⁵ Olanzapin ^{45,123} Quetiapin ¹⁵ Risperidon ⁴⁵ SSRI ⁴³
Diuretika ⁸
Drogen ^{11,43} Amphetamine ^{43,124} (synthetische) Cannabinoide ¹²⁵ Ecstasy ¹²⁶ Kokain ¹²⁷ LSD ¹²⁸ Methadon ¹²⁹
Fibrate ^{8,130}
Fisch (Haff Disease) Büffelfisch ⁸ Quappe ⁸
Flurane ⁵³
Hormonpräparate Leuprolid ⁴³

Kohlenmonoxid ⁴⁶
Kortikosteroide ¹³¹
Muskelrelaxantien Pancuronium ^{132 u)} Vecuronium ^{131,132 u)} Succinylcholin ¹³³
Nicht-Steroidale Antirheumatika (NSAR) Paracetamol ^{134 t)} Salicylate ^{134 t)}
Opiate ^{l)}
Pilze Grünling ³⁹
Statine ^{130 j) k)}
Tiergifte (Spinnen, Schlangen, Hornissen) ³²
Sonstige Medikamente Amphotericin B ⁸ Colchicin ⁴³ Daptomycin ¹³⁵ Isoniazid ⁸ Laxantien ⁸ Levodopa ^{1,121 i)} Omeprazol ⁴³ Pencilliaminen ^{1,121 m)} Propofol ¹³⁶ Terbutalin ¹³⁷ Theophyllin ¹³⁸ Vasopressin ²⁶ Zidovudin ⁴³
Muskelerkrankungen^{43 m)}
Becker-Muskel-Dystrophie ¹³⁹
Belastungsintolerantes Dystrophinopathie Syndrom ¹⁴⁰
Dermatomyositis ⁴³
Dysferlinopathie ¹⁴¹
Gliedergürteldystrophie 21 ¹⁴²
ICU-Myopathie ⁴³
Idiopathisch entzündliche Myopathien ⁴³
MELAS-Syndrom ⁸³
Mitochondriale Myopathien ⁴³
Miyoshi-Myopathie ⁸³
Morbus McArdle
Polymyositis ⁴³
Virus-Myositis ⁴³

Anhang (Fortsetzung auf nächster Seite)

Endokrinopathien
Diabetes mellitus ^{12 n)} diabetische Ketoazidose ^{11,12} hyperosmolares Koma ^{11,12}
Diabetes insipidus ¹⁴³
Hyperthyreose ¹⁴⁴
Hypothyreose ¹
Nebenniereninsuffizienz ¹⁰³
Phäochromozytom ²⁵
Primärer Hyperaldosteronismus ¹⁴⁵
Sheehan Syndrom ¹⁴⁶
Hypoxie
Extreme körperliche, muskuläre Belastung ^{43 o)} Extremsport (Marathon, Triathlon, ...) ¹¹³ (generalisierte) Krampfanfälle verschiedenster Ursachen ^{43,46} Alkoholentzug Hirntumoren AV-Malformationen Epilepsie Status asthmaticus ^{47,147}
(Skelettmuskel)Ischämie ⁴³ Tourniquet/Blutsperr ⁸ Thrombose/Embolie ^{8 p) q)}
Schockgeschehen ¹ Hypotension ¹ Zentralisation ¹
Temperaturveränderungen
Hyperthermie/Dehydratation/Überhitzung ^{43,47,148}
Hypothermie (< 35°C) ^{11,43,149}
Metabolische Störungen
Azidose ¹
Autoimmunerkrankungen
(Neuro)Sarkoidose ⁴³
Sonstige Ursachen / Risikofaktoren
Allgemeinanästhesie ^{150,151} v.a. lange Anästhesiedauer (> 4h) ⁵¹ induzierte Hypotension ¹⁵²
Dehydratation ¹
Fasten ²¹
Fieber ²¹
Immobilisation ^{43 r)} Fixierung ⁸
Intramuskuläre Injektion ⁴³
(wiederholte) Kardioversion
(übermäßiger) Lakritzkonsum ¹⁵³

Lange Liegedauer (nach Sturz o.ä.) ¹¹⁵
LPIN1-Mutation ¹⁵⁴
Maligne Hyperthermie ^{1 s)}
Malignes neuroleptisches Syndrom ⁴³
Mangelernährung ¹
Multiples Myelom ^{43,155,156}
Operationen lange OP-Dauer (> 3h) ⁵¹ OP-Lagerung (Steinschnittlagerung) ^{30,51,157,158} bariatrische Laparoskopie ³³ Hüftersatz bei Adipositas (per magna) und langer OP-Dauer ^{159,160} Bauchlagerung bei Adipösen zur WS-Chirurgie ¹⁶¹ Tourniquet-Verwendung gefäßchirurgische Eingriffe ¹⁶² Extremitätenischämie durch einliegende, arterielle Katheter etc.
Psychiatrische Erkrankungen ¹ Agitation ^{1,8} Akute Psychose ²⁹ Delir ^{1,8} Dystonie ⁵⁰ Katatonie ⁵⁰ Verwirrung ¹
Serotonin-Syndrom ¹⁶³
Ursache unbekannt ^{1,11}
Verbrennungen ¹³
Zentrales anticholinerges Syndrom ¹

a) wiederkehrende Rhabdomyolyse, oft provoziert durch Belastung, Infektionen, Fasten oder metabolische Störungen^{83,93}
b) inkl. Medikamente, die zu Hypokaliämie führen (Klöppel)
c) sowie die zu schnelle Korrektur einer Hyponatriämie (< 12 mEq/24h) oder im Rahmen einer SIWI (self-induced water intoxication)¹⁶⁴
d) v.a. bei Kindern^{36,47}
e) durch direkte Muskelinvasion¹¹², häufiger als bakterielle Genese¹¹
f) mediator-vermittelt u.a. TNF, Interleukine, bakterielle Toxine¹⁴
g) gram-positive > gram-negative Bakterien¹⁴
h) mit CK-Erhöhung oder Rhabdomyolyse assoziiert
i) kann bei chronischer Einnahme autoimmune Dermato-/Polymyositis induzieren
j) Atorvastatin (wegen längerer Plasma-HWZ von 15–30h) > Cerivastatin > Lovastatin > Simvastatin > (nur 1 Case report für hydrophiles) Pravastatin > Fluvastatin⁴³
k) Risiko erhöht bei gleichzeitiger Gabe von Danazol, Nikotinsäure, Cyclosporinen, Itraconazol oder Erythromycin⁸
l) v.a. Heroin^{1,165} (Muskelrigidität > verunreinigtes Heroin ist oft mit Colchicin und Strychnin gestreckt > Substanzen mit neuromuskulärer Toxizität > ggf. mitverantwortlich)
m) hier auch rezidivierende Episoden von Rhabdomyolyse möglich
n) diabetischer Notfall mit Rhabdomyolyse ist mit höherer Mortalität assoziiert als ohne Rhabdomyolyse¹²
o) Risiko höher bei gleichzeitiger Hypokaliämie⁸
p) Risiko erhöht, wenn Reperfusion nach Ischämiedauer ≥ 6 Stunden¹⁶⁶
q) größeres Risiko in der chirurgisch notwendigen Akutversorgung im Vergleich zu Elektivchirurgie¹⁶⁶
r) Verdacht, wenn anamnestisch Liegedauer über eine Stunde, v.a. in Kombination mit Drogen- oder Alkoholkonsum⁶³
s) vermutlich schlimmste Form der lebensbedrohlichen Rhabdomyolyse¹
t) Überdosierung¹³⁴
u) v.a. bei Langzeitanwendung und in Kombination mit Kortikosteroiden