

Malignant hyperthermia – a preclinical hazard?

S. Huscher¹ · P. Trägner² · B. Bastian³ · H. Rüffert⁴ · T. Koch¹

► **Zitierweise:** Huscher S, Trägner P, Bastian B, Rüffert H, Koch T: Maligne Hyperthermie – Eine präklinische Gefahr? Anästh Intensivmed 2021;62:229–235. DOI: 10.19224/ai2021.229

1 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden an der Technischen Universität Dresden (Direktorin: Prof. Dr. T. Koch)

2 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Städtisches Klinikum Dresden (Chefarzt: Dr. A. Nowak)

3 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Leipzig (Direktor: Prof. Dr. S. Stehr, Leiter MH-Zentrum)

4 Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Helios Klinik Schkeuditz

Zusammenfassung

Eine 29-jährige Motorradfahrerin wurde auf einer Bundesautobahn linksseitig von einem LKW erfasst. Nach Primärversorgung durch den bodengebundenen Rettungsdienst wurde die kreislaufstabile Patientin vom nachgeforderten Rettungstransporthubschrauber (RTH) übernommen und bei kurzer Distanz bodengebunden in das nächstgelegene überregionale Traumazentrum gebracht. Nach erfolgter Diagnostik wurde die Patientin nach Narkoseinduktion und Muskelrelaxierung mit Rocuronium intubiert und beatmet und unter laufender totaler intravenöser Anästhesie (TIVA) in den OP-Saal gebracht. Nach Umstellung auf eine balancierte Anästhesie im OP-Saal musste das initial Körpergewichts-adaptiert eingestellte Atemminutenvolumen von 4,8 l/min stetig gesteigert werden. Nach 150 Minuten betrug es 12,6 l/min. Dennoch war ein ansteigendes etCO_2 zu registrieren. Die Körpertemperatur betrug zu diesem Zeitpunkt 39,3°C. Unter dem Verdacht auf eine Maligne Hyperthermie wurde die Narkoseführung erneut auf eine TIVA umgestellt und Dantrolen verabreicht. Darunter normalisierten sich die ausgelenkten Parameter wieder. Ein In-vitro-Kontrakturtest bestätigte die Verdachtsdiagnose Maligne Hyperthermie. Eine strenge Indikationsstellung für eine präklinischen Narkoseeinleitung, sorgfältige Medikamentenauswahl und eine engmaschige Überwachung aller Vitalparameter sollte zum Standard in der Notfallmedizin gehören.

Summary

A 29-year-old female motorcyclist driving on a federal highway was hit by a truck on her left side. After primary care by the ground-based rescue service, the patient who had normal haemodynamic conditions was taken over by the subsequently requested rescue helicopter and admitted to the nearest transregional trauma centre at ground level because of the short distance. After diagnosis the patient was intubated after anaesthesia induction and muscle relaxation with rocuronium. She was ventilated and admitted to the operating room under continuous total intravenous anaesthesia (TIVA). After switching to a balanced anaesthesia in the operating room, the initially body weight-adjusted respiratory minute volume of 4.8 l/min had to be steadily increased (respiratory rate 12/min). After 150 minutes, it was 12.6 l/min (respiratory rate 20/min). Nevertheless a rising etCO_2 was registered. The body temperature at this time was 39.3°C. Under the suspicion of malignant hyperthermia the anaesthesia was again switched to a TIVA and dantrolene was administered. This normalised the clinical and paraclinical parameters. An in vitro contracture test confirmed the suspected diagnosis of malignant hyperthermia. A strict indication for a preclinical induction of anaesthesia, careful drug selection and a close monitoring of all vital parameters should be standard in emergency medicine.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Maligne Hyperthermie –
Polytrauma – Präklinische
Narkoseeinleitung

Keywords

Malignant Hyperthermia –
Polytrauma – Preclinical
Induction of Anaesthesia

Fallbericht

Patienteninformationen

An einem warmen Sommertag war eine 29-jährige Motorradfahrerin unterwegs. Im Verlauf passierte sie dabei ein Autobahnkreuz in unmittelbarer Nähe einer Landeshauptstadt. Auf dem nicht geradlinig verlaufenden Beschleunigungsstreifen kam sie nach links von ihrem Fahrstreifen ab und wurde linksseitig von hinten von einem LKW erfasst.

Klinische Befunde

Bei Eintreffen des Rettungstransporthubschraubers (RTH) befanden sich der bodengebundene Rettungsdienst mit Rettungstransportwagen (RTW) und Notarzteinsatzfahrzeug (NEF) sowie die Berufsfeuerwehr (BF) vor Ort.

Die Patientin lag im RTW auf einem Spine Board. Es bestand ein Sinusrhythmus mit einer Frequenz von 121/min und ein Blutdruck von 108/65 mmHg. Die respiratorische Funktion war mit einer SpO₂ von 98 % und einer Atemfrequenz von 14/min ohne Sauerstoffgabe unauffällig. Über eine Venenverweilkünte am rechten Unterarm waren vom bodengebundenen Notarzt 0,5 mg Midazolam und 40 mg Esketamin verabreicht worden.

Die cerebrale Funktion war aufgrund der Analgosedierung bei Übernahme durch den RTH nicht sicher beurteilbar. Auf Aufforderung öffnete die Patientin die Augen und bewegte die Extremitäten adäquat. Sie gab jedoch nur als desorientiert einzuschätzende verbale Antworten. Die Glasgow Coma Scale (GCS) betrug damit 13 Punkte. Die Pupillen waren isokor. Thorax und Becken waren stabil. Die Lungen waren beidseits ventiliert und die Bauchdecke mäßig gespannt. Ein HWS-Stützkragen war angelegt. Der vom bodengebundenen Rettungsdienst angelegte Beckengurt wurde über die Trochanteres majorum beidseitslagekorrigiert und fixiert. Der linke Arm, der linke Oberschenkel und der linke Unterschenkel zeigten offene Wunden mit klinisch hochgradigem Verdacht auf eine knöcherne Beteiligung. Schienungen und Verbandanlagen waren bereits erfolgt.

Die initial vom bodengebundenen Rettungsdienst für den rechten Unterschenkel vorgesehene intraossäre Kanülierung wurde abgebrochen. Stattdessen erfolgte die Anlage einer G14 Venenverweilkünte am unverletzten Unterarm.

Aufgrund der mit 10 km kurzen Entfernung zum nächstgelegenen überregionalen Traumazentrum wurde die Entscheidung zum bodengebundenen Transport in Spontanatmung und in Begleitung des RTH-Arztes getroffen.

Übergabe überregionales Traumazentrum

Die Übergabe im überregionalen Traumazentrum erfolgte 50 Minuten nach Alarmierung des RTH und 66 Minuten nach dem Notruf. Die Patientin war kardiopulmonal stabil. Der Blutdruck bei Übergabe betrug 114/76 mmHg und es bestand ein Sinusrhythmus mit einer Frequenz von 119/min. Die Atemfrequenz betrug 16/min und die SpO₂ 98 % unter Raumluft.

Innerklinische Versorgung

Nach Übergabe im Schockraum der Zielklinik erfolgte bei zunehmender Kreislaufinstabilität mit einem systolischen Blutdruck von 90 mmHg und einer Herzfrequenz von 120/min sowie aufgrund des operationspflichtigen Verletzungsmusters nach Gabe von Propofol, Rocuronium und Sufentanil die Intubation und kontrollierte Beatmung. Die Aufrechterhaltung der Analgosedierung erfolgte zunächst kontinuierlich in Form einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) mittels Sufentanil und Propofol. Zur Unterstützung der kardiovaskulären Funktion wurde Noradrenalin bis 0,25 µg/kg*min eingesetzt.

Diagnostische Verfahren

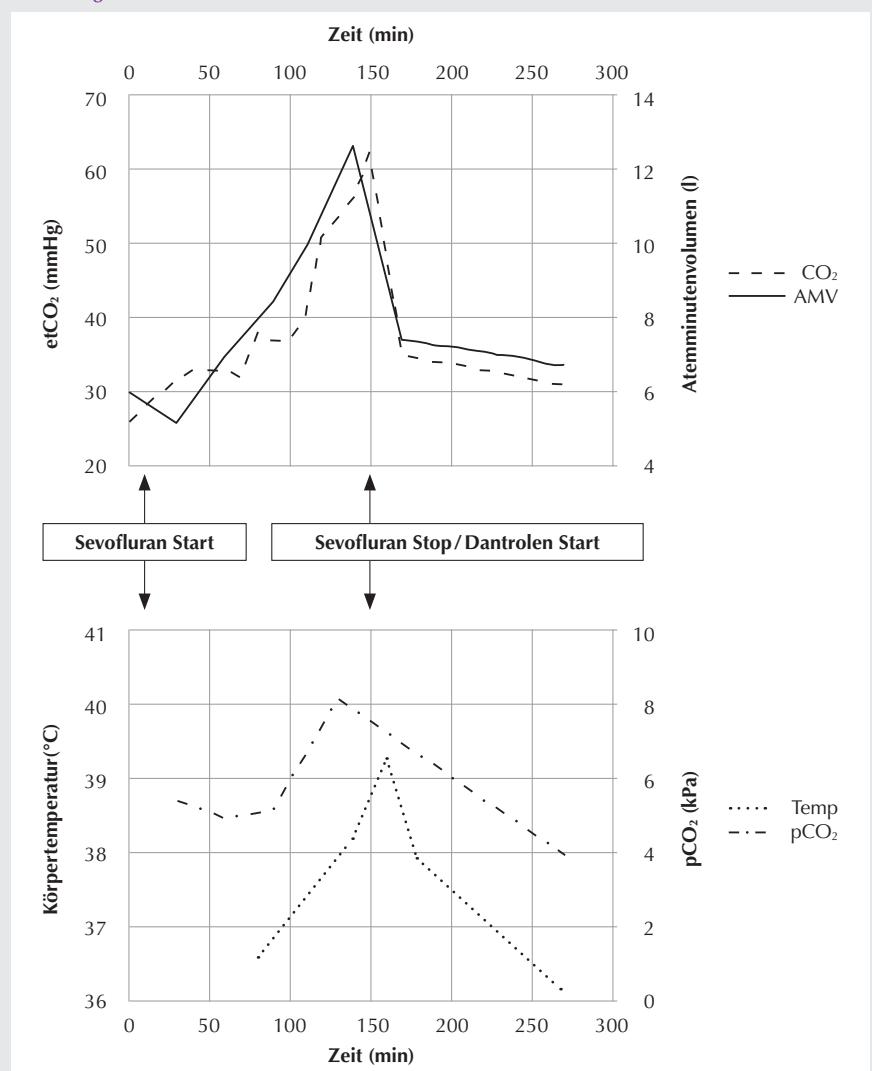
Eine initial durchgeführte Polytrauma-Computertomographie erbrachte einen unauffälligen Schädel-, HWS- und Thoraxbefund. An der Wirbelsäule konnten mehrere Kompressionsfrakturen im Bereich der BWS sowie Quer- und Dornfortsatzfrakturen im Bereich der BWS und LWS gesichert werden. Am Becken fand sich eine durch die Massa lateralis des Os sacrum links verlaufende Fraktur.

In Übereinstimmung mit dem klinischen Befund ergaben sich mehrere Frakturen an Humerus, Femur und Tibia jeweils linksseitig.

Perioperative Versorgung

Nach abgeschlossener Diagnostik erfolgte der Transport in den OP zur unfallchirurgischen Versorgung. Hier wurde die zunächst begonnene TIVA auf eine balancierte Anästhesie mit Sevofluran umgestellt. Außerdem erfolgte die Erweiterung des Monitorings um eine invasive Blutdruckmessung und einen zentralvenösen Katheter (ZVK). Es erfolgte die komplikationslose sonographisch gestützte Kanülierung der Arteria und Vena femoralis. Außerdem wurde eine Temperaturmesssonde platziert. Die initiale Beatmung wurde Körpergewichts-adaptiert mit einem Atemminutenvolumen (AMV) von 4,8 l/min eingestellt (6 ml/kg KG, Atemfrequenz 12/min). Unter Messung des etCO₂ und nach Blutgasanalysen wurde das AMV im Verlauf erhöht. Nach etwa 90 Minuten Dauer der balancierten Anästhesie betrug das AMV 9,8 l/min (Atemfrequenz 16/min) und nach 150 Minuten 12,6 l/min (Atemfrequenz 20/min). Trotz der Steigerung des AMV stieg das etCO₂ auf 8,3 kPa an. Bei initialer Normothermie betrug die gemessene Körpertemperatur zu diesem Zeitpunkt 39,3°C. Ein Anstieg der Herzfrequenz war zu keiner Zeit zu beobachten (Abb. 1). Eine kontinuierliche Urinableitung förderte klaren Urin. Den verfügbaren Leitlinien und Empfehlungen entsprechend erfolgte umgehend nach Äußerung der Verdachtsdiagnose Maligne Hyperthermie die Gabe von Dantrolen. Der initiale Bolus von 2,5 mg/kg KG wurde im Abstand von 5 Minuten zweimal wiederholt. Insgesamt wurden 500 mg Dantrolen (8,1 mg/kg KG) verabreicht. Zusätzlich erfolgten die Umstellung auf eine TIVA mit offenem Beatmungssystem und ein Wechsel des Absorberkalks. Darunter konnte ein rascher Rückgang des etCO₂ sowie der Körpertemperatur registriert werden. Nach Beendigung der chirurgischen Versorgung wurde bei noch nicht vollständiger Normalisierung von etCO₂ und

Abbildung 1



Verlaufstrend etCO_2 , AMV, Körpertemperatur, paCO_2 nach Eintreffen im OP-Saal.

Körpertemperatur und dem anstehenden Transport eine kontinuierliche Dantrolengabe begonnen und die Patientin intubiert und beatmet auf die Intensivtherapiestation übernommen. Hier erfolgte die Fortführung der kontinuierlichen Dantrolengabe mit 5 mg/kg KG zunächst geplant über 24 Stunden. Bei stabilen kardiopulmonalen Verhältnissen und vorhandenen Schutzreflexen wurde die Patientin etwa 3 Stunden nach der ersten Dantrolengabe problemlos extubiert. Bei subjektiv geäußerter deutlicher Atemanstrengung ohne Anhalt für einen Relaxansüberhang und einem klinischen

und radiologischen Normalbefund des Thorax wurde die Dantrolengabe beendet. Die Patientin beschrieb danach eine deutliche Besserung der Beschwerden.

Die Tabelle 1 zeigt ausgewählte Laborparameter. Initial besteht eine am ehesten durch Minderperfusion im Rahmen des hämorrhagischen Schockgeschehens bedingte akute metabolische Azidose (geschätzter Blutverlust anhand Frakturverteilung: ca. 2 l). Im Rahmen der sich entwickelnden malignen Hyperthermie zeigt sich dann das Bild einer kombinierten akuten metabolischen und respiratorischen Azidose.

Unter dem hochgradigen Verdacht des Vorliegens einer Disposition zur malignen Hyperthermie wurden alle in der Folge erforderlichen Operationen in triggerfreier Allgemeinanästhesie durchgeführt (TIVA und triggerfreies Narkosegerät). Zur Schmerztherapie wurden Regionalanästhesieverfahren einschließlich Kathetertechniken genutzt.

Die Familienanamnese der Patientin in Bezug auf eine Maligne Hyperthermie war unauffällig. Es erfolgte eine umfangreiche Aufklärung der Patientin und ihrer Angehörigen mit der Empfehlung, frühestens 3 Monate nach dem Erstereignis einen In-vitro-Kontraktur-Test in einem MH-Zentrum durchführen zu lassen. Dieser zeitliche Mindestabstand ist aus Regenerationsgründen der Skelettmuskulatur nach einem MH-Zwischenfall vor der Diagnostik notwendig. Zusätzlich wurde unmittelbar ein Anästhesieausweis ausgehändigt.

In-vitro-Kontraktur-Test

Die Patientin stellte sich 9 Monate nach dem ersten Auftreten MH-typischer Symptome zu einem In-vitro-Kontraktur-Test in einem MH-Zentrum vor. Es erfolgte die Entnahme einer Muskelbiopsie aus dem M. vastus medialis des M. quadriceps femoris dexter in Lokalanästhesie. Die Biopsieproben entwickelten eine Kontraktur $>0,2$ g unter 0,5 Vol % ($>0,11$ mmol/l) Halothan und 1 mmol/l Coffein (jeweils in Carbogen-äquilibrierter Krebs-Lösung) [1]. Als pathologisch gelten nach den Kriterien der European Malignant Hyperthermia Group Kontrakturkraftentwicklungen $\geq 0,2$ g bei $\leq 2,0$ Vol % ($\leq 0,44$ mmol/l) Halothan und/oder $\geq 2,0$ mmol/l Coffein. In der genetischen Testung fand sich eine heterozygote Variante im Ryanodinrezeptor-1-Gen (RYR1), welche aber von der European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) nicht als kausal anerkannt ist und somit nicht als alleiniges Diagnostikum ausgereicht hätte [1,2].

Nach der Bestätigung der Verdachtsdiagnose MH durch den positiven Muskeltest entschied sich die Patientin für die Anlage einer Tätowierung als Markierung zu ihrer Disposition am rechten Unterarm (Abb. 2).

Tabelle 1

Ausgewählte Laborparameter.

	Blutentnahme am Unfallort	Minuten nach Eintreffen im OP							
		10	25	45	86	121	150	262	878
Hb (mmol/l)	9,0		5,7	5,0	5,2	4,6		5,7	5,0
pH		7,300	7,343	7,364	7,233		7,469	7,410	
pO₂ (kPa)		42,1	46,3	42,5	34,7		26,7	25,0	
pCO₂ (kPa)		5,37	4,94	5,15	8,14		3,95	5,21	
BE (mmol/l)		-6,6	-5,6	-3,4	-1,7		-2,0	0,5	
HCO₃- (mmol/l)		19,5	20,2	21,8	17		23,2	24,9	
Lactat (mmol/l)		2,4	2,6	2,9	2,9		1,7	1,0	
K⁺ (mmol/l)	3,5	4,0	3,8	4,2	4,2		4,2	4,0	
Na⁺ (mmol/l)	142	136	138	140	145		139	139	
Ca⁺⁺ (mmol/l)		1,23	1,09	1,05	0,95		1,17	1,15	
CK (µkat/l)	6						46	143	
Myoglobin (µg/l)							6274	2906	

Abbildung 2

Tätowierung als Möglichkeit der Markierung bei nachgewiesener Disposition zur MH.

Maligne Hyperthermie

Die Maligne Hyperthermie ist eine autosomal-dominant vererbte, potenziell lebensbedrohliche Myopathie, bei der es als Antwortreaktion auf sogenannte Triggersubstanzen zu einer hypermetabolischen Stoffwechselentgleisung kommt. Ursächlich ist eine genetisch determinierte Fehlregulation im kontraktionsvermittelnden Kalziumsystem der Skelettmuskelzelle [3–12]. Als Triggersubstanzen gelten volatile Anästhetika und depolarisierende Muskelrelaxantien. Auch übermäßiger Stress und hohe körperliche Belastung bei hohen Umgebungstemperaturen sind weitere mögliche Auslöser. Durch funktionell

veränderte Kalziumkanäle kommt es zu einer exzessiven intramuskulären Kalziumfreisetzung, die die bereits beschriebene Stoffwechselentgleisung auslöst. Für Deutschland wird die Inzidenz fulminanter Verläufe einer Malignen Hyperthermie mit 1:60.000 Allgemeinanästhesien angegeben [4,9,11]. Die genetische Prävalenz von Anlageträgern in der Normalbevölkerung wird mit 1:2.000 bis 1:3.000 angegeben [6,7,10,13–16].

Die klinische Manifestation einer Malignen Hyperthermie ist sehr inhomogen. Sie reicht von der Ausprägung nur einer oder weniger Symptome bis zur fulminanten MH-Krise. Es werden Früh- und Spätsymptome unterschieden, welche im Einzelnen in Tabelle 2 dargestellt werden [4].

Nach Ausschluss anderer Ursachen (z. B. unzureichende Anästhesietiefe) muss bereits bei Auftreten von Früh-symptomen an eine sich entwickelnde Maligne Hyperthermie gedacht und eine adäquate Therapie eingeleitet werden. Dazu zählen [4,16,17]:

- sofortige Beendigung der Zufuhr von Triggersubstanzen, auch Entfernung des Verdampfers
- Ventilation mit FiO₂ 1,0 und Hyperventilation, bis etCO₂ im

Normalbereich, Frischgasfluß

>/= 10 l/min

- schnellstmögliche Gabe von Dantrolen, zunächst 2,5 mg/kg KG; ggf. im Abstand von 5 Minuten wiederholen, bis keine MH-typischen Symptome mehr nachweisbar sind (Normoxämie und Normokapnie bei Körpergewichts-adaptiertem Minutenvolumen, Normothermie, Kreislaufstabilität) und sich die hypermetabol Stoffwechsellsage normalisiert hat (Cave: hoher Personalbedarf zur Auflösung der Dantrolen-Trockensubstanz)
- Umstellung auf eine triggerfreie Anästhesie (z. B. TIVA, ggf. nicht depolarisierende Muskelrelaxantien)
- ggf. externe Kühlung bei erhöhter Körperkerntemperatur
- Laboruntersuchungen (BGA, Elektrolyte, Myoglobin, CK, Transaminasen, Laktat)
- Fortführung der Dantrolentherapie zur Vermeidung erneuter MH mit 5–10 mg/kg KG/24 h in Abhängigkeit der initial notwendigen Menge erwägen (s. amerikanische Empfehlungen); in der zwischenzeitlich veröffentlichten Leitlinie der EMHG ist eine kontinuierliche Gabe nicht empfohlen [18].

Tabelle 2

Früh- und Spätsymptome einer Malignen Hyperthermie.

Frühsymptome	Spätsymptome
tachykardie Herzrhythmusstörungen, supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmen, Herzstillstand	langsafter Temperaturanstieg, bei fulminater MH-Krise bis 1°C pro 5 Minuten
exzessiver Anstieg etCO ₂ , stark erwärmter Absorberkalk	Abfall der Sauerstoffsättigung durch Hypermetabolismus
Masseterspasmus (Trismus) unmittelbar nach Suxamethonium	Krampfanfall, Hirnödem, Myoglobinurie
generalisierter Muskelrigor	
früher: zunächst gerötete, dann zyanotische Hautfarbe	

Diskussion

Nach Umstellung auf eine volatile Anästhesie zeigte sich rasch ein Hypermetabolismus, wodurch eine kontinuierliche Erhöhung des AMV notwendig wurde. Gleichzeitig kam es zum Temperaturanstieg.

Nach Äußerung der Verdachtsdiagnose Maligne Hyperthermie erhielt die Patientin insgesamt 8,1 mg/kg KG Dantrolen. Die Herstellung einer infusionsbereiten Lösung aus der Trockensubstanz ist ein zeit- und personalaufwändiges Procedere. Es wurden insgesamt 25 Flaschen à 20 mg Dantrolen-Trockensubstanz gelöst, sodass neben den beiden verfügbaren anästhesiologischen Pflegekräften zwei Pflegekräfte der Intensivstation sowie OP-Assistenzpersonal zum Einsatz kam. Wurde bis zum Jahr 2018 das Lösungsmittel in der Originalverpackung des Herstellers mitgeliefert, beschränkt sich die Lieferung inzwischen auf die Trockensubstanz. Deshalb sollte bei der Beschaffung und Vorhaltung der Dantrolen-Trockensubstanz ebenso an die ausreichende Vorhaltung von Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel gedacht werden [4,16].

Nach Beendigung der operativen Maßnahmen waren noch keine vollständige Normalisierung von etCO_2 und der Körpertemperatur erreicht. Um die potenziell nächsten Gaben nicht durch notwendige logistische Maßnahmen zu verzögern, wurde eine kontinuierliche Dantrolengabe begonnen. Dies ist entgegen der aktuell gültigen Empfehlung [4,17,18,24].

Die nach der Extubation von der Patienten geäußerten Atembeschwerden können als Folge einer durch Dantrolen bedingten Muskelschwäche gewertet werden. Dantrolen gehört zur Gruppe der direkt wirkenden Muskelrelaxantien. Über die Hemmung der Calciumionen-Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Reticulum hemmt es die Kraft von Einzelkontraktionen des Skelettmuskels, ohne die tetanische Kraftentwicklung wesentlich zu vermindern [25,26]. Eine Muskelschwäche ist somit als unerwünschte Nebenwirkung durchaus er-

klärbar. In der Literatur wird diese ab 10 mg Dantrolen/kg KG angegeben.

Die Anstiege und zeitlichen Verläufe der Creatinkinase und des Myoglobins sind Ausdruck einer Rhabdomyolyse. Diese kann sowohl durch das Trauma als auch durch die MH induziert worden sein.

Im Jahr 2005 erfolgte die Aufnahme der intraossären Kanülierung beim Erwachsenen in die ERC-Guidelines. Bis dahin war diese Maßnahme lediglich bei pädiatrischen Notfallpatienten empfohlen [19,20]. Dabei wurde die intraossäre Kanülierung als Alternative der Wahl bei verzögerter oder misslungener Anlage eines i.v.-Zugangs im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation empfohlen. Aufgrund der derzeitigen Datenlage konnte die intraossäre Kanülierung auch außerhalb einer Reanimation empfohlen werden. Dies gilt für schwere Schockzustände und schwere Hypothermien sowie kritisch Kranke, bei denen zur Wiederherstellung der Vitalfunktionen Medikamenten- und/oder Volumengaben notwendig sind und eine periphere Gefäßpunktion erfolglos blieb bzw. erscheint [19,20]. Praktisches Geschick für die Anlage ist beim Anwender jedoch zwingend erforderlich. Obgleich die Komplikationsraten für Infektionen mit 0,8–1,6 % angegeben werden, sollte jede invasive Maßnahme sicher indiziert sein und deren Umsetzung unter den geforderten hygienischen Bedingungen erfolgen. Nahezu alle Notfallmedikamente können über einen intraossären Zugang verabreicht werden. Aufgrund des Drucks zwischen 20 und 30 mmHg in der Cavitas medullaris kann eine Flussrate, wie sie von intravenösen Kathetern bekannt ist, meist nur mit einem Druckinfusionssystem erreicht werden. Zur Applikation größerer Flüssigkeitsmengen eignet sich dieses Verfahren nur bedingt. Im vorliegenden Fall konnte von der intraossären Kanülierung zugunsten eines weiteren großlumigen i.v.-Zugangs Abstand genommen werden.

Im Jahr 2017 zogen sich in Deutschland 33.374 Patienten eine Verletzung mit einem Schweregrad von mindestens 3 Abbreviated Injury Scale (AIS) zu. Sie wurden in insgesamt 645 Kliniken ver-

sorgt [21]. Für die präklinische Versorgung und den Transport in ein geeignetes Klinikum gibt es qualitativ hohe Vorgaben im Rahmen einer S3-Leitlinie [22,23]. Als Indikationen für eine präklinische Atemwegssicherung gelten:

- Apnoe oder Schnappatmung
- Hypoxie mit $\text{SpO}_2 < 90$ trotz Sauerstofftherapie und Ausschluss eines Spannungspneumothorax
- schweres Schädelhirntrauma (SHT) mit $\text{GCS} < 9$
- Trauma-assoziierte hämodynamische Instabilität ($\text{RRsys} < 90 \text{ mmHg}$)
- schweres Thoraxtrauma mit respiratorischer Insuffizienz ($\text{AF} > 29/\text{min}$).

Im vorliegenden Fall ergab sich keine absolute Indikation zur Einleitung einer präklinischen Notfallnarkose. Die kardiopulmonale Funktion war durchgehend stabil. Zur Schmerztherapie wurden durch den zuerst eintreffenden Notarzt Midazolam und Esketamin intravenös appliziert. Dessen Gabe erwies sich für Lagerung und Ruhigstellung der schwer verletzten Extremitäten sowie den Transport der Patientin als ausreichend. Eine gute klinische Untersuchung sollte initial in jedem Fall erfolgen. Im weiteren Verlauf der Behandlung sind engmaschige neurologische und kardiovaskuläre Verlaufskontrollen essenziell, um eine etwaige Dynamik bei den Folgen des Traumas nicht zu übersehen. Im vorliegenden Fall konnte bei Übernahme durch den RTH der klinisch-neurologische Zustand aufgrund der medikamentös bedingten Bewusstseinsveränderung insbesondere im Hinblick auf die Vigilanz nur orientierend eingeschätzt werden. Neurologische Verlaufskontrollen blieben trotz dieser Einschränkung jedoch unauffällig. Die nach Übergabe in der Notaufnahme beschriebene Kreislaufinstabilität sollte als Hinweis auf eine Verletzung größerer Gefäße oder parenchymatöser Organe mit entsprechendem Volumenverlust gewertet werden.

Neben Opioiden und verschiedenen Sedativa und Hypnotika wird im boden- und luftgebundenen Rettungsdienst Suxamethonium vorgehalten. Bei dieser Substanz handelt es sich um eine seit Jahrzehnten eingesetzte Substanz aus

der Gruppe der depolarisierenden Muskelrelaxantien. Von klinisch tätigen Anästhesisten und Notfallmedizinern wird es wegen seiner extrem kurzen Anschlags- und Halbwertszeit geschätzt. Kontraindikationen dafür gibt es nur wenige. Die Rückkehr zur Spontanatmung im Falle einer „cannot intubate, cannot ventilate“-Situation erscheint besonders unter präklinischen Notfallsituationen vorteilhaft. Bei einer für gute Intubationsbedingungen notwendigen ausreichenden Dosierung von Suxamethonium ist die Rückkehr zur Spontanatmung jedoch selbst bei regelhafter Pharmakokinetik nahezu zwangsläufig mit der Gefahr hypoxischer Schäden verbunden. Zudem dürfte ein neuromuskuläres Monitoring in der Präklinik die absolute Rarität darstellen.

Suxamethonium zählt jedoch zu den Triggersubstanzen einer Malignen Hyperthermie. Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V. (DGAI) und der Berufsverband Deutscher Anästhesisten e. V. (BDA) empfehlen in einer gemeinsam herausgegebenen Leitlinie, Suxamethonium nur noch in wenigen Sonder- und Notfällen zu verwenden. Von einem routinemäßigen Einsatz raten sie strikt ab [7].

Obwohl nur in wenigen Fallberichten bestätigt, kann Suxamethonium als alleiniger Trigger eine MH auslösen [27–31]. Unter präklinischen Bedingungen wäre die Kombination aus Polytrauma und einer sich entwickelnden MH erheblich deletärer für das Outcome des Patienten als die alleinige Verletzung. Insbesondere, weil Dantrolen nur in Kliniken mit einer Anästhesieabteilung unmittelbar verfügbar ist.

Das nicht depolarisierende Muskelrelaxans Rocuronium ermöglicht bei einer Dosierung von 0,9–1mg/kg KG mit Suxamethonium vergleichbare Intubationsbedingungen [32]. Seit etwa 10 Jahren ist mit Sugammadex® ein spezifisches Antidot zur Reversion der muskelrelaxierenden Wirkung von Rocuronium verfügbar. Bei vergleichbarer Anschlagszeit im Hochdosisbereich liegt die Halbwertszeit von Rocuronium deut-

lich über der des Suxamethoniums. Dies kann im Rahmen einer „cannot intubate, cannot ventilate“-Situation zur Hypoxie führen. Die Mitführung des spezifischen Revisors von Rocuronium sollte daher in der präklinischen Notfallmedizin überdacht werden. Bei kombinierter Verfügbarkeit beider Präparate überwiegt der Vorteil des Rocuroniums, keine MH zu triggern, und der Nachteil der langen Halbwertszeit wird durch die Verfügbarkeit des Antidots equalisiert.

Die eingangs beschriebenen Symptome einer Malignen Hyperthermie sowie die Seltenheit des Auftretens einer MH erschweren eine präklinische Diagnosestellung. Selbst Anästhesisten unter den notärztlichen Kollegen dürften diese Diagnose nicht als Erstes in Betracht ziehen. Ein Anstieg des etCO_2 trotz rechnerisch ausreichender Ventilation, ein Rigor sowie ein exzessiver Temperaturanstieg kommen aus den o. g. Kriterien als direkte klinische Hinweise auf eine Maligne Hyperthermie in Betracht. Eine kontinuierliche oder wiederholte Temperaturmessung findet in der präklinischen Phase der Patientenversorgung selten Anwendung. Zudem gehört Dantrolen nicht zur Standardausrüstung im Rettungsdienst. Die Leitlinien empfehlen eine präklinische symptomatische Therapie und eine telefonische Vorabinformation des aufnehmenden Krankenhauses über die Verdachtsdiagnose einer Malignen Hyperthermie [4,11,27,28]. Dabei kann jedoch bei einer Verzögerung der Dantrolengabe um 10 Minuten von einer Erhöhung der Komplikationsrate um 10 % ausgegangen werden [27].

Bei einem angenommenen Gewicht von 90 kg eines Patienten wären für die erste Gabe 225 mg Dantrolen notwendig. Dies entspricht dem Inhalt von etwas mehr als 11 Flaschen. Bei einer angenommenen Zeit bis zur Übergabe in der Zielklinik von 12 Minuten wären im Extremfall weitere 24 Flaschen notwendig. Hinzu kommt die ebenfalls zu bevorratende Menge eines geeigneten Lösungsmittels. Daraus resultiert ein enormer Platzbedarf. Hinzu kommen die Kosten für den Austausch bei Erreichen

des Haltbarkeitsdatums. Seit wenigen Jahren ist in den USA eine Dantrolenlösung auf der Basis von Nanopartikeln zugelassen. Dieses Ryanodex® erlaubt die Lösung von 250 mg Dantrolen in nur 5 ml innerhalb weniger Sekunden [24,33]. Abgesehen von der fehlenden Zulassung in Deutschland und Europa beläuft sich der Preis von Ryanodex® bei äquivalenter Wirkmenge und einmaliger Anwendung auf das Fünffache von Dantrolen [34,35].

Als weitere Anwendungsmöglichkeit für Dantrolen ist der präklinische Therapiebeginn bei einer MDMA-bedingten Hyperpyrexie denkbar [36]. Diese ist jedoch ebenfalls selten und eine entsprechende Anwendung nur durch theoretische Überlegungen und Fallberichte gestützt.

Literatur

1. Bastian B, Stehr S: Maligne Hyperthermie Diagnostik, Befund Bericht. Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie. Universitätsklinikum Leipzig. Dir. Prof. Dr. S. Stehr
2. European Malignant Hyperthermia Group. <https://www.emhg.org> (Zugriffsdatum: 29.01.2019)
3. http://flexikon.doccheck.com/de/Maligne_Hyperthermie (Zugriffsdatum: 12.11.2018)
4. DGAI: S1 Leitlinie: Therapie der malignen Hyperthermie. Anästh Intensivmed 2018;59:204–208
5. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K: Malignant hyperthermia. Orphan Journal of Rare Diseases 2007, 2:21. DOI:10.1186/1750-1172-2-21
6. Hartung E, Anetseder M, Olthoff D, Deutrich C, Lehmann-Horn F, Baur C et al: Die regionale Verbreitung der Veranlagung zur Malignen Hyperthermie in Deutschland. Stand 1997. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998;33:238–243
7. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und Berufsverband Deutscher Anästhesisten: Leitlinie zur Verwendung von Succinylcholin. Anästh Intensivmed 2002;43:831
8. Ibarra CA, Wu S, Murayama K, et al: Malignant hyperthermia in Japan – mutation screening of the entire ryanodine receptor type 1 gene coding region by direct sequencing. Anesthesiology 2006;104:1146–1154

9. Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF, et al: Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 2002;97:1067–1074
10. Rosero E, Adesanya A, Timaran C, Joshi G: Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States 2000–2005. *Anesthesiology* 2009;110:89–94
11. Rüffert H, Wehner M, Deutrich C, Olthoff D: Malignant hyperthermia. The ugly. *Anaesthesia* 2007;56(9):923–929
12. Hopkins PM: Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering. *British Journal of Anaesthesia* 2011;107(1):48–56
13. Wolak S, Rucker B, Kohlschmidt N, et al: Homozygous and compound heterozygous RYR1 mutations. New findings on prevalence and penetrance of malignant hyperthermia. *Anästhesist* 2014;63:643–650
14. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehmann EB: Clinical presentation, treatment and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg* 2010;110:498–507
15. Riazi S, Larach M G, Hu C, Wijeysundera D, Massey C, Kraeva N: Malignant Hyperthermia in Canada: Characteristics of Index Anesthetics in 129 Malignant Hyperthermia Susceptible Proband. *Anesth Analg* 2014;118:381–387
16. Wappler F: S1-Leitlinie Maligne Hyperthermie. *Anästhesist* 2018;67:529. <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0462-1>
17. Glahn KPE, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MMJ, Urwyler A, Wappler F: Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *BJA* 2010;105(4):417–420. DOI: [10.1093/bja/aeq243](https://doi.org/10.1093/bja/aeq243)
18. Glahn KPE, Bendixen D, Girard T, Hopkins PM, Johannsen S, Rüffert H, et al: Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.04.089>
19. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. *Resuscitation* (2005). <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.10.002>
20. Helm M, Gräser J T, Gries A et al: Die intraossäre Infusion in der Notfallmedizin. S1-Leitlinie. AWMF 001/042. Anästh Intensivmed 2018;59:667–677
21. Traumaregister DGU: Jahresbericht 2017. <http://www.dgu-online.de>
22. S3-Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung. AWMF Register-Nr. 012/019
23. Bernhard M, Hossfeld B, Bein B, Böttiger B, Bohn A, et al: Prähospitale Notfallnarkose beim Erwachsenen, Anästh Intensivmed 2015;56:S477–S491
24. Malignant Hyperthermia Association of the United States. www.mhaus.org (Zugriffsdatum: 10.05.2020)
25. Rote Liste®. <https://www.rote-liste.de> (Zugriffsdatum: 12.11.2018)
26. Lüllmann H, Mohr K, Hein L: Pharmakologie und Toxikologie. Georg Thieme Verlag 2010
27. Held D, Schneiderbanger D, Markus CK, Johannes S, Schuster F: Abortiver Verlauf einer malignen Hyperthermie nach präklinischen Narkoseinduktion mit Succinylcholin. *Anästhesist* 2018;67:275–279
28. Larach MG; Klempner TT; Brandom BW, et al: Succinylcholin Use and Dantolene Availability for Malignant Hyperthermia Treatment. *Anesthesiology* 2019;130:41–54
29. Iaizzo PA, Johnson BA, Nagao K, Gallagher WJ: 4-Chloro-m-cresol Triggers Malignant Hyperthermia in Susceptible Swine at Doses Greatly Exceeding Those Found in Drug Preparations. *Anesthesiology* 1999;90:1723–1732
30. Iaizzo P, Wedel D: Response to Succinylcholine in Porcine Malignant Hyperthermia. *Anesthesia & Analgesia* 1994;79(1):143–151
31. Wappler F, Anetseder M, Baur CP: Multicentre evaluation of in vitro contracture testing with bolus administration of 4-chloro-m-cresol for diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20(7):528–536
32. Perry JJ, Lee JS, Sillberg VAH, et al: Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008CD002788. DOI: [10.1002/14651858.CD002788.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002788.pub2)
33. <https://www.ryanodex.com/nanosuspension-technology> (Zugriffsdatum: 02.07.2020)
34. MMI Pharmindex, 01.06.2020 (<https://www.mmi.de/mmi-pharmindex/mmi-pharmindex>)
35. Preisauskunft Klinik Apotheke, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, 27.03.2020
36. Grunau BE, Wines MO, Brubacher JR: Dantrolene in the treatment of MDMA-related hyperpyrexia: a systematic review. *CJEM* 2010;12(5):435–442.

Korrespondenz- adresse



**Dr. med.
Stefan Huscher**

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Technische Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden, Deutschland
E-Mail: stefan.huscher@uniklinikum-dresden.de

ORCID-ID: 0000-0003-2478-8827

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