

Maligne Hyperthermie

H. Ruffert, M. Wehner,
C. Deutrich D. Olthoff

Zusammenfassung

Nachdem sich zunächst die medizinische Wissenschaft sowie Öffentlichkeit intensiv mit der Narkosekomplikation „Maligne Hyperthermie“ (MH) auseinandersetzte, ist in den letzten zehn Jahren ein Rückgang des Interesses zu verzeichnen. Hieran beteiligt ist offensichtlich eine abnehmende Inzidenz schwerer Verlaufsformen, die auf veränderte Anästhesieverfahren (weniger MH-Trigger-substanz-Einsatz) und die Möglichkeiten der präklinischen Diagnostik einer MH-Veranlagung in gefährdeten Familien basiert. Ferner sind in den letzten zehn Jahren keine grundsätzlich neuen Erkenntnisse zur klinischen Problematik der letztlich seltenen Erkrankung publiziert worden. Ausgehend von den aktuellen Erfahrungen als MH-Zentrum birgt jedoch die abnehmende Aufmerksamkeit ein wieder gestiegenes Gefährdungspotenzial der Erkrankung in sich. Zudem belegt das Spektrum der Anfragen (Mediziner, Zahnmediziner, aber auch Versicherungsträger und Behörden), dass teilweise erhebliche Unsicherheiten beim Umgang mit Verdachtsfällen oder Merkmalsträgern bestehen. Eine Zusammenfassung des gegenwärtigen Erkenntnisstandes zur MH scheint daher sinnvoll.

Schlüsselwörter

Maligne Hyperthermie, MH, In-vitro-Kontrakturtest, Ryanodinrezeptor

Historie

Mit der Einführung des Äthers in die klinische Praxis im 19. Jahrhundert stand zwar für lange Zeit ein sehr potentes Narkotikum zur Verfügung, letale Operationsverläufe resultierten jedoch seither nicht nur aus der Schwere des Eingriffs oder der stark deprimierenden Wirkung eines Mono-Narkotikums auf Herz, Kreislauf und Lunge, sondern waren auch auf das vermeintlich schicksalhafte Entstehen extremer Körpertemperaturerhöhungen zurückzuführen (Moschcowitz, A., 1916). Als eigenständige Entität wurde die „MH“ erst 1960 definiert, insbesondere ihr als typische pharma-

kogenetische Erkrankung vorliegender autosomal-dominanter Vererbungsmodus (siehe klassische MH-Kasuistik von Denborough und Lovell 1960, Anhang). In den folgenden Jahren und Jahrzehnten wurden große Anstrengungen unternommen, prädiagnostive klinische MH-Symptome zu systematisieren, Antidote und standardisierte Therapierichtlinien zu entwickeln und mittels geeigneter Tests eine präklinische Diagnostik von gefährdeten Personen und Familien zu ermöglichen, um die Letalität dieser vermeintlichen Narkosekrankheit (in den 70er Jahren ca. 90% bei den fulminanten Verläufen) drastisch zu senken.

Häufigkeit

MH-disponierte Patienten sind ohne die Einwirkung von entsprechenden Auslösern symptomfrei oder phänotypisch nicht erkennbar. Angaben zur Prävalenz von Anlageträgern in der Bevölkerung beruhen daher auf groben Schätzungen. Auch die klinische Inzidenz von MH-Ereignissen kann nur näherungsweise angegeben werden, da selbst unter dem Einfluss von Triggersubstanzen keine 100%ige Penetranz von Symptomen vorliegt. Nicht selten traten schwere MH Symptome erst nach Wiederholungsnarkosen auf.

Darüber hinaus erlauben variable Verlaufsmöglichkeiten eine Reihe von Differenzialdiagnosen (KHK bedingte Herzrhythmusstörungen, unzureichende Narkosetiefe, Hypoventilation etc.), die zum Übersehen tatsächlicher MH-Ereignisse führen können (Gronert, G.A.; Antognini J.F., 1994).

Eine dänische Studie bezifferte Häufigkeiten tatsächlicher fulminanter

Krisen mit 1:84000 bei Anwendung volatiler Anästhetika und 1:62000 unter zusätzlicher Anwendung von Succinylcholin (Ørding, H., 1996). Bezogen auf alle Anästhesieformen (auch triggerfrei) wurde die Inzidenz auf etwa 1:200000 geschätzt (Ørding, H., 1985). Der Verdacht auf eine MH wurde in den 90er Jahren etwa bei jeder 5000. Narkose in Europa gestellt.

Die Prävalenz von Anlageträgern mit einer MH-Mutation in der Bevölkerung liegt ausgehend von genetischen Diagnostikergenergebnissen bei etwa 1:10000, wobei die niedrigsten Prävalenzen aktuell mit 1:2000-3000 angegeben wurden (Urwylter, A.; Hartung, F., 1994; Hopkins, P.; Ellis, R., 1995; Monnier, N.; Krivosic-Horber, R.; Payen J.F., 2002).

In Deutschland wäre somit bei etwa 7 bis 8 Millionen durchgeführter Operationen/Jahr und 8000 theoretischen Merkmalsträgern jeder 1000 Patient potenziell gefährdet (wenn er eine Narkose mit MH-Triggersubstanzen erhalten würde).

Pathophysiologie

Die MH ist eine Erkrankung der quergestreiften Muskelzellen, in denen die Exposition mit Triggersubstanzen bei disponierten Personen zu einer exzessiven und unkontrollierten Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) in das Zytoplasma führt. Als Auslöser hierfür kommen alle gebräuchlichen volatilen Anästhetika (Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran, Desfluran) und das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin in Frage (Tabelle 1). In Kasuistiken und im Tiermodell wurden jedoch auch atypische Mecha-

Tabelle 1: In der Anästhesie angewandte Triggersubstanzen der MH sowie sichere Substanzen für MH-disponierte Personen

MH-Triggersubstanzen	Sichere anästhesierelevante Medikamente
<ul style="list-style-type: none"> – Äther – Halothan – Enfluran – Isofluran – Sevofluran – Desfluran – Succinylcholin 	<ul style="list-style-type: none"> – Lachgas – Opioide – nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien – Benzodiazepine – Barbiturate – Etomidate – Propofol – Ketamin – Lokalanästhetika

nismen oder Substanzen beschrieben, die eine MH auslösten. Hierzu zählen starke physische Belastungszustände (zum Beispiel im Leistungssport oder Militär), aber auch der hohe Konsum von Drogen (Ecstasy, Kokain) oder Alkohol (Merigian, K.S.; Roberts, J.R.; 1987; Grogan, H.; Hopkins, P.M., 2002). Hypnotika (Barbiturate, Etomidate, Propofol), Benzodiazepine, Ketamin, Lokalanästhetika oder Lachgas werden bezüglich der MH als sicher eingestuft.

Die unkontrollierte Kalziumfreisetzung wird in den Muskelzellen hauptsächlich durch einen funktionell veränderten Kalziumkanal am SR, dem Ryanodinrezeptor-Subtyp 1 (RyR1), verursacht. Molekulargenetische Untersuchungen konnten Mutationen im RyR1-Gen als Ursache der malignen Hyperthermie identifizieren. Der rasche zytosolische Kalziumanstieg führt dabei zur gleichzeitigen Bildung von Aktin-Myosinkomplexen in vielen Muskelzellen. Die Lösung dieses Komplexes ist energieabhängig. In den Zellen, Organen und Organsystemen des Körpers werden energieliefernde Prozesse extrem hochreguliert, es entwickelt sich ein systemisches Hypermetaboliesyndrom. Im Verlauf kann der hohe ATP-Bedarf nicht gedeckt werden, es resultiert ein relativer Energiemangel mit konsekutivem Integritätsverlust der Zellen und Organe. Ohne Therapie kann das Multiorganversagen innerhalb kurzer Zeit zum Tod führen (MacLennan, D.H.; Phillips, M., 1992).

Der genetische Locus für die MH kann bei etwa 80 Prozent der Patienten auf dem Chromosom 19q13.1 im Gen für den RyR1-Rezeptor gefunden werden (McCarthy, T.V.; Healy, J.M.; Heffron, J.J.; et al., 1990). Auf diesem Gen, welches aus ca. 160000 Nukleotiden besteht und ein Protein aus 5038 Aminosäuren kodiert, wurden eine Vielzahl Mutationen (ca. 100; hauptsächlich Punktmutationen) bei MH-Patienten identifiziert (Treves, S.; Anderson, A.A.; Ducreux, S.; et al., 2005). Darüber hinaus konnte durch funktionelle intrazelluläre Ca⁺⁺-Freisetzungsexperimente für eine Reihe dieser Mutationen die kausale Assoziation zur MH bestätigt werden. Alternative Gen-

loci auf den Chromosomen 1q32, 3q13.1, 5q, 7q11.2-q24 und 17q11.2 wurden für einzelne MH-Familien beschrieben, ihre Relevanz ist jedoch zum Teil unklar bzw. ihre Bedeutung als untergeordnet anzusehen. Eine gewisse anlagebedingte Heterogenität muss der MH jedoch attestiert werden.

Klinische Symptomatik und Therapie

Die gestörte Kalziumhomöostase der Skelettmuskelzellen und das Hypermetaboliesyndrom erklären die im Vollbild der fulminanten MH-Krise zu erwartenden Symptome: Zu ihnen gehören in der Frühphase die Kieferklemme (Trismus), isoliert oder gemeinsam mit einem Rigor der gesamten Skelettmuskulatur, die Tachykardie oder der Herzminutenvolumenanstieg, die erhöhte CO₂-Produktion (Hyperventilation des spontan atmen oder paCO₂-Anstieg des kontrolliert beatmeten Patienten) und die Kreislaufzentralisation mit gefleckter Zyanose (Abbildung 1). Im weiteren Verlauf treten eine gemischte Azidose (pCO₂- und Laktatanstieg), eine Hyperkaliämie, ein Anstieg der Krea-

tinphospholinase, eine Myoglobinämie und -urie (Rhabdomyolyse) auf. Die pathognomonische Hyperthermie, die im Einzelfall Werte bis 42°C Körperkerntemperatur annehmen kann, ist ein Spätsymptom und wird durch den exzessiven Stoffwechsel in der Skelettmuskulatur hervorgerufen. Das Endstadium der fulminanten MH-Krise ist durch Multiorgan- und Kreislaufversagen charakterisiert. Allerdings manifestiert sich nicht jede MH als fulminantes Ereignis. So können oligosymptomatische oder auch abortive Verläufe auftreten, die differenzialdiagnostisch das Erkennen einer MH deutlich erschweren oder die notwendige therapeutische Intervention verzögern können. So wurde wiederholt von MH-Ereignissen berichtet, die erst nach mehrfachen Expositionen (Narkosen) diagnostiziert und dann für den Patienten kritisch wurden.

[Wir beobachteten 2006 bei einem 21-jährigen Patienten eine schwere MH-Manifestation erst bei der 8. Wiederholungsnarkose (Abb.1). Frühere Narkosen, die er an mehreren Kliniken erhielt, wurden als vermeint-

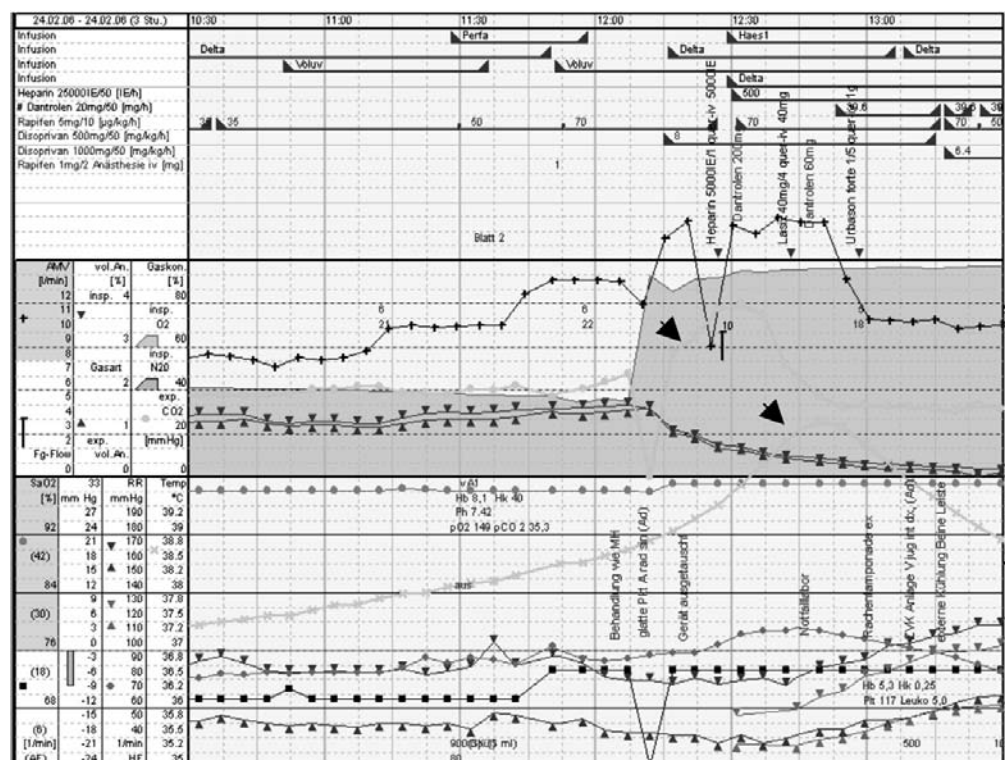


Abbildung 1: Abbildung des Narkoseprotokolls eines MH-Zwischenfalles bei einem 21-jährigen Patienten 2006 mit kontinuierlicher Registrierung der Vital- und Beatmungsparameter. Charakteristisch sind der Anstieg der Körpertemperatur (>42°C) sowie der endexpiratorischen CO₂-Konzentration (Pfeile).

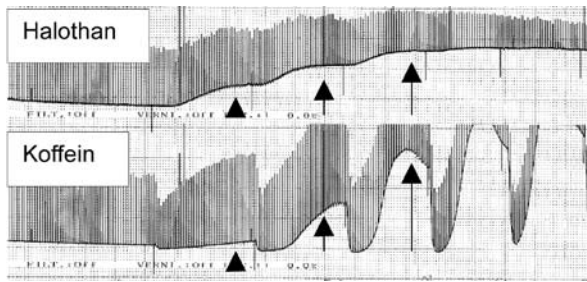


Abbildung 2: Darstellung einer pathologischen In-vitro-Reaktion des Testmuskels im Halothan/Koffein Kontrakturtest bei MH Disposition (MHS).

lich unauffällig deklariert oder abgeschwächte Einzelsymptome anderen Ursachen zugeschrieben.]

Prognostisch entscheidend ist der Therapiebeginn. Wird während der Narkose ein MH-Verdacht gestellt, muss unverzüglich die Triggersubstanzzufuhr unterbrochen (Entfernung des Verdampfers; Weiterführung der Narkose als totale intravenöse Anästhesie-TIVA), 100 Prozent Sauerstoff unter hohem Frischgasflow (10 bis 15 Liter/min) und hohem Atemminutenvolumen (Verdreifachung) appliziert sowie die Kreislaufsituation medikamentös stabilisiert werden. Die kausale Therapie besteht aus der sofortigen Verabreichung von Dantrolen® (initial 2,5 mg/kg innerhalb von 5 min, weiter bis zum Sistieren der MH-Symptome, theoretisch max. bis etwa 10 mg/kg), welches als Antidot und RyR1-Antagonist die Kalziumfreisetzung aus dem SR inhibiert. Die weitere symptomatische Therapie beinhaltet ein Absenken der Körpertemperatur durch externe Kühlmaßnahmen, den Azidoseausgleich mit Natriumbicarbonat, die Aufrechterhaltung der Diurese sowie die nachfolgende intensivtherapeutische Betreuung, wobei die Dantrolenapplikation auch für die nächsten 24 Stunden empfohlen wird (10 mg/kg/24h).

Die Therapie einer MH-Episode ist personalintensiv: eine Kurzinfusionsflasche Dantrolen® enthält 20 mg Wirksubstanz und 3g Mannitol, die in 50 ml Aqua dest. zunächst gelöst werden müssen. Bei einem 75 kg schweren Patienten entsprechen das 9 Flaschen, die innerhalb von Minuten infundiert werden müssen. Hinzu kommen die angegebenen supporti-

ven Maßnahmen (zum Beispiel Kühlung, Säure-Base-Haushalt, Herz-Kreislauftherapie).

Neben dieser leitliniengerechten Therapiestrategie (DGAI/BDA, 2002) konnte auch durch das heute standardisierte Narkose-Monitoring, welches frühzeitig einen Anstieg des $p\text{CO}_2$, Temperatur oder Herz-Kreislaufveränderungen erfasst, die Letalität der MH auf unter 5 Prozent gesenkt werden.

Diagnostik

Wie bereits erwähnt, kann ein Anlageträger mittels klinischen Untersuchung nicht identifiziert werden. Bei einigen MH-Patienten konnten erhöhte Ruhe-CK-Werte oder prolongierte Muskelschmerzen nach Belastungen nachgewiesen werden, die jedoch unspezifisch und eine Vielzahl von wahrscheinlicheren Differenzialdiagnosen zulassen. Ohne Kontakt mit Triggersubstanzen kann die Veranlagung nur mit speziellen Untersuchungsmethoden diagnostiziert werden, die einen eindeutigen Abschluss oder die Bestätigung zum Ziel haben. Die Relevanz der präsymptomatischen Diagnostik resultiert aus der Möglichkeit, dass MH-Patienten neben der Regional- auch alternative und sichere Verfahren einer Allgemeinanästhesie (Totale intravenöse Anästhesie) erhalten können. Zum anderen können sie mittels Warnkarte vor eventuellen zukünftigen Expositionen geschützt werden.

Der vor über 20 Jahren entwickelte und nach wie vor sicherste Test, eine MH-Veranlagung zu identifizieren, ist der In-vitro-Kontrakturtest (IVKT), der durch die Standardisierung nach dem Protokoll der European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) eine Sensitivität von 99 Prozent und Spezifität von 94 Prozent aufweist (EMHG 1984; Ørding, H.; Brancadoro, V.; Cozzolino, S.; et al., 1997). Hierzu ist eine offene Muskelbiopsie aus dem M. quadriceps femoris in Regionalanästhesie oder triggerfreier Allgemeinanästhesie (zum Beispiel bei Kindern) notwendig. Muskelstreifen des etwa 20 x 10 mm großen Muskelstückes der Biopsie werden dabei unter ansteigenden Konzentrationen der beiden Testsubstanzen Halothan und Coffein supramaximal

elektrisch stimuliert. Entwickelt das Faserbündel unterhalb einer definierten Schwellenkonzentration ($\leq 0,44$ mmol/l Halothan und/oder $\leq 2,0$ mmol/l Coffein) nach Einzelzuckungen eine Kontraktur ($F \geq 0,2g$), so ist von einer MH-Veranlagung auszugehen (Abbildung 2). Die Diagnose MHS (MH susceptible) bedeutet, dass sich Kontrakturen unter beiden Testsubstanzen entwickeln, bei der Diagnose MHE (MH equivocal) dagegen nur unter einer der beiden (Diagnose nicht eindeutig). Jedoch sind sowohl MHS als auch MHE Diagnosen klinisch als MH-positiv zu werten und die Patienten erhalten eine entsprechende Warnkarte oder einen Anästhesieausweis. Bei fehlender Kontraktorentwicklung wird die Diagnose MHN (MH negativ) gestellt.

Da für den Test eine gewisse Muskelreife und -mindestmenge notwendig sind, liegt das Mindestalter zur Durchführung bei etwa drei Jahren. Nach einem MH-Zwischenfall sollte aus Regenerationsgründen frühestens eine Muskelbiopsie nach drei Monaten erfolgen.

Alternativ kann in manchen Familien die MH-Disposition auch mittels der Molekulargenetik bestimmt werden. Die EMHG verfasste 2001 erstmals Richtlinien, unter welchen Bedingungen eine molekulargenetische Diagnose möglich ist (Urwyler, A., Deufel, T., McCarthy, T., West, S., 2001). Entsprechend kann ein Patient auch ohne IVKT als MH positiv eingestuft werden, wenn er Träger einer MH-kausalen Mutation im RyR1 Gen ist. Gegenwärtig sind 28 RyR1 Mutationen für eine molekulargenetische Diagnostik zugelassen, da ihre MH-Kausalität in funktionellen Analysen auf zellulärer Ebene bewiesen werden konnte. Die Mutationsliste wird jährlich aktuell erweitert. Die DNA-Testung zur MH-Diagnostik unterliegt jedoch gewissen Einschränkungen: Wurde bei einem MH Patienten eine andere RyR1 Mutation identifiziert, die nicht zu den oben genannten kausalen zählt, darf keine positive Diagnose gestellt werden. Dem gegenüber dürfen Familienmitglieder von einem MH-Patienten, der eine kausale Mutation trägt, nicht automatisch als MH-negativ eingestuft

werden, wenn bei ihnen die familiäre MH-Mutation fehlt. Gründe für dieses Vorgehen liegen einerseits in der Möglichkeit, dass der Aminosäureaustausch im RyR1-Protein eventuell einen genetischen Polymorphismus darstellt – und andererseits, dass das Fehlen einer familiären MH Mutation die Präsenz einer zweiten im RyR1-Gen oder auf einem unbekanntem alternativen Genlocus nicht ausschließt (mgl. Heterogenität). In beiden genannten Fällen muss aus diagnostischen Sicherheitsgründen eine Muskeluntersuchung durchgeführt werden (Abbildung 3).

Dagegen bietet die DNA-Testung einige Vorteile: Durch die Möglichkeit der DNA-Isolierung aus einer Blutprobe ist das Verfahren deutlich weniger invasiv. Es besteht keine Altersabhängigkeit, prinzipiell ist selbst eine pränatale Diagnostik möglich. Letztlich muss sich der Patient nicht selbst im MH-Zentrum vorstellen, sondern kann seine Blutprobe über den Hausarzt versenden. Der größte Nutzen ist bei einem Familienscreening zu erwarten, wenn die familiäre RyR1 Mutation bekannt ist (Rüffert, H., Olthoff, D., Deutrich, C., et al. 2002). Unterstrichen werden muss, dass jeder positiv getestete MH-Patient eine Warnkarte erhält, die Angaben zur Diagnose, Diagnostiktechnik (IVKT oder Molekulargenetik), Testort, Prophylaxe, Therapie und Ansprechpartner bei eventuellen Fragen enthält. Sie wird entsprechend nur von den autorisierten MH-Zentren ausgegeben. (Allerdings sollten die Empfehlung der Warnkarte auch berücksichtigt werden, wie ein jüngster MH-Fall bei einem bereits als MH-positiv getesteten Patienten zeigte.)

Assoziationen der MH mit anderen Myopathien

Verschiedene Myopathien (Duchenne- oder Becker-Dystrophie, Myotonia congenita und andere) können während einer Narkose sehr MH-ähnliche Symptome auslösen, im Einzelfall konnte eine MH-Assoziation im IVKT auch bestätigt werden. Jedoch besteht ein direkter Zusammenhang zur MH nur für die Central Core Disease (CCD), einer proximal betonten Muskelschwäche mit relativ benignem

Verlauf (Klingler, W.; Lehmann-Horn, F.; Jurkat-Rott, K., 2005). Der Zusammenhang resultiert aus dem identischen genetischen Hintergrund: Auch für die CCD werden ursächlich Mutationen im RyR1-Gen verantwortlich gemacht – als Folge werden CCD Patienten im IVKT fast ausnahmslos MH-positiv diagnostiziert und müssen ebenfalls während Narkosen vor Triggersubstanzen geschützt werden.

Grundsätzlich sollte jedoch die Anwendung von Inhalationsnarkotika und Succinylcholin bei jedem Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen vermieden werden.

Praktische Hinweise

Welche prophylaktischen Maßnahmen sind sinnvoll?

Wie bereits erwähnt, dürfen bei MH-Merkmalsträgern während Narkosen keinerlei Triggersubstanzen der MH zur Anwendung kommen. Allerdings ist ihr Einsatz nicht nur auf Narkosen beschränkt: zum Beispiel ist Succinylcholin ein im Rettungsdienst weit verbreitetes Muskelrelaxans zur Intubation von Notfallpatienten; insbesondere beim nicht nüchternen Patienten mit einer Aspirationsgefahr. Darüber hinaus sollten sich getestete MH-Patienten keinen körperlichen Extrembelastungen aussetzen. Auf die Gefährdung durch exzessiven Alkoholgenuß oder Drogenabusus (Ekstasy oben angeführte Amphetamine, Kokain) wurde bereits hingewiesen.

Die prophylaktische orale Gabe von Dantrolen® vor Narkosen wird heute nicht mehr empfohlen.

Wer soll sich testen lassen; welche Diagnostikverfahren sollten eingesetzt werden?

Ein prophylaktischer „MH-Test“ für jeden Patienten vor Allgemeinanästhesien kann aufgrund des Aufwandes verständlicherweise nicht durchgeführt werden, sodass sich eine Testung auf Risikopersonen beschränken muss. Zu ihnen gehören alle Patienten, bei denen während einer Narkose der MH-Verdacht gestellt wurde, auch wenn der Verlauf eher milde war. Darüber hinaus sollten CCD-Patienten, in Absprache even-

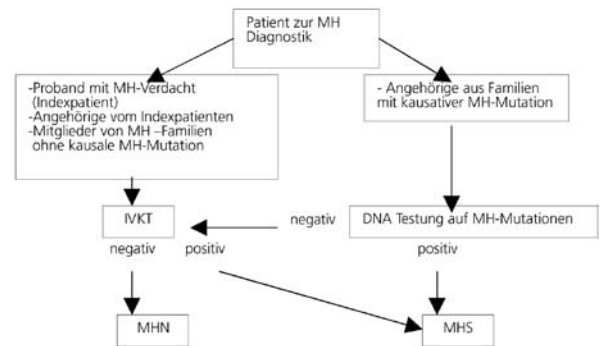


Abbildung 3: Algorithmus der Testung auf MH-Disposition mittels des klassischen In-vitro-Kontrakturtestes (IVKT) und über molekulargenetische Verfahren.

MHS = MH susceptible (positiv); MHN = MH negativ.

tuell auch andere Patienten mit einer Myopathie, getestet werden. Eine dritte Gruppe wären Patienten mit ungeklärten Hyperthermieereignissen, zum Beispiel nach Extrembelastungen oder Drogenabusus.

Bei all diesen „Indexpatienten“ sollte die tatsächlich vorhandene MH-Veranlagung zunächst mit einem IVKT überprüft werden. Wird der MH-Verdacht im Muskeltest bestätigt (MHS, MHE), muss aufgrund des autosomal-dominanten Erbganges auch eine Testung der blutsverwandten Angehörigen, zunächst der erstgradigen, dringend empfohlen werden. Dies kann einerseits mit einer Muskelbiopsie erfolgen, ist alternativ in bestimmten Familien auch molekulargenetisch möglich: Hierzu muss der Indexpatient parallel nach MH-Mutationen untersucht werden und falls eine entsprechende nachweisbar ist, kann ein Familienscreening zunächst molekulargenetisch erfolgen.

Durch eine verbesserte interdisziplinäre Kooperation lassen sich MH-diagnostische Zusatzbelastungen vermeiden: Hierzu gehört die simultane Muskelbiopsie während einer elektiven Operation (zum Beispiel ATE bei Kindern unter triggerfreier Narkose), wobei letztere aber an einer Klinik mit MH-Diagnostik durchgeführt werden muss. Bei ohnehin angestrebten diagnostischen Biopsien (zum Beispiel histologische Klärung unklarer Myopathien) kann Material auch für den IVKT genutzt werden.

Wo kann getestet werden?

Diagnostische MH-Zentren in Europa bzw. Deutschland mit einer In-vitro-Kontrakturtestanlage sowie deren

Ansprechpartner können im Internet unter der EMHG-Homepage <http://www.emha.org> gefunden werden. Entsprechend den Richtlinien der EMHG sollte ein MH-Zentrum mindestens 20 IVKT pro Jahr nach dem standardisierten Protokoll durchführen. Diese Bedingung erfüllen in Deutschland momentan die Zentren in Würzburg, Mainz, Ulm und Leipzig.

An der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie des Universitätsklinikums Leipzig (akkreditiertes MH-Zentrum seit 2006) wurden seit 1986 ca. 1800 Muskeltests (ca. 80 pro Jahr) für den IVKT durchgeführt, darüber hinaus kann seit wenigen Jahren eine umfassende genetische MH-Diagnostik angeboten werden.

Parallel zum IVKT werden bei der Fragestellung Myopathie sowie bei MH-Abklärungen im Kindesalter histologische Untersuchungen (durch die Abteilung Neuropathologie/Institut für Pathologie, Universität Leipzig) mit eingeschlossen. Informationen zur MH (einschließlich die Broschüre der deutschen MH Zentren sowie deren Adresse) können über die Homepage der Klinik (<http://www.medizin.uni-leipzig.de/~kai>) in Erfahrung gebracht werden.

Prinzipiell sollte auch eine genetische Testung durch das MH-Zentrum selbst oder in enger Kooperation mit diesem erfolgen. Nur dadurch kann eine Qualitätssicherung hinsichtlich der Ausgabe der notwendigen Warnkarte sowie der zentralisierten Betreuung von MH-Familien gewährleistet bleiben.

Fazit

- Die Maligne Hyperthermie ist eine seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die bei einer vorhandenen genetischen Disposition durch Inhalationsanästhetika und Succinylcholin ausgelöst wird.
- Unter den klinischen Verläufen stellte die fulminante Krise die schwerste Form dar, die unverzüglich und adäquat therapiert werden muss. Neben supportiven Maßnahmen (Triggersubstanzstopp,

Hyperventilation, Sauerstoff, Kühlung, Herz-Kreislaufunterstützung) muss Dantrolen® als spezifisches Notfallmedikament appliziert werden. Dieses muss jedem, der MH-Triggersubstanzen anwendet, schnell verfügbar sein.

- In Abwesenheit von MH-Auslösern zeigt der/die Anlageträger(in) keine spezifisch hinweisenden Symptome.
- Dispositionsträger werden hauptsächlich mit dem In-vitro-Kontrakturtest identifiziert, der eine Muskelbiopsie aus dem M. quadriceps femoris erfordert.
- Die MH-Disposition wird autosomal-dominant übertragen. Die genetische Ursache hierfür liegt in 80 Prozent in Mutationen im Gen für den Ryanodinrezeptor Subtyp1 (RyR1, Kalziumkanal im sarkoplasmatischen Retikulum).
- Unter bestimmten Voraussetzungen kann die MH-Disposition auch rein genetisch geprüft werden. Hierzu müssen MH-kausale Mutationen im RyR1-Gen nachweisbar sein. Im Falle einer negativen genetischen Diagnose muss der In-vitro-Kontrakturtest durchgeführt werden.
- Die Abklärung der MH-Veranlagung ist dringend bei Person nach einer hochgradig verdächtigen Episode und bei Familienangehörigen 1. Grades von MH-positiv getesteten Personen zu empfehlen.
- Die Diagnostik sollte streng an ein MH-Zentrum gekoppelt sein. Dieses ist zur Ausstellung standardisierter Notfallausweise autorisiert und übernimmt die familiäre Betreuung sowie fachliche Beratung.

Anhang

Denborough und Lovell legten ihrer Erstbeschreibung der Malignen Hyperthermie als pharmakogenetische Erkrankung folgenden Fall zugrunde: Ein 21-jähriger Australier sollte am 8. April 1960 aufgrund einer kompletten Unterschenkelfraktur operiert werden. Seine auffällig große Sorge und Angst bezog sich weniger auf die eigentliche Fraktur als mehr auf die Wahrscheinlichkeit, eine Narkose

für die Operation zu bekommen. Diese resultierte aus der Tatsache, dass bereits 10 Mitglieder seiner Familie während einer Operation mit Narkose verstorben waren. Bisher musste sich der Patient nur einer Appendektomie unterziehen, die allerdings aufgrund der Familienanamnese in Lokalanästhesie durchgeführt und komplikationslos verlaufen war. Eine unverzügliche Recherche bestätigte im aktuellen Fall, dass alle Verstorbenen mit Äther anästhesiert worden waren. Aus diesem Grund wurde beim Patienten auf das (damals) neue Anästhetikum Halothan zurückgegriffen: 10 min nach Beginn der Narkose trat aber auch hierbei ein systolischer Blutdruckabfall auf 100 mmHg auf; 10 weitere Minuten später wurde der Patient blass und zyanotisch, der Blutdruck fiel auf 80 mmHg und die Herzfrequenz stieg auf 160/min. Narkose und Operation wurden unverzüglich beendet, der Patient blieb allerdings weitere 30 min tief komatös. Die Haut fühlte sich heiß und schweißig an, sodass er extern mit eiskalten Umschlägen gekühlt wurde. Komplett erwachte der Patient erst nach 1½ Stunden. Verschiedene nachfolgende Untersuchungen (Röntgen, EKG und Urin- und Serumwerte) blieben unauffällig.

Ein knappes Jahr später musste sich der Patient erneut einer Operation aufgrund eines Uretersteins unterziehen. Eine durchgeführte Spinalanästhesie blieb diesmal folgenlos.

Aus der Analyse von 38 Narkoseverläufen innerhalb der Familie und den zehn Todesfällen mit teils sehr ähnlichen Symptomen (Temperaturanstiege bis 43°C) konnten Denborough und Lovell auf einen dominanten Erbgang schließen.

Literatur beim Verfasser

Korrespondierender Autor
Priv.-Doz. Dr. med. habil. Henrik Rüffert
Leiter MH-Diagnostik
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig
Tel.: 0341 9717700, Fax: 0341 9717709
E-Mail: henrik.rueffert@medizin.uni-leipzig.de