

DGAIInfo

Empfehlung zur Therapie der malignen Hyperthermie*¹

Die aktualisierte Empfehlung zur Therapie der malignen Hyperthermie ersetzt die entsprechende Leitlinie aus dem Jahre 2002 und richtet sich an alle klinisch tätigen Anästhesisten und Intensivmediziner [1]

Einführung

Die Maligne Hyperthermie (MH) ist eine metabolische Myopathie, der ein genetisch determinierter Defekt der intrazellulären Ca^{2+} -Homöostase zugrunde liegt und die bei disponierten Patienten durch volatile Inhalationsanästhetika und depolarisierende Muskelrelaxantien ausgelöst werden kann [2]. Durch die unkontrollierte intramuskuläre Freisetzung von Ca^{2+} -Ionen über funktionell veränderte sarkoplasmatische Ca^{2+} -Kanäle, den Dihydropyridin- und Ryanodinrezeptoren, kann sich innerhalb kürzester Zeit eine lebensbedrohliche Stoffwechselentgleisung entwickeln [3].

Für Deutschland wurde die Inzidenz von fulminanten MH-Verläufen mit 1:60.000 Allgemeinanästhesien angegeben, bei einer geschätzten Prävalenz der genetischen Veranlagung von 1:10.000 [4]. Es gilt als gesichert, dass die MH bei allen ethnischen Gruppen vorkommt, es sind beide Geschlechter betroffen, wobei eine Prädominanz des männlichen Geschlechts und von Kindern bzw. Jugendlichen vermutet wird.

Klinische Symptomatik

Die klinische Erscheinungsform der MH ist variabel und reicht von der abortiven Form mit nur einem oder wenigen Symptomen oder einer geringen Ausprägung verschiedener Symptome über moderate Verlaufsformen bis hin zur fulminanten MH-Krise [2]. Hierbei werden Frühsymptome und Spätsymptome unterschieden.

Frühsymptome

- Eine MH kann zu jedem Zeitpunkt während einer Allgemeinanästhesie auftreten. Das häufigste Frühsymptom der MH-Krise (> 80 % d. F.) sind tachykarde Herzrhythmusstörungen, supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien sowie Extrasystolien bis hin zum Herzstillstand.
- Ein sensitives und spezifisches Frühzeichen der MH beim kontrolliert beatmeten Patienten ist aufgrund der exzessiven CO_2 -Produktion ein rascher

Anstieg der endexpiratorisch gemessenen CO_2 -Konzentration bei unveränderten Beatmungsbedingungen. Spontanatmende bzw. nicht-relaxierte Patienten können in der Frühphase durch Hyperventilation auffallen. Der CO_2 -Absorber am Narkosegerät kann stark erwärmt sein.

- Ein weiteres Frühwarnzeichen kann ein Masseter-spasmus ("Trismus") unmittelbar nach Gabe von Succinylcholin sein. Nachdem die Haut in der Initialphase der MH gerötet sein kann, entwickelt sich bei stark erhöhtem Sauerstoffverbrauch im weiteren Verlauf eine Zyanose und häufig eine profuse Schweißbildung.
- Bei 50 - 80 % der Patienten tritt ein generalisierter Muskelrigor auf.

Die vorgenannten Symptome müssen als erste Indikatoren einer sich entwickelnden MH-Krise und nach Ausschluss anderer Ursachen (z.B. unzureichende Anästhesietiefe) unmittelbar zur Einleitung einer Therapie führen. Ein Abwarten bis zum Auftreten weiterer MH-typischer Symptome wie der Hyperthermie führt zu einer unvermeidbaren Verzögerung des Therapiebeginns.

Spätsymptome und Organkomplikationen

- Die Hyperthermie entwickelt sich meist langsam und ist damit in der Regel ein Spätsymptom der Erkrankung. Allerdings werden bei der fulminanten MH-Krise auch Temperaturanstiege von bis zu 1°C pro 5 Minuten registriert.
- Aufgrund des extrem erhöhten Sauerstoffverbrauchs bei exzessiv gesteigertem muskulärem Stoffwechsel kommt es zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung bei Hypoxämie.
- Bei fulminanten Verläufen können die Spätsymptome bereits frühzeitig in Erscheinung treten. Als Zeichen der sekundären Organschädigung können ein zerebraler Krampfanfall, ein Hirnödem,

* Beschluss des Engeren Präsidiums der DGAI vom 11.04.2008.

¹ Revidierte Version 2008: Erarbeitet unter maßgeblicher Mitwirkung von N. Roewer, F. Schuster und F. Wappler. ▶

- ▶ eine Myoglobinurie und/oder ein Herz-Kreislauf-Stillstand auftreten.
- Wird die initiale Phase überlebt, drohen nach fulminanten Krisen sekundäre Organkomplikationen, wie akutes Nierenversagen, profunde kardiale und pulmonale Funktionsstörungen, neurologische Komplikationen sowie eine Verbrauchskoagulopathie.

Laborbefunde

Die Labordiagnostik der MH muss zur Verifizierung der Diagnose frühzeitig erfolgen. In der Blutgasanalytik finden sich eine kombinierte respiratorische und metabolische Azidose mit negativem Basenüberschuss, Laktatämie, Hyperkapnie und Hypoxämie.

- Eine fulminante MH-Krise liegt vor, wenn ein paCO_2 von ≥ 60 mmHg, ein Basendefizit von > 8 mval/l und/oder ein rasanter Temperaturanstieg auf $> 38,8^\circ \text{C}$ (ohne andere Ursache) gemessen werden [5]. Schwieriger zu diagnostizieren sind abortive Verlaufsformen einer MH-Krise mit nur mäßigem Hypermetabolismus, laviertem Beginn und protrahiertem Verlauf, die jederzeit exazerbieren können.
- Der zelluläre Hypermetabolismus führt zu einem Mangel an energiereichen Phosphaten (ATP etc.) mit der Folge von schwerwiegenden Permeabilitätsstörungen der Skelettmuskelzellmembranen. Als Folge der Permeabilitätsstörung werden intrazelluläres Kalium und Kalzium in die Blutbahn freigesetzt. Im späteren Verlauf (> 4 Stunden) sind in der Regel exzessive Erhöhungen der Creatinphosphokinase (CK) und der Transaminasen messbar. Bei schweren Schädigungen der Skelettmuskulatur findet sich zudem Myoglobin im Blut und Urin.

Therapie

Die Therapie der MH muss nach Diagnosestellung unverzüglich eingeleitet und konsequent durchgeführt werden. Die kausale und symptomatische Therapie der fulminanten MH sind personalintensiv, die Unterstützung durch weitere Anästhesisten und Pflegepersonal muss unmittelbar organisiert werden. Zum reibungslosen Ablauf der Maßnahmen wird die Erstellung eines Algorithmus empfohlen (Abb. 1).

Primärmaßnahmen

- An erster Stelle der Therapie steht die sofortige Beendigung der Zufuhr von MH-Triggersubstanzen (Sevofluran, Desfluran, Isofluran, Enfluran, Halothan, Succinylcholin).
- Der Narkosegasverdampfer muss zur Sicherheit und Vermeidung möglicher Leckagen vom Nar-

kosegerät entfernt werden. Die kontrollierte Beatmung wird zur Aufrechterhaltung bzw. Normalisierung der Sauerstoffsättigung mit einem FiO_2 von 1,0 und einem Frischgasfluss von mindestens 10 l/min. fortgeführt. Die endtidale CO_2 -Konzentration wird durch Hyperventilation (ca. 3 - 4faches des Atemminutenvolumens) auf Normalwerte eingestellt. Ein Auswechseln des Narkosegerätes ist hingegen nicht indiziert und könnte sogar zu unnötigen Zeitverlusten führen [6].

- Die Anästhesie wird total intravenös mit Opioiden und Sedativa fortgeführt, die Relaxierung erfolgt bei Bedarf mit einem nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans.
- Zur Sicherung der Diagnose müssen frühzeitig Blutproben (Blutgasanalyse, Elektrolyte, CK, Transaminasen, Laktat und Myoglobin) entnommen werden.
- Entscheidend für die Prognose ist die schnellstmögliche Infusion von Dantrolen in einer Dosierung von zunächst 2,5 mg/kg [7]. Die Bolusgabe von Dantrolen muss eventuell mehrmals in fünfminütigen Abständen wiederholt werden, bis sich die hypermetabole Stoffwechsellaage wieder normalisiert hat und keine MH-Symptome mehr nachweisbar sind. Tritt unter Bolusgabe von Dantrolen (> 20 mg/kg) keine Besserung ein, sollte die Diagnose MH überdacht werden.
- Anschließend wird die Dantrolentherapie fortgeführt, um nach erfolgreicher Primärtherapie ein erneutes Auftreten von MH-Symptomen zu verhindern. In Abhängigkeit von der initial notwendigen Dosierung, erhalten die Patienten 5 mg/kg/24h Dantrolen (nach Applikation von 2,5-5,0 mg/kg Dantrolen) bzw. 10 mg/kg/24h Dantrolen (nach Applikation von 7,5 - 10,0 mg/kg Dantrolen) infundiert [8].

Eine Injektionsflasche enthält 20 mg Dantrolen-Natrium sowie 3 g Mannitol als Trockensubstanz, nach Lösung mit 60 ml Aqua dest. beträgt der pH-Wert 9,5 (ein Karton enthält 12 Fl. Dantrolen® à 20 mg sowie 12 Fl. Wasser für Injektionszwecke).

Bei Anfertigung der Lösung ist darauf zu achten, dass die Lösung geschüttelt wird, bis diese klar ist. Die gebrauchsfertige Lösung ist vor Licht geschützt bei $15-25^\circ \text{C}$ aufzubewahren und nicht länger als sechs Stunden verwendbar. Bei adäquater Therapie eines 70 kg schweren Patienten zunächst mit 2,5 mg/kg Dantrolen müssten insgesamt 175 mg Substanz entsprechend dem Inhalt von 9 Injektionsflaschen gelöst und verabreicht werden. Bei schwereren Patienten oder höherem Bedarf können diese Mengen leicht das drei- bis vierfache betragen. Hieraus erklärt sich u. a. der ▶

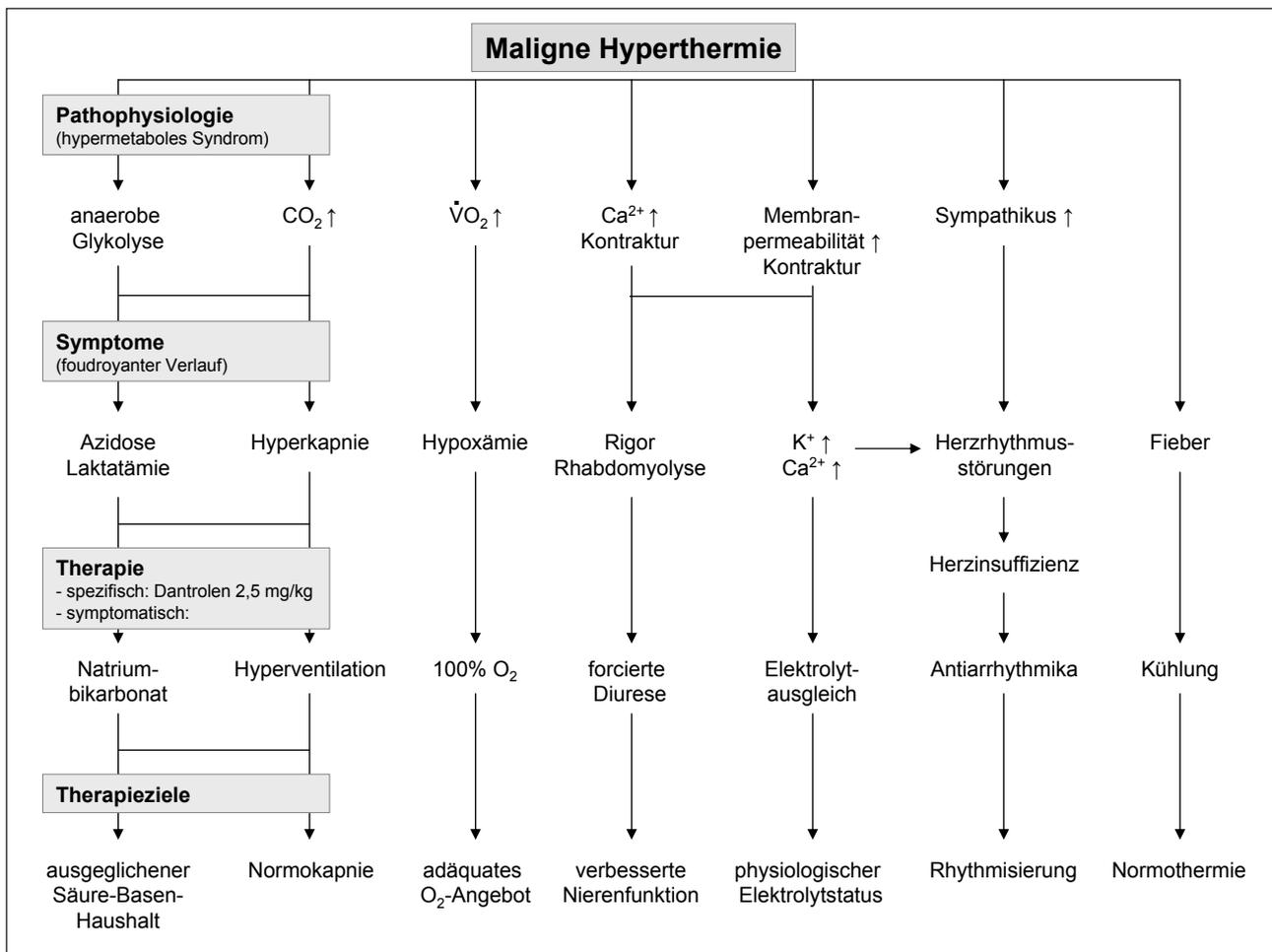


Abb. 1:

- ▶ hohe Personalbedarf bei der Therapie der MH-Krise.

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

In therapeutischen Dosierungen weist Dantrolen nur geringe Effekte auf den Herzmuskel und die glatte Muskulatur auf. Bei extravasaler Injektion des alkalischen Dantrolens drohen Gewebnekrosen, daher sollte es bei längerer Therapie-dauer zentralvenös zugeführt werden. Weiterhin wurden Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Diarrhö sowie allergische Reaktionen nach Dantrolengabe beschrieben. Bei Anwendung in der Gravidität, bei Neugeborenen und Kindern

wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet.

Eine Bevorratung von mindestens 10 mg/kg Dantrolen für den Erwachsenen ist zur Notfalltherapie der MH notwendig. Dantrolen sollte zentral in der operativen Einheit, in Kliniken mit weiter auseinanderliegenden Operationseinheiten auch an mehreren prädestinierten Stellen, gelagert werden. Auch in anästhesiologischen Praxen, die Patienten ambulant in Allgemeinanästhesie versorgen, ist eine adäquate Vorratshaltung von Dantrolen obligat.

- Von wesentlicher Bedeutung ist die engmaschige Kontrolle des therapeutischen Erfolgs durch Messung relevanter Parameter (Hämodynamik, Muskeltonus, endtidale CO_2 -Konzentration sowie Blutgasanalysen, Kalium im Serum und Creatinkinase).
- Eine metabolische Azidose wird mit Natriumhydrogenkarbonat nach Maßgabe des Säure-Basen-Status korrigiert. Der kontinuierliche Ausstrom von Laktat aus der Zelle kann zu wieder- ▶

- ▶ holtem Bedarf an Natriumhydrogenkarbonat führen, da Laktat nur langsam durch die Zellmembran austritt.
 - Kardiale Arrhythmien bessern sich zumeist unter Gabe von Dantrolen, Anpassung der Ventilation und Korrektur der Azidose. Bei therapieresistenten Herzrhythmusstörungen auch nach Dantrolengabe, ist eine symptomatische antiarrhythmische Therapie indiziert. Kalziumantagonisten induzieren durch eine Interaktion mit Dantrolen eine Hyperkaliämie, die zu einem erneuten Auftreten der MH-Symptomatik und/oder zu schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen sowie einem "Low-cardiac-output"-Syndrom führen kann und deren Gabe daher nicht indiziert ist. Digitalispräparate sind ebenfalls kontraindiziert, da Glykoside den intrazellulären Ca^{2+} -Einstrom verstärken und somit die myoplasmatische Ca^{2+} -Konzentration steigern.
 - Zur Therapie der durch die metabolische Azidose und Rhabdomyolyse induzierten Hyperkaliämie empfiehlt sich neben der forcierten Diurese mit Schleifendiuretika die Zufuhr einer Glukose-Insulin-Infusion.
 - Sofern notwendig, wird der Kreislauf nach Bedarf mit Volumen und/oder Vasopressoren stabilisiert. Zur Inotropiesteigerung kann alternativ Calcium eingesetzt werden.
 - Der Operateur muss frühzeitig von der Verdachtsdiagnose einer MH unterrichtet werden. Bei Entwicklung der MH noch vor Beginn einer elektiven Operation sollte der Eingriff auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Nach Beginn der Operation oder bei dringlicher Indikation muss gemeinsam mit dem Operateur eine Entscheidung über Fortführung oder Abbruch der Operation getroffen werden. Auf jeden Fall sollte eine zügige Beendigung des Eingriffs angestrebt werden.
- Schleifendiuretika auf 1-2 ml/kg/h gesteigert werden.
- Nach Stabilisierung des Patienten ist die Überwachung sowie spezifische und symptomatische Therapie für mindestens 24 Stunden auf einer anästhesiologischen Intensivstation erforderlich. Die Laborparameter (insbesondere Blutgasanalysen, Elektrolyte, CK, Blutbild und Nierenfunktionswerte) müssen engmaschig kontrolliert werden. Neben der Gefahr der Hyperkaliämie muss auch mit einem Anstieg des Serumnatriums durch die Infusions- und Azidose-therapie (Natriumhydrogenkarbonat!) gerechnet werden. Die Messungen der CK, Transaminasen und Myoglobin (im Serum und Urin) geben Aufschluss über das Ausmaß der Muskelschädigung. Kontrollen des Blutbildes können bei krisenhaften Verläufen Hinweise auf eine Hämolyse geben. Bei schweren Verläufen sind aufgrund von Schock, Freisetzung von Gewebsthromboplastin und Hämolyse Fälle von disseminierter intravasaler Gerinnung und Verbrauchskoagulopathie beschrieben worden. Daher sollte frühzeitig mit einer niedrig-dosierten Heparin-Prophylaxe begonnen und die Gerinnungsparameter regelmäßig kontrolliert werden.
 - Bei frühzeitigem Erkennen der Symptomatik und unverzüglicher Behandlung kann die MH zumeist erfolgreich therapiert werden. So konnte die Mortalität in den letzten Jahren auf weit unter 10% gesenkt werden [2]. Von entscheidender Bedeutung für den Patienten und dessen Blutsverwandte ist die Aufklärung und Beratung über die Veranlagung zur MH, um weitere Narkosezwischenfälle beim Patienten und dessen Blutsverwandten zu vermeiden. Dem Patienten muss ein Attest über die MH-Veranlagung ausgestellt werden (Anästhesieausweis der DGAI für Notfälle) sowie eine Zuweisung zur weiteren Beratung und MH-Diagnostik an ein MH-Zentrum erfolgen (Appendix).

Sekundärmaßnahmen

- Der Anstieg der Körpertemperatur ist selten ein Frühsymptom der MH-Krise, daher gehören Oberflächenkühlung, Infusion von kalten Lösungen und/oder Eiswasserspülungen in der Regel zu den Sekundärmaßnahmen.
- Ein dieser Situation angemessenes Monitoring umfasst neben zusätzlichen peripheren Zugängen das Einlegen einer arteriellen Kanüle und eines zentralvenösen Katheters. Zum Monitoring der Nierenfunktion muss ein Blasenkatheter gelegt werden. Zur Vermeidung eines akuten Nierenversagens, das aufgrund einer Schocksymptomatik und Rhabdomyolyse entstehen kann, ist eine forcierte Diurese mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr notwendig. Bei unzureichender Urinproduktion muss die Diurese durch Gabe von

Weiterführende Informationen zur MH

Weiterführende Informationen sind direkt bei den im Appendix aufgeführten MH-Zentren sowie der MH-Hotline erhältlich. Darüber hinaus haben Experten der deutschen MH-Zentren eine Broschüre zum Thema MH erstellt; diese kann direkt bei den Verantwortlichen oder im Internet unter der Adresse der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie der Universität Leipzig bezogen werden:

(<http://www.klinikum.uni-leipzig.de/kliniken.html>)

Weitere interessante Informationen finden sich auf der Homepage der European Malignant Hyperthermia Group (<http://www.emhg.org>). ▶

► **Literatur**

1. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Leitlinie zur Therapie der Malignen Hyperthermie. Anästh Intensivmed 2002; 43: 50-54.
2. **Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K:** Malignant hyperthermia. Orphanet J Rare Diseases 2007; 2: 1-14.
3. **Jurkatt-Rott K, McCarthy TV, Lehmann-Horn F:** Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. Muscle Nerve 2000; 23: 4-17.
4. **Hartung E, Anetseder M, Olthoff D, Deutrich C, Lehmann-Horn F, Baur C, Mortier W, Tzanova I, Doetsch S, Quasthoff S, Hoffmann M, Schwefler B, Jantzen JP, Wappler F, Scholz J:** Die regionale Verbreitung der Maligne Hyperthermie Veranlagung in Deutschland: Stand 1997 Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1998; 33: 238-243.
5. **Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, Kaplan RF, Muldoon SM, Nelson TE, Ørding H, Rosenberg H, Waud BE, Wedel DJ:** A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology 1994; 80: 771-779.
6. **Reber A, Schumacher P, Urwyler A:** Effects of three types of management on the elimination kinetics of volatile anaesthetics. Anaesthesia 1993; 48: 862-865.
7. **Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weißhorn R, Wappler F:** Dantrolene: a review on pharmacology, therapeutic use and new developments. Anaesthesia 2004; 59: 364-373.
8. **Podranski T, Bouillon T, Schumacher PM, Taguchi A, Sessler DI, Kurz A:** Compartmental pharmacokinetics of dantrolene in adults: do malignant hyperthermia association dosing guidelines work? Anesth Analg 2005; 101: 1695-1699.

Appendix:**Muskelzentrum Ruhrgebiet**

Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum

Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

Krankenhaus Hannover Nordstadt
Haltenhoffstraße 41, 30167 Hannover

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

Krankenhaus Köln-Merheim / Universität Witten/Herdecke
Ostmerheimer Straße 200, 51109 Köln

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie

Universität Leipzig
Liebigstraße 20a, 04103 Leipzig

Klinik für Anästhesiologie

Johannes-Gutenberg-Universität
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

Insitut für Angewandte Physiologie

Muskelzentrum der Universität Ulm
Albert-Einstein-Allee 11, 89069 Ulm

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Universität Würzburg
MH-Ambulanz
Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg

Hotline MH-Notfälle

Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin
Klinikum Heilbronn
Postfach, 74064 Heilbronn.