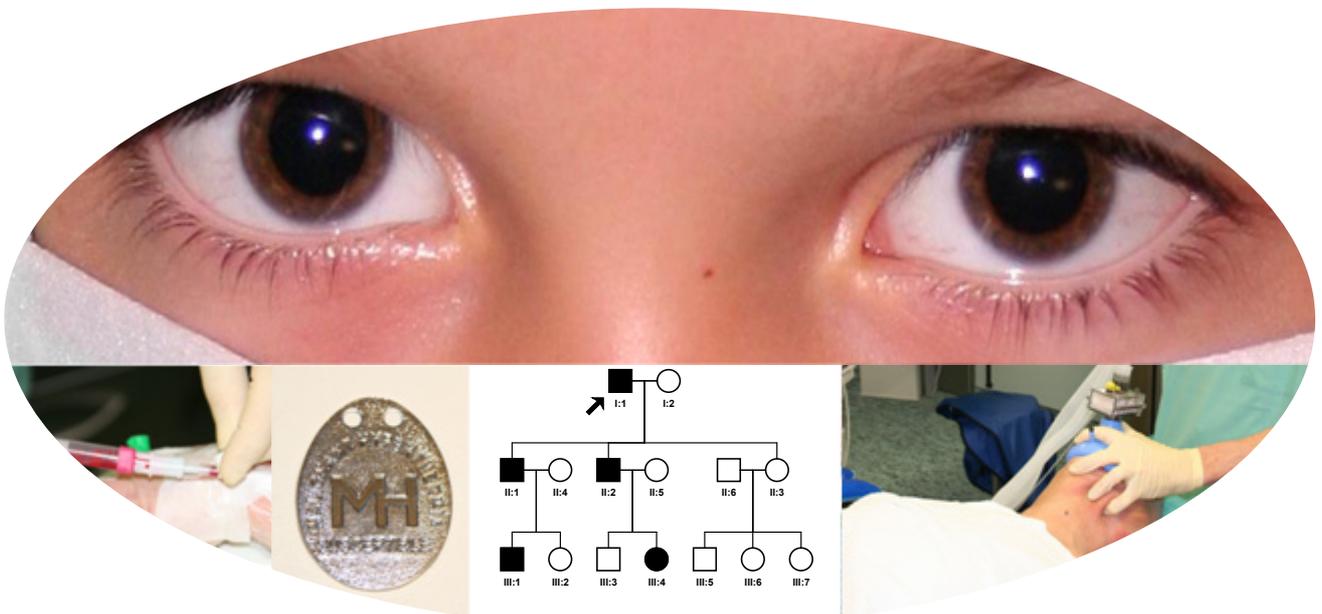


# Maligne Hyperthermie



Informationsbroschüre für Patienten



4. aktualisierte Auflage

Impressum

Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Department für Operative Medizin  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
Prof. Dr. Henrik Ruffert  
Liebigstraße 20  
04103 Leipzig

Mitarbeit: Prof. Dr. Wappler (Köln); Prof. Dr. Lehmann-Horn (Ulm),  
Prof. Dr. Scholz (Kiel); PD Dr. Hartung (Frankfurt/O.); Prof. Dr. Urwyler (Basel)

Druck: Eigendruck  
Stand: 01.02.2010

## 1. Vorbemerkung

Die Mitteilung eines medizinischen Befundes oder einer Diagnose erzeugt bei jedem Betroffenen Fragen, manchmal sogar Ängste. Diese Reaktion ist verständlich, insbesondere wenn es sich um einen vorher unbekanntem Begriff handelt und evtl. gleichzeitig noch eine potentielle Gefährdung für die gesamte Familie signalisiert wird. Bei der Disposition zur Malignen Hyperthermie (MH) handelt es sich aber zunächst um keine Erkrankung, sondern um eine erbliche Veranlagung, die nur unter bestimmten Belastungsumständen - vornehmlich bei Narkosen - zu einer Gefahr werden kann. Es ist das Verdienst australischer Ärzte (M.A. Denborough und R.R.H. Lovell, 1960), aus den Angaben eines Patienten über mehrere tödliche Narkosezwischenfälle in der Familie und seiner daraus begründeten Angst vor der bevorstehenden Narkose die richtigen Schlüsse gezogen zu haben. Die genaue Beobachtung des Patienten führte zum rechtzeitigen Abbruch der Narkose, einer sein Überleben sichernden Behandlung des Zwischenfalls und zu der Erkenntnis, dass in einer entsprechend erblich belasteten Familie Narkosemittel eine lebensgefährliche Komplikation auslösen können. Seitdem sind durch umfangreiche Forschungsarbeiten viele Einzelheiten dieser speziellen Muskelfunktionsstörung aufgeklärt worden.

Es kann deshalb heute festgestellt werden:

***Die Veranlagung zur Malignen Hyperthermie ist sicher feststellbar; dadurch bedingte Zwischenfälle können verhindert bzw. bei einer bislang unbekanntem Veranlagung auftretende Komplikationen können ausreichend behandelt werden.***

Das setzt allerdings eine ausreichende Information bei Patienten und Ärzten und eine aktive Mitarbeit der Betroffenen voraus. Diese kleine Broschüre soll den aktuellen Wissensstand zusammenfassen und durch eine einfache und gleichzeitig exakte Darstellung die Bewältigung des Problems MH erleichtern. Sie kann die notwendige erweiterte Detailbesprechung mit Ihren behandelnden Ärzten nicht ersetzen, sondern nur die Basisinformationen vermitteln. Für mögliche weitere spezielle Fragen sind die zentralen Auskunftsstellen in Deutschland, Österreich und der Schweiz und die MH-Diagnostikzentren jederzeit bereit und erreichbar. Wir wollen, dass die Diagnose Maligne Hyperthermie ihren Schrecken verliert und Sie nicht zu Schaden kommen.

## 2. Symptome der Malignen Hyperthermie

Im täglichen Leben ist die Gesundheit eines Menschen mit der Disposition zur MH praktisch nicht beeinträchtigt. Erhält ein Patient mit dieser Veranlagung jedoch bestimmte Narkosemedikamente, kann es zu einer unkontrollierten Aktivierung des Stoffwechsels der gesamten Muskulatur kommen. Da die Störung im Gegensatz zur normalen Muskelarbeit auf der Ebene der Einzelzelle abläuft, erfolgt kein Abbruch durch körperliche Erschöpfung. Vielmehr werden durch die exzessive Muskelarbeit (Kontraktur) die Stoffwechselfvorgänge in schließlich lebensbedrohlichem Umfang überfordert. Das vom Arzt beobachtete Bild der MH ist nicht einheitlich: zahlreiche Symptome variieren in der Reihenfolge und Schnelligkeit ihres Auftretens sowie in der Stärke ihrer Ausprägung. Eine MH-Krise kann sich bereits kurz nach dem Beginn einer Narkose manifestieren, es sind jedoch zahlreiche Fälle bekannt, in denen sich eine MH erst langsam, nach einem zunächst vollkommen unauffälligen Narkoseverlauf entwickelt hat. Auch während der Überwachungszeit nach einer Narkose im Aufwachraum ist das Auftreten einer MH-Krise noch möglich. Die wichtigsten Symptome sind:

➤ **Masseterspasmus:**

Eine ausgeprägte Verkrampfung der Kaumuskulatur, welche die für eine künstliche Beatmung erforderliche Intubation (das Einführen eines Beatmungsschlauches in die Luftröhre) des Patienten erschwert bzw. unmöglich macht.

➤ **Generalisierte Muskelrigidität:**

Eine Versteifung oder Verkrampfung der gesamten Skelettmuskulatur.

➤ **Herzrhythmusstörungen:**

Der überhöhte Stoffwechsel zwingt das Herz zu Höchstleistungen, um die Sauerstoffversorgung und den Abtransport von Endprodukten des Stoffwechsels aufrecht zu erhalten. Dies führt zu einem beschleunigten und unregelmäßigen Herzschlag.

➤ **Steigerung der Atemfrequenz:**

Wegen des erhöhten Sauerstoffverbrauchs und der hohen Produktion von Kohlendioxid muss auch die Atmung maximal gesteigert werden.

➤ **Veränderungen im Elektrolythaushalt:**

Die Stoffwechselstörungen in den Muskelzellen führen letztlich zu einer Übersäuerung des gesamten Organismus.

➤ **Myoglobinurie:**

Durch die Zerstörung von Muskelzellen kommt es zu einer Freisetzung von Muskeleiweißen, die u. a. eine rötlich-braune Verfärbung des Urins hervorrufen.

➤ **Exzessiver Temperaturanstieg:**

Der Temperaturanstieg war zwar namensgebend für die Erkrankung, tritt jedoch meist erst im Spätstadium einer voll ausgebildeten MH-Krise auf.

Das Zusammenspiel all dieser Veränderungen kann ein Entgleisen der gesamten Stoffwechsellage bewirken und stellt für den Patienten eine lebensbedrohliche Situation dar. Die hierbei wirkenden Mechanismen sind ausführlich im Anhang unter „Pathophysiologie der Malignen Hyperthermie“ beschrieben.

Die große Bandbreite des klinischen Bildes einer MH-Krise macht die Diagnose auch für den erfahrenen Anästhesisten oft sehr schwierig. Er wird jedoch durch die Änderung des Narkoseverfahrens (Abbruch der Narkose bzw. Entzug der auslösenden Medikamente oder den sogenannten Triggersubstanzen, s. u.) und geeignete Maßnahmen das Fortschreiten der MH-Manifestation verhindern.

In Fällen eines begründeten MH-Verdachts (Betroffene oder deren Blutsverwandtschaft) ist nachfolgend die Austestung der MH-Veranlagung (Disposition) mittels des sogenannten In-vitro-Kontrakturtests (IVKT) oder, falls möglich, über eine genetische Blutanalyse unumgänglich. Hierfür stehen wenige spezialisierte MH-Zentren zur Verfügung.

### 3. MH-Triggersubstanzen (Auslöser) und sichere Narkoseverfahren

Die Maligne Hyperthermie wird durch bestimmte Narkosemedikamente, sogenannte **Triggersubstanzen**, ausgelöst. Es handelt sich dabei um Medikamente, die bei Allgemeinanästhesien (Narkosen) eingesetzt werden und üblicherweise wenige Nebenwirkungen haben. Wird eines dieser Mittel bei einem Patienten mit der Anlage zur MH verwendet, ist die Auslösung des beschriebenen Krankheitsbildes möglich, das unbehandelt tödlich enden kann.

#### **Triggersubstanzen (Auslöser) der Malignen Hyperthermie**

- 1. Inhalationsanästhetika (Halothan, Enfluran, Isofluran, Desfluran, Sevofluran)**
- 2. Depolarisierende Muskelrelaxantien (Succinylcholin)**

Es stehen andererseits eine Vielzahl von Narkosemitteln zur Verfügung, deren sichere Anwendbarkeit bei MH-Patienten bewiesen ist. Dies ermöglicht die Durchführung von Verfahren der Regional- und Allgemeinanästhesie auch bei MH-Patienten. Welches dieser Narkoseverfahren für einen anstehenden Eingriff geeignet ist, wird vom Narkosearzt in jedem Einzelfall sorgfältig abgewogen.

#### **Sichere Narkosemedikamente**

- 1. Totale intravenöse Allgemeinanästhesie (TIVA):**
  - Benzodiazepine, Barbiturate, Propofol, Opioide, Ketamin, Lachgas
  - nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien wie Pancuronium, Atracurium, Vecuronium, Mivacurium, Rocuronium
  - Antagonisierung mit Neo- oder Pyridostigmin und Atropin
- 2. Regionalanästhesie (unter Anwendung handelsüblicher Lokalanästhetika):**
  - Spinalanästhesie
  - Periduralanästhesie
  - Nervenblockaden an der oberen und unteren Extremität

Folgende **Sicherheitsregeln** müssen bei der Narkosedurchführung eingehalten werden:

- Wesentliche Grundlage für die sichere Durchführung ist die **frühzeitige Information des Narkosearztes über die familiäre Disposition (Veranlagung) zur Malignen Hyperthermie**. Dies gilt für jedes getestete oder ungetestete Familienmitglied, um organisatorische Maßnahmen der Anästhesieabteilung zu erleichtern. Bei Wahleingriffen muss dieses Thema spätestens beim **Informationsgespräch mit dem Narkosearzt (Prämedikationsvisite)** angesprochen werden, die Vorlage schriftlicher Unterlagen (z.B. MH-Ausweis, Befund eines Test-Zentrums) ist empfehlenswert. Während der Schwangerschaft sollte bereits frühzeitig mit dem für die Entbindungsstation zuständigen Narkosearzt Kontakt aufgenommen werden. Um für Notfalleingriffe

ebenfalls eine vergleichbar gute Benachrichtigung sicherzustellen, sollten alle MH-Patienten **einen Notfallausweis oder Ähnliches (z.B. Plakette) tragen**, die den behandelnden Arzt über die MH-Disposition informiert. Bezugspersonen (Arbeitsstelle, Schulen und Kindergärten o. a.) sollten ebenfalls über die Disposition aufgeklärt werden, um bei Unfällen entsprechende Informationen weitergeben zu können.



- Bereits vor der Durchführung einer Narkose erhält der Patient eine sogenannte Prämedikation, die ihm hilft, mit den Aufregungen und Ängsten vor einem operativen Eingriff besser zurechtzukommen. Während Regional- und Allgemeinanästhesien werden die Lebensfunktionen des Patienten mittels verschiedener Verfahren überwacht. Das EKG sowie die Messung des Blutdruckes und der Temperatur, des Sauerstoffgehaltes im Blut und der Zusammensetzung der Ein- und Ausatemluft zeigen dem Narkosearzt jede Abweichung sofort an.
- Mit dem Medikament Dantrolen<sup>®</sup> steht seit vielen Jahren eine Substanz zur Verfügung, die eine zuverlässige Behandlung der MH-Krise ermöglicht. Um im Notfall einen sofortigen Therapiebeginn zu gewährleisten, muss in allen Einrichtungen, in denen Narkosen durchgeführt werden, ein Vorrat an Dantrolen<sup>®</sup> verfügbar sein.
- In der postoperativen Phase nach einer Narkose steht auch MH-Patienten das komplette Repertoire an Schmerztherapie zur Verfügung. Besonders wichtig ist dabei die kontinuierliche Überwachung (Blutdruck, Puls, EKG, Sauerstoffsättigung im Blut, Temperatur) des Patienten, da eine MH im zeitlichen Abstand zu der stattgehabten Narkose auftreten kann. Gefährdete Patienten müssen auch nach Minimaleingriffen für mehrere Stunden nachbeobachtet werden; bei allen anderen Eingriffen ist eine stationäre Aufnahme für wenigstens 24 Stunden erforderlich.

## 4. Genetik der Malignen Hyperthermie

Die Veranlagung zur MH wird vererbt und folgt dabei einem autosomal dominanten Erbgang. "Autosomal" bedeutet, dass die Veranlagung unabhängig vom Geschlecht weitergegeben wird, also Frauen und Männer etwa gleich häufig betroffen sind. "Dominant" bedeutet, dass jeder, der die Veranlagung zur MH trägt, auch klinisch gefährdet ist, d.h. es gibt nach heutigem Wissensstand keine "stummen" Überträger oder das Überspringen einer Generation. Am häufigsten liegt die Ursache für eine MH-Veranlagung in sog. „Punktmutationen“ (kleinste Veränderungen der Erbanlagen), die im Gen für den Ryanodinrezeptor 1 (RyR1) auftreten und nachfolgend den Kalziumstoffwechsel der Muskelzellen beeinflussen.

**Die Wahrscheinlichkeit, dass die MH-Veranlagung auf die Nachkommen (Kinder) übertragen wird, beträgt 50%.**

Die Ausnahme bilden Fälle, in denen beide Elternteile eines MH-Patienten negativ sind bzw. die Veranlagung nicht tragen. Ursache für diese sehr seltene Konstellation sind häufig sogenannte „Spontanmutationen“ beim veranlagten MH-Patienten.

Die nachfolgende Abbildung verdeutlicht, wie ein typischer Stammbaum in einer Familie mit nachgewiesener MH-Veranlagung aussehen kann:

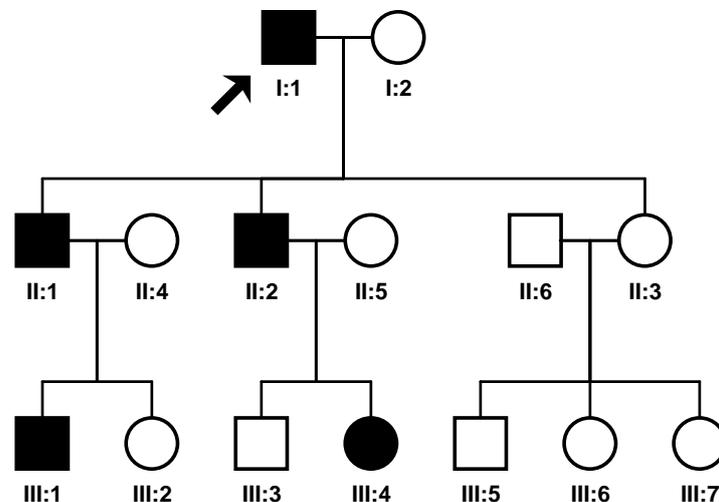


Abb. Stammbaum einer MH-Familie

Der Patient (I:1) trägt die Veranlagung zur MH, die nach einem Narkosezwischenfall diagnostiziert wurde. Zwei Söhne (II:1; II:2) haben die Veranlagung von ihm geerbt und diese ihrerseits an einen Sohn (III:1) bzw. eine Tochter (III:4) weitervererbt. Die Untersuchung der Tochter II:3 ergab, dass sie nicht MH-veranlagt ist –aufgrund des Erbganges der MH kann bei ihren Kindern (III:5; III:6; III:7) auch ohne weitere Untersuchung davon ausgegangen werden, dass sie ebenfalls MH-negativ sind.

## 5. Diagnostik der MH-Veranlagung

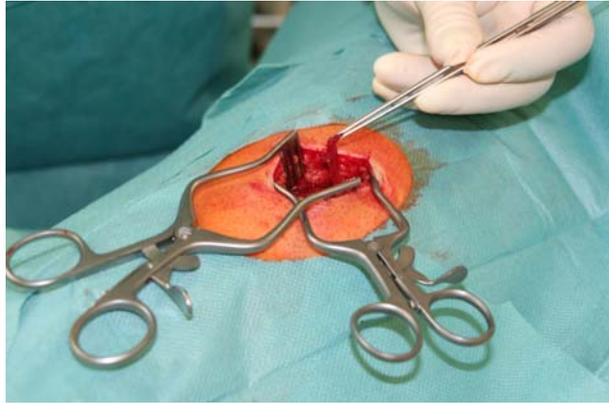
### Der In-vitro-Kontrakturtest (IVKT)

Die sicherste Möglichkeit, eine MH-Veranlagung beim Menschen zu diagnostizieren, besteht in der Durchführung eines In-vitro-Kontrakturtests. Der IVKT ist eine aufwendige Untersuchungstechnik und wird daher nur an wenigen Zentren in Europa standardisiert nach einem definierten Protokoll durchgeführt.

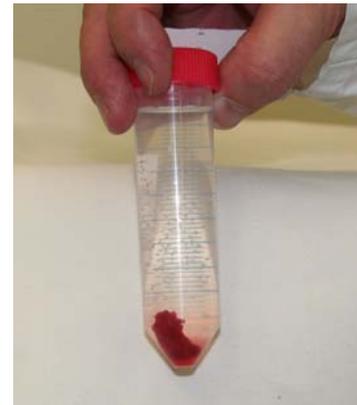


Im Vorfeld der Diagnostik ist eine schriftliche bzw. telefonische Kontaktaufnahme unerlässlich. Häufig müssen vor der Terminvergabe zunächst notwendige Unterlagen und Ergebnisse von Voruntersuchungen gesichtet bzw. angefordert werden. Telefonisch können von den Patienten im Voraus auch alle notwendigen Informationsmaterialien von den Labors angefordert werden. Die Patienten müssen am Untersuchungstermin selbst an den Ort des MH-Labors anreisen, da frische und lebensfähige Muskulatur zur Untersuchung benötigt wird. Um die Veranlagung einer Malignen Hyperthermie feststellen zu können, muss nach dem schriftlich gegebenen Einverständnis des Patienten eine Muskelprobe von der Innen- oder Außenseite des Oberschenkels entnommen werden. Insgesamt ist diese Probe ca. 2 - 3 Gramm schwer, 3 - 5 mm dick und 2 - 3 cm lang. Die Entnahme wird in jedem Fall schmerzfrei entweder durch eine örtliche Betäubung, eine regionale Nervenblockade des Beinerves in der Leiste oder in bestimmten Fällen durch eine Narkose mit Medikamenten durchgeführt, die keine MH auslösen können (z.B. bei Kindern).

Durch eine gute interdisziplinäre Kooperation lassen sich MH-diagnostische Zusatzbelastungen vermeiden: Hierzu gehört die simultane Muskelbiopsie während einer ohnehin geplanten Operation (insbesondere bei Kindern).



Während der Operateur die Wunde der Entnahmestelle vernäht, wird die entnommene Muskelprobe sofort in eine sauerstoffgesättigte Lösung eingelegt. Anschließend wird die Probe ins Labor gebracht, mit Sauerstoff versorgt und sehr sorgfältig in mehrere lebensfähige Einzelbündel mit ca. 20 mm Länge sowie ca. 2 - 3 mm Dicke getrennt.



Diese Einzelbündel werden an beiden Enden mit Fäden abgebunden, an eine Stimulationselektrode befestigt und in kleine Messkammern getaucht. Die Elektrode wird mit einem Instrument verbunden, welches die Kraft einer elektrisch stimulierten Muskelkontraktion misst.

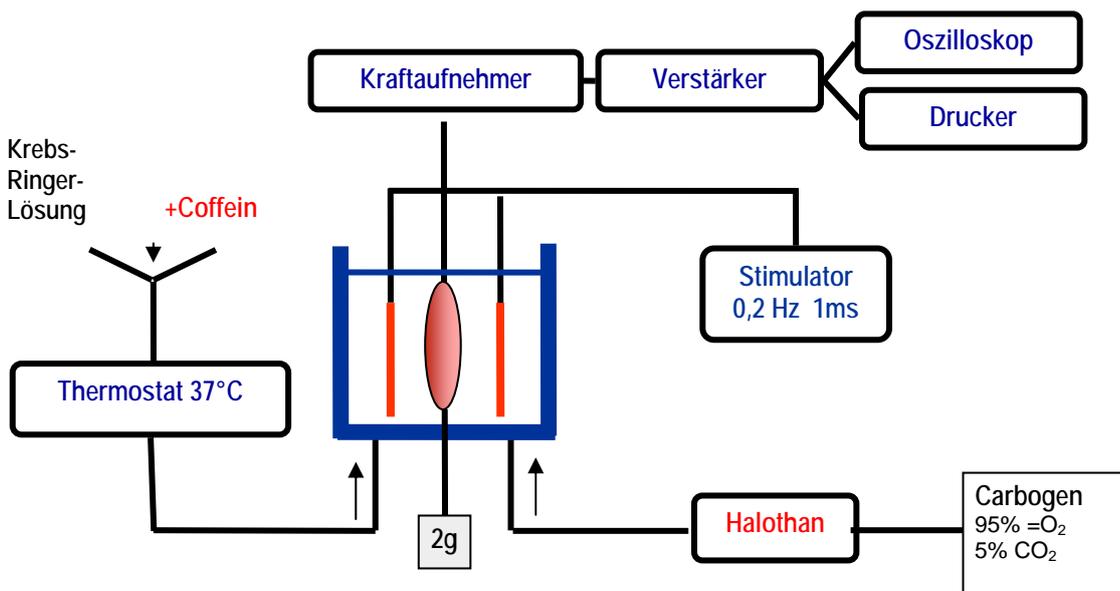


Abb. Schematischer und praktischer Aufbau der Apparatur zur Durchführung des In-vitro-Kontrakturtestes

Den Messkammern werden die beiden Testsubstanzen Halothan (0.5, 1.0, 2.0 und 3.0 Vol%) und Coffein (0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0 und 32 mM) in aufsteigenden Konzentrationen zugesetzt. Beide Testungen, Halothantest und Coffeintest, werden aus Sicherheitsgründen wiederholt. Die Unterscheidung, ob ein Patient die MH-Veranlagung hat, ist daran zu erkennen, dass ein Muskel dieses Patienten unter dem Einfluss von Halothan und Coffein mit zunehmender Dosis dieser Substanzen sich immer mehr zusammenzieht und hart wird (Kontraktur). Muskeln von Patienten ohne Veranlagung zur MH reagieren nicht in dieser Weise und ziehen sich gar nicht oder nur bei den höchsten Konzentrationen dieser Substanzen zusammen.

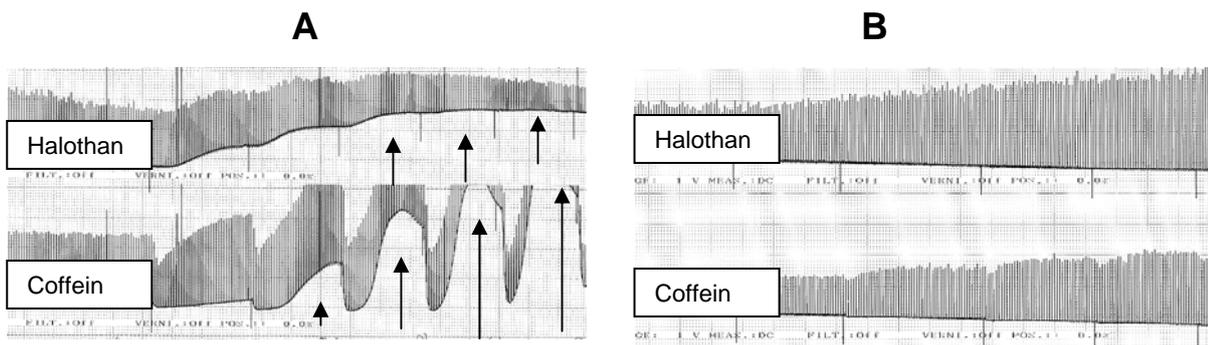


Abb. Originalaufzeichnung des Kontrakturteststreifens einer Muskelprobe bei einem MH-positivem (A) und negativem (B) Patienten: Bei **Patient A mit der Diagnose MHS** kommt es sowohl nach Halothan als auch nach Coffein zu einem Anstieg der Grundlinie vom Ausgangswert (↑) als Ausdruck der Kontraktorentwicklung bei einer MH. Der Muskel von **Patient B (Diagnose MHN)** zeigt keine Reaktion auf die beiden Testsubstanzen

Das Europäische Protokoll gibt dabei die genauen und einheitlichen Vorgaben, ab welcher Konzentration der Testsubstanzen und ab welcher Kontrakturmöhe ein getesteter Muskel als MH-empfindlich bzw. normal zu diagnostizieren ist. Weiterhin legt das Europäische Protokoll drei Diagnose-Gruppen fest: **MH empfindlich (MHS: susceptible)** sind nur die Patienten, deren Muskelbündel auf Halothan und Coffein empfindlich reagieren. Patienten, deren Muskeln weder unter diesen Halothan- noch Coffeinkonzentrationen Kontrakturen entwickeln, haben keine MH-Veranlagung und werden **MHN (normal)** klassifiziert. Darüber hinaus wurde eine Zwischengruppe von Patienten definiert, welche im Test entweder nur auf Halothan oder nur auf Coffein mit einer MH-typischen Kontraktur reagieren. Das Testergebnis ist dann als **fraglich positiv (MHE: equivocal)** anzusehen. Aus klinischen Sicherheitsgründen müssen MHE klassifizierte Patienten wie Patienten mit einer gesicherten MH-Veranlagung behandelt werden. MHS und MHE-Patienten erhalten danach die entsprechende Warnkarte.

The image shows a yellow 'Anesthesia Problem Card' form. A blue box highlights the section for 'Disposition zur malignen Hyperthermie (malignant hyperthermia susceptibility)'. This section includes checkboxes for 'in-vitro-Kontrakturtest (IVCT)', 'MH-assoziierte Mutation', and 'Keine Anästhesie mit Trigger-Substanzen'. Below this, there is a checkbox for 'Anästhesierelevante Begleiterkrankungen'. The form also contains fields for name, date, and a stamp.



Abb. Warnausweis bzw. Warnplakette mit dem Hinweis, dass die Person eine Veranlagung (Disposition) zur Malignen Hyperthermie hat.

Nach Abklingen der Betäubung ist ein örtlicher Wundschmerz zu verspüren, der das Gehen erschwert, aber nach wenigen Tagen nachlassen wird. Übrig bleibt eine ca. 4 - 5 cm lange strichförmige Narbe. Sehr selten kann es wie nach jeder Operation zu Wundheilungsstörungen oder zu Entzündungen kommen, die nachbehandelt werden müssen. Gelegentlich ist mit Empfindungsstörungen im Bereich der Narbe zu rechnen, die sich immer über einen längeren Zeitraum von mehreren Monaten selbst zurückbilden. Bitte informieren Sie das MH-Labor und Ihren Hausarzt über Störungen der Wundheilung. Die ersten zwei bis drei Tage sollten Sie zur Vermeidung solcher Heilungsstörungen zuviel Bewegung vermeiden und das Bein im Sitzen und Liegen hochlegen. Beim Duschen oder Baden sollte die Wunde mit einem wasserdichten Pflaster abgedeckt werden, solange die Fäden noch nicht entfernt sind. Die Fäden werden vom Hausarzt je nach Heilungsverlauf nach 10 - 12 Tagen entfernt.

### Genetische MH Diagnostik

Alternativ zum IVKT kann in manchen Familien die MH-Disposition auch mittels der Molekulargenetik bestimmt werden, die einige Vorteile bieten kann:

Die European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) verfasste 2001 erstmals Richtlinien, unter welchen Bedingungen eine molekulargenetische Diagnose möglich ist. Weil ein genetischer Test allein nicht immer interpretierbar ist, empfiehlt die EMHG allen Personen mit einem MH-wahrscheinlichen Narkosezwischenfall, sich einem IVKT zur Diagnoseklärung zu unterziehen (Sicherung der MH-Anlage). Eine nachfolgende genetische Untersuchung erlaubt u.U. die Identifizierung einer Mutation, die für die MH-Veranlagung verantwortlich ist. Die entsprechende Liste an Mutationen, die für eine MH Diagnostik in Frage kommen, wird regelmäßig aktualisiert.

Eine alleinige genetische Untersuchung ist nur bei den Blutsverwandten eines Anlageträgers sinnvoll, der durch IVKT diagnostiziert und bei dem eine gesicherte Mutation entdeckt wurde. In so einem Fall kann aus dem Vorhandensein der gesicherten Mutation auf die MH-Anlage geschlossen werden. Die interessierten Blutsverwandten müssen hierzu lediglich eine Blutprobe an das untersuchende Labor schicken und sich nicht selbst im Labor vorstellen. Es entsteht keine Altersabhängigkeit der Untersuchung. Wenn die gesicherte Mutation ausgeschlossen werden konnte, heißt das nicht unbedingt, dass auch die Anlage zu MH ausgeschlossen ist, denn es könnte bei diesem Individuum eine andere Mutation vorliegen. Dieses Restrisiko ist genauso groß (oder klein) wie in der Bevölkerung. Die MH-Anlage ließe sich dann nur durch einen unauffälligen IVKT vollständig ausschließen.

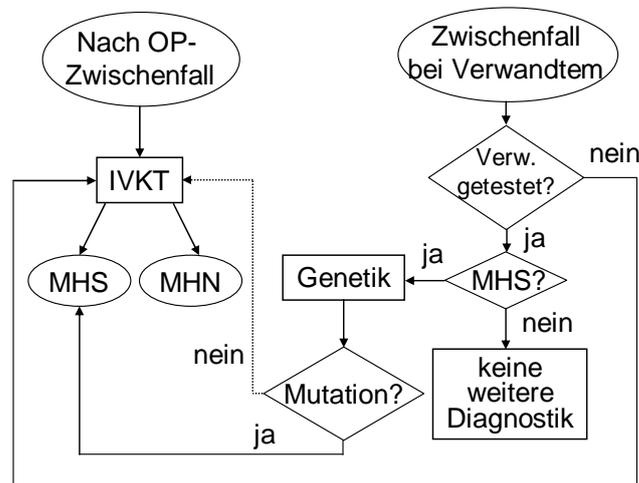
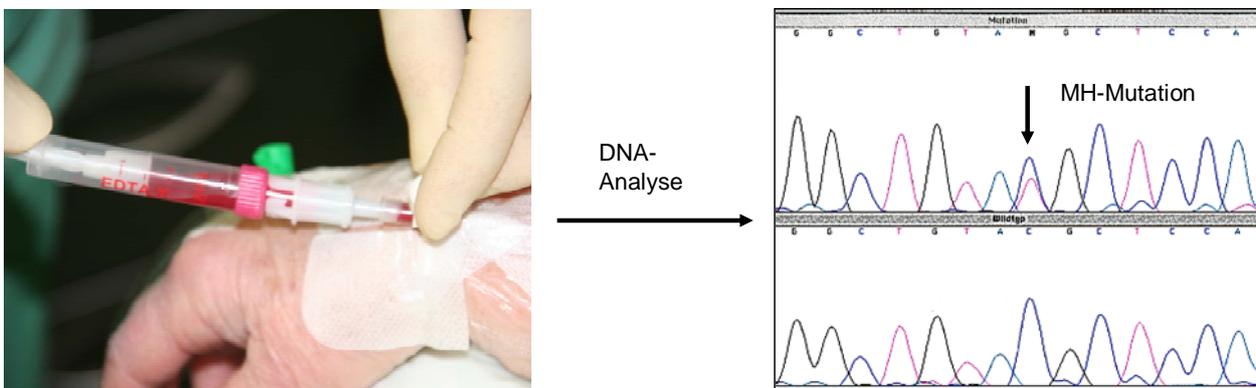


Abb. Flussdiagramm zur Testung der Anlage zu MH. Die Ellipsen beschreiben Zustände, die Trapeze Entscheidungen und die Rechtecke Aktionen.  
 MHS = MH susceptible (positiv); MHN=MH negativ.

## 6. MH-ähnliche Krankheitsbilder

Bei einem bestimmten Personenkreis kann eine vermeintliche MH-Episode an andere Krankheiten gekoppelt sein. Diese Erkrankungen können in zwei Gruppen unterteilt werden:

### **1. Muskelerkrankungen, die mit der MH vergesellschaftet sind:**

Die Betroffenen tragen in der Regel die Anlage zur MH. Mit Hilfe des IVKT lässt sich die Anlage zur MH sicher nachweisen oder ausschließen. Ein positiver IVKT beweist das Vorliegen der Anlage zur MH und damit das Vorhandensein einer primären, erblichen Störung des Kalziumstoffwechsels der Muskelzelle. Diese ist in erster Linie bei folgenden Erkrankungen:

- Central-Core-Disease (CCD): Diese Muskelkrankheit, die mit einer sog. „stammbetonten“ Muskelschwäche einhergeht, wird ebenfalls durch Veränderungen der Erbsubstanz (Mutationen) auf dem Ryanodin-Rezeptor-Gen (RYR1 Gen) ausgelöst, demselben Gen, auf dem auch fast alle bisher bekannten Mutationen liegen, die die Anlage zur MH bedingen. Insofern ist eine enge Kopplung dieser Krankheitsbilder verständlich. Patienten mit CCD tragen in der Regel die Anlage zur MH, es wurden allerdings auch Ausnahmen beschrieben.
- Multi-Mincore-Disease (MMD): Seltene Formen dieser Muskelerkrankung, die ebenfalls als Muskelschwäche bestimmter Muskelgruppen in Erscheinung tritt, beruhen auch auf Mutationen im RYR1-Gen und sind daher mit der MH vergesellschaftet.
- King-Denborough Syndrom: Zu diesem sehr seltenen Krankheitsbild gehören neben einer Muskelerkrankung verschiedene angeborene Missbildungen.

### **2. Krankheiten, bei denen MH-ähnliche Symptome auftreten können:**

Dies sind in erster Linie neuromuskuläre Erkrankungen, wie Muskeldystrophien, Myotonien u.a., die nach Gabe von Triggersubstanzen klinisch ähnliche Symptome wie bei einer MH verursachen können.

Gemeinsam ist ihnen, dass hier

- keine primäre, erbliche Störung des Kalziumstoffwechsels der Muskelzelle, sondern eine sekundäre Stoffwechselstörung vorliegt, die z. T. durch die krankheitsbedingten Veränderungen der Muskelzelle erklärt werden kann,
- ein positiver IVKT nicht auf eine genetisch bedingte MH-Anlage hinweist und in diesem Sinne falsch positiv ist. Gleichwohl ist er wie bei der MH Ausdruck einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Halothan und Coffein, die auch zur Auslösung MH-ähnlicher Symptome führen kann. Da man weiß, dass auch ein negativer IVKT bei diesen Patienten eine Gefährdung durch Triggersubstanzen bei Narkosen nicht ausschließt, sollte bei diesen Patienten generell auf die Anwendung von Triggersubstanzen verzichtet werden.

## 7. Verhaltensregeln für MHS-Patienten und ihre Familien

Die Veranlagung zur MH wird, wie bereits dargestellt, vererbt. Deshalb gelten die aufgeführten Verhaltensregeln nicht nur für positiv getestete MH-Patienten (MHS; MHE), sondern auch für alle Blutsverwandten, bei denen eine MH-Empfindlichkeit nicht mittels des IVKT ausgeschlossen wurde. Eine MH-Reaktion ist gefährlich. Deshalb muss unter allen Umständen verhindert werden, dass Personen mit vorhandener Erbanlage für MH falsch behandelt werden. Das heißt, alle nötigen Vorsorgemaßnahmen müssen zwingend angewendet werden. Die wichtigste Maßnahme für die Sicherheit der Patienten und deren Angehörige besteht in der frühzeitigen Durchführung des Muskeltestes (In-vitro-Kontrakturtest). Wichtigster Punkt ist danach die Information an die behandelnden Ärzte über das Vorliegen einer MH-Disposition oder einer anderen muskulären Störung in der Familie. Nur so kann ein adäquater Sicherheitsstandard (Vermeidung von Triggersubstanzen; ergänzende intra- und postnarkotische Überwachungsmaßnahmen, Dantrolen®-Bereitstellung) gewährleistet werden. Die Tatsache, dass Sie oder ein Mitglied in Ihrer Familie eine oder vielleicht gar mehrere Narkosen ohne Probleme überstanden haben, darf nie als Beweis aufgeführt werden, dass Sie oder Ihre Familie nicht von MH betroffen sind. Aus Sicherheitsgründen ist davon auszugehen, dass die Erbanlage für MH vorhanden ist. MH-gefährdete Personen können jedoch sicher anästhesiert und operiert werden, weil heute verschiedene Medikamentengruppen für eine Narkose zur Verfügung stehen, die bei MHS-Patienten keine MH auslösen. Es besteht somit kein Grund, vor einer Narkose als MHS-Patient Angst zu haben, wenn die eigene oder familiäre Veranlagung bekannt ist. Viele MHS-Patienten machen sich Sorgen und stellen berechnete Fragen.

### ***Die häufigsten Fragen:***

#### **Durch welche prophylaktischen Maßnahmen lässt sich eine MH verhindern?**

Bei MH-Merkmalsträgern und ihren nicht abgeklärten Blutsverwandten dürfen während Narkosen und in anderen Situationen (z.B. im Rettungsdienst) keinerlei Triggersubstanzen (Inhalationsanästhetika, Succinylcholin) der MH zur Anwendung kommen.

Darüber hinaus sollten sich positiv getestete MH-Patienten keinen körperlichen Extrembelastungen (z.B. Marathon, Triathlon, Leistungssport) oder extrem hohen Umgebungstemperaturen aussetzen. Exzessiver Alkoholgenuss oder Drogenabusus (Ecstasy o.a. Amphetamine, Kokain) können im Einzelfall ebenfalls eine MH auslösen und somit eine Gefährdung darstellen.

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

**Im Falle einer Narkose muss immer auf das Vorliegen einer MH-Empfindlichkeit hingewiesen werden.**

**Gefährdete Personen sollten immer ihren MH-Ausweis oder eine beschriftete Hals- oder Armbande bei sich tragen.**

Weil die eigentliche Ursache für die MH im Erbgut in den meisten Familien verschieden ist, können zusätzliche Verhaltensregeln notwendig sein. Diese müssen für jede Familie einzeln zusammen mit dem zuständigen MH-Diagnostikzentrum abgesprochen werden.

### **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, so dass 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 sich CCD-Patienten, in Absprache eventuell auch andere Patienten mit einer Muskelerkrankung, einem Muskeltest unterziehen. Eine dritte Gruppe wären Patienten mit ungeklärten Hyperthermieereignissen, z.B. 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 dieser Mutationen nachweisbar ist, kann ein Familienscreening zunächst molekulargenetisch erfolgen.

### **Wo kann ich auf MH 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.emhg.org> gefunden 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.

### **Was passiert nach einem Unfall, wenn ich nicht in der Lage bin, meine MH-Empfindlichkeit mitzuteilen?**

In Unfallsituationen kann das Notfallpersonal über geeignete Hilfsmittel auf das Vorliegen einer MH-Empfindlichkeit hingewiesen werden. Sie sollten den MH-Warnausweis, der Ihnen vom MH-Zentrum ausgestellt wurde, daher immer bei sich tragen. Auch Halsketten oder Armbänder mit der Beschriftung "Maligne Hyperthermie" oder ein Vermerk im Handy unter ICE (In Case of Emergency) haben sich für diesen Zweck bewährt.

### **Meine Kinder sind zu klein, um die Diagnose zu verstehen. Wie erfährt das Narkosepersonal von der MH-Empfindlichkeit, wenn ich nicht bei ihnen bin und sie notfallmäßig operiert werden müssen?**

Auch hier eignen sich Halsketten oder Armbänder. Zusätzlich empfehlen wir Ihnen, die Betreuungspersonen der Kinder zu Hause, auswärts und in der Schule über das Vorliegen einer MH-Empfindlichkeit zu informieren.

### **Was mache ich, wenn ein Arzt mir nicht glaubt, dass es MH gibt?**

Für diesen Zweck eignet sich ebenfalls der Notfallausweis/MH-Warnkarte vom behandelnden MH-Zentrum. Alle ausgebildeten Narkoseärzte wissen heute über die MH Bescheid. Bestehen bei Ihnen Zweifel hinsichtlich Ihrer Sicherheit während einer Narkose, können Sie sich in den spezialisierten MH-Zentren näher erkundigen oder um Unterstützung bitten.

### **Wir verreisen ins Ausland, können die Ärzte mich verstehen?**

"Maligne Hyperthermie", im Englischen "malignant hyperthermia" oder die Abkürzung "MH" sind international gebräuchliche Begriffe. Im Ausland ist ein Ausweis in der entsprechenden Landessprache oder in englischer Sprache nützlich. In vielen Ländern gibt es spezialisierte Kliniken, die sich mit MH befassen. Außerdem gibt es in mehreren Ländern MH-Organisationen. Adressen können Sie über Selbsthilfegruppen oder Ihr behandelndes MH-Labor in Erfahrung bringen. Adressen im Ausland und andere Informationen betreffend MH finden Sie außerdem im Internet auf der Homepage der Europäischen MH-Gruppe (<http://www.emhg.org>)

### **Gibt es für eine Person mit MH-Disposition zusätzliche Gefährdungssituationen?**

Neuere Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass mehrere unterschiedliche Veränderungen im Erbgut eine MH-Empfindlichkeit verursachen können. Dies bedeutet, dass viele Familien mit MH unterschiedliche Veränderungen im Erbgut haben, die für die Entwicklung einer MH verantwortlich sein können. Die unterschiedlichen Erbanlagen können neben der MH-Gefährdung bei einer Narkose auch andere Auswirkungen auf die Körperfunktionen der betroffenen Patienten haben. Es kann deshalb nötig sein, zusätzliche Verhaltensregeln für MHS-Patienten zu erlassen, die außerhalb einer Narkose anzuwenden sind. Diese Verhaltensregeln betreffen zum Beispiel körperliche Anstrengung in der Hitze oder extreme körperliche Betätigung wie sie in gewissen Sportarten im Leistungswettkampf erbracht werden. An dieser Stelle ist auch auf die Gefahren bei der Einnahme von besonderen Drogen (z.B. Ecstasy) hinzuweisen. Auch bei Personen, die keine MH-Empfindlichkeit haben, können verschiedene Drogen unter körperlicher Belastung und ungenügender Flüssigkeitseinnahme zum Tode führen. Es ist davon auszugehen, dass MHS-Patienten bei derartigen Belastungen zusätzlich gefährdet sein können.

## 8. Adressen der Diagnostik- und Informationszentren:

Europäische MH-Gruppe (European Malignant Hyperthermia Group, EMHG) im Internet:

<http://www.emhg.org>

---

### MH-Zentren in Deutschland:

#### **Bochum**

Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik

Dr. Cornelia Köhler  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Bochum  
St. Josef-Hospital  
Alexandrinenstrasse 5  
D-44791 Bochum  
Tel: ++49 234 509 26 31  
Fax: ++49 234 509 26 27  
E-Mail: [c.koehler@klinikum-bochum.de](mailto:c.koehler@klinikum-bochum.de)

---

#### **Köln**

Beratung

Prof. Dr. Frank Wappler  
Universitätsklinikum Witten-Herdecke Köln  
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
Krankenhaus Köln-Merheim  
Ostmerheimer Straße 200  
D- 51109 Köln  
Tel 0221/8907-3863  
Fax 0221/8907-3868  
E-mail [wapplerf-at-kliniken-koeln.de](mailto:wapplerf-at-kliniken-koeln.de)

---

#### **Leipzig**

Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik

Prof. Dr. Henrik Rüffert  
Universitätsklinikum Leipzig  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
Liebigstraße 20  
D-04103 Leipzig  
Tel: ++49 341 971 77 00  
Fax: ++49 341 971 77 09  
E-Mail: [mh@uniklinik-leipzig.de](mailto:mh@uniklinik-leipzig.de)  
Website: <http://kai.uniklinikum-leipzig.de>

---

## **Mainz**

Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik

Dr. Dr. Irene Tzanova

Klinik für Anästhesie

Uniklinik Mainz

Langenbeckstrasse 1

D-55131 Mainz

Tel: ++49 61 31 17 65 68

Fax: ++49 61 31 17 66 49

E-Mail: [maligne-hyperthermie-at-anaesthesie.klinik.uni-mainz.de](mailto:maligne-hyperthermie-at-anaesthesie.klinik.uni-mainz.de)

---

## **Ulm**

Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik

Prof. Dr. Dr. Frank Lehmann-Horn

Hertie Senior Forschungsprofessor für Neurowissenschaften

PD Dr. Werner Klingler

Universität Ulm

Albert-Einstein-Allee 11

D-89081 Ulm

Tel: ++49 731 502 32 50

Fax: ++49 731 502 32 60

E-Mail:

[frank.lehmann-horn-at-uni-ulm.de](mailto:frank.lehmann-horn-at-uni-ulm.de)

[werner.klingler-at-uni-ulm.de](mailto:werner.klingler-at-uni-ulm.de)

website: <http://physiologie.uni-ulm/angewandte-physiologie/mh/>

---

## **Würzburg**

Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik

PD Dr. Frank Schuster

MH-Ambulanz

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Zentrum Operative Medizin

Oberdürrbacher Str. 6

D-97080 Würzburg

Tel: ++49 931-201 30735

Fax: ++49 931 201 30039

E-Mail: [AN\\_MH-at-klinik.uni-wuerzburg.de](mailto:AN_MH-at-klinik.uni-wuerzburg.de)

Website: <http://www.anaesthesie.uni-wuerzburg.de/de/mh/>

---

## Schweiz

### Basel

Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik

PD Dr. Thierry Girard  
Departement Anästhesie  
Universitätsspital Basel  
CH-4031 Basel  
Tel: ++41 61 265 72 54  
Fax: ++41 61 265 73 20  
E-Mail: [thierry.girard-at-unibas.ch](mailto:thierry.girard-at-unibas.ch)  
Website: <http://www.anaesthesie.ch/>

---

## Österreich

### Wien

Beratung, In-vitro-Kontrakturtest, genetische MH-Diagnostik

Dr. A. Michalek  
Klinik für Anästhesie und allgemeine Intensivmedizin der Universität Wien  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien  
Tel: ++43 1 40 400 4144  
Fax: ++43 1 40 400 6422  
Website: <http://www.meduniwien.ac.at/typo3/index.php?id=1784>  
Email: [mh-info.anaesthesie@univie.ac.at](mailto:mh-info.anaesthesie@univie.ac.at)

---

## Hotline Deutschland

Prof. Dr. U. Schulte-Sasse  
Anaesthesie-Abteilung Städtisches Krankenhaus  
Am Gesundbrunnen 20  
D - 74078 Heilbronn  
Telefon: +49 71 31 48 20 50  
Telefax: +49 71 31 91 08 49

*Weitere Informationen:*

**MHAUS:** Malignant Hyperthermia Association of the United States

<http://www.mhaus.org>

**BMHA:** British Malignant Hyperthermia Association

<http://www.bmha.co.uk>

## Anhang

### **Pathophysiologie der Malignen Hyperthermie**

Bei der Malignen Hyperthermie (MH) handelt es sich primär um eine Störung im Stoffwechsel des Skelettmuskels. Die Skelettmuskulatur ist das am stärksten ausgebildete Organ des Menschen, mit einem Anteil am Gesamtkörpergewicht von 40 - 50%. Muskeln arbeiten wie "Maschinen", die während einer Anspannung (Kontraktion) chemische Energie (aus den Nahrungsstoffen) direkt in mechanische Energie (Arbeit) und Wärme umwandeln. Eine Skelettmuskelzelle enthält verschiedene Bestandteile, die zur Durchführung einer Kontraktion benötigt werden. Hauptbestandteil sind die sogenannten Myofibrillen, kleinste Fasern, von denen bis zu einigen hundert die Skelettmuskelzelle der Länge nach durchziehen. Die Myofibrillen können sich verkürzen und führen so zu einer Kontraktion der Muskelzelle. Die hierfür benötigte Energie wird von anderen Zellbestandteilen, den sogenannten Mitochondrien, bereitgestellt. Hier werden, ähnlich einem Verbrennungsprozess, aus dem Blut aufgenommene Nährstoffe unter Verbrauch von Sauerstoff und Produktion von Kohlendioxid aufgespalten, wobei ein Teil der gewonnenen Energie als Wärme an die Umgebung abgegeben wird. Ausgelöst werden Muskelkontraktionen durch das Nervensystem. Kleine elektrische Impulse werden über ein weites Nervengeflecht auf die Skelettmuskelzellen übertragen. Hierdurch kommt es in der Muskelzelle zur kurzfristigen Freisetzung von Kalzium aus bestimmten innerzellulären Speichern, dem sogenannten sarkoplasmatischen Retikulum. Das freigesetzte Kalzium führt an den Myofibrillen zur Auslösung einer Kontraktion, es ist in der Zelle also eine Art "Botenstoff". Nach der Kontraktion wird das Kalzium wieder unter Energieverbrauch in die intrazellulären Speicher zurücktransportiert und die Zelle kann auf den nächsten elektrischen Impuls erneut mit einer Kontraktion reagieren (Abb.). Besteht eine Veranlagung zur MH, so tritt unter bestimmten Bedingungen eine Fehlregulation in den intrazellulären Transportmechanismen des Kalziums auf. Ausgelöst durch die bekannten Triggersubstanzen der MH, möglicherweise auch durch extreme körperliche oder psychische Belastungen, kommt es zu einer überschießenden Freisetzung von Kalzium aus den Speichern in die Muskelzelle. Es ist sehr wahrscheinlich, dass bei der MH eine Fehlfunktion des Kanals, der diese Kalziumfreisetzung reguliert, des sogenannten "Ryanodinrezeptor", vorliegt. Hierdurch kann es zu einer Art Dauerkontraktion der Skelettmuskeln kommen, die unabhängig von der Stimulation durch das Nervensystem ist, da das Kalzium nicht wieder vollständig in die intrazellulären Speicher aufgenommen wird (Abb).

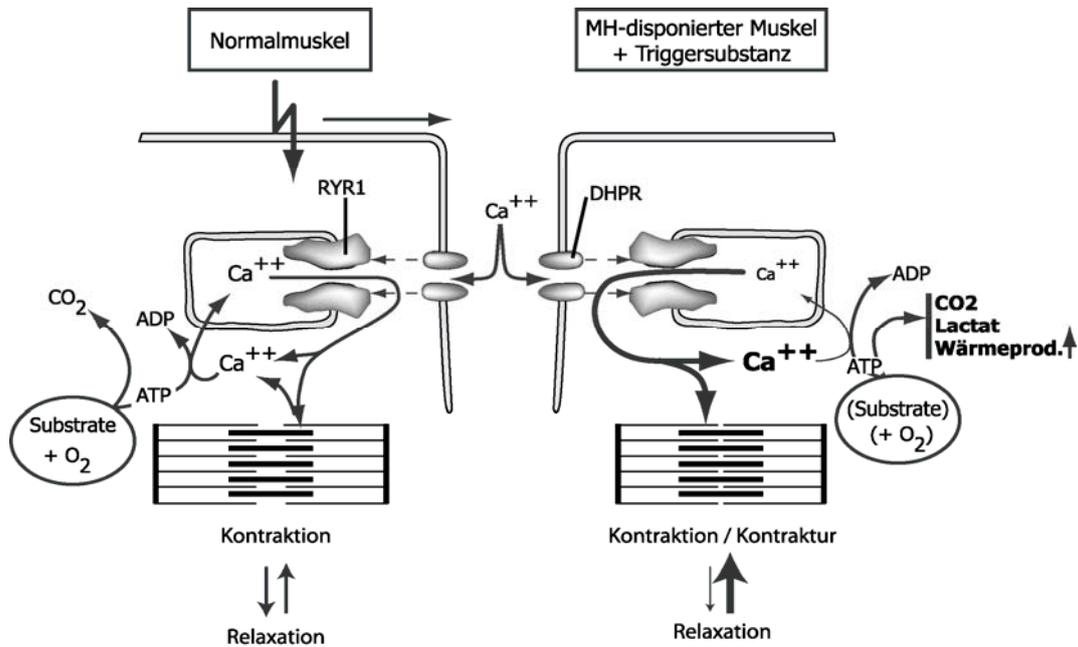


Abb. Ablauf der Kalzium-abhängigen Vorgänge der Kontraktion/Erschlaffung im normalen und MH-Muskel.

Aus den unkontrolliert ablaufenden Muskelkontraktionen lassen sich die für die MH-Krise typischen Symptome verstehen. Eine generalisierte Muskelrigidität, d.h. eine "Steife" des ganzen Körpers oder ein Masseterspasmus, also eine Kieferklemme, lassen sich direkt auf die in der gesamten Skelettmuskulatur stattfindenden Kontraktionen zurückführen. Aufgrund der extrem hohen "Arbeit", die im Skelettmuskel durch die Dauerkontraktion geleistet wird, steigt der Verbrauch von Nährstoffen und Sauerstoff ebenso wie die Produktion von Kohlendioxid extrem an. Reicht der im Muskel vorhandene Sauerstoff nicht zur Bedarfsdeckung aus, kommt es zu einer Übersäuerung des Muskels und letztlich auch des Blutes. Aufgrund des hohen Energieverbrauchs in der Muskelzelle kommt es zusätzlich zur Freisetzung von Wärme, die zum raschen Anstieg der Körpertemperatur führen kann. Die Temperatur, die der MH den Namen gegeben hat, ist also im Ablauf eine Spätreaktion. Die zunehmende Übersäuerung des Blutes und der Versuch, den hohen Sauerstoffbedarf und die hohe Kohlendioxidmenge zu kompensieren, führen zu einer schnellen und vertieften Atmung. Nachfolgend können sich Störungen des Herz-Kreislaufsystems und des Bewusstseins entwickeln. Mit zunehmender Dauer der Muskelkontraktionen können endgültige Schäden der Muskelzellen auftreten und muskeleigene Eiweiße in das Blut übergehen. Hierdurch können sich ein akutes Nierenversagen, Hirnschädigungen, akute Störungen der Lungenfunktion oder der Blutgerinnung entwickeln. Die sich sehr rasch entwickelnden Störungen im Rahmen einer MH-Krise können unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tode des Betroffenen führen.

Mit molekulargenetischen Untersuchungsmethoden ist es gelungen, in vielen Familien mit einer MH-Veranlagung MH-assoziierte Varianten (Mutationen) nachzuweisen. Insbesondere wurden diese in Chromosomenbereichen gefunden, die Teile des Aufbaus des Ryanodinrezeptors bestimmen.

## Literatur (Auswahl)

Adam H, Gottschaldt U, Pausch NC, Rüffert H, Sipli KM. Fulminante Maligne Hyperthermie - Untypischer Verlauf während der 9. Allgemeinanästhesie. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2007;42:692-9.

Capacchione JF, Muldoon SM. The relationship between exertional heat illness, exertional rhabdomyolysis, and malignant hyperthermia. *Anesth Analg.* 2009;109:1065-9.

Carpenter D, Robinson RL, Quinnell RJ, Ringrose C, Hogg M, Casson F, Booms P, Iles DE, Halsall PJ, Steele DS, Shaw MA, Hopkins PM. Genetic variation in RYR1 and malignant hyperthermia phenotypes. *Br J Anaesth.* 2009;103:538-48.

Denborough MA, Forster JF, Lovell RR, Maplestone PA, Villiers JD: Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth.* 1962;34:395-6.

Girard T, Treves S, Voronkov E, Siegemund M, Urwyler A. Molecular genetic testing for malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology.* 2004;100:1076-80.

Klingler W, Rueffert H, Lehmann-Horn F, Girard T, Hopkins PM. Core myopathies and risk of malignant hyperthermia. *Anesth Analg.* 2009;109:1167-73.

Levano S, Vukcevic M, Singer M, Matter A, Treves S, Urwyler A, Girard T. Increasing the number of diagnostic mutations in malignant hyperthermia. *Hum Mutat.* 2009;30:590-8.

Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 24;2:21.

Rüffert H, Wehner M, Deutrich C, Olthoff D. Maligne Hyperthermia. The ugly. *Anaesthesist.* 2007;56:923-9.

Schuster F, Müller-Reible CR. Maligne Hyperthermie - Diagnostik, Therapie und Narkoseführung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2009;44:758-63.

Wappler F. Malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18:632-52.

Wappler F. Anaesthesia for patients with a history of malignant hyperthermia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010.

Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S; European Malignant Hyperthermia Group. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth.* 2001;86:283-7.