

Maligne Hyperthermie an der Herz-Lungen-Maschine

FALL

Ein 56 Jahre alter Patient (Gewicht 100 kg, Größe 185 cm) stellt sich einen Monat nach Myokardinfarkt bei bekannter Drei-Gefäß-Erkrankung zur ACVB-Operation vor. An Vorerkrankungen fällt außer einem arteriellen Hypertonus und einer COPD nur ein chronischer Alkoholabusus auf. Eine Vollnarkose vor etwa 10 Jahren war problemlos verlaufen. Nach standardmäßiger Prämedikation (15 mg Morphin i. v.) erfolgt die problemlose Narkoseeinleitung unter Basisüberwachung mittels EKG, Pulsoxymetrie und Kapnometrie. Anschließend wird der Patient mit invasiver arterieller Druckmessung (ART), einem zentralvenösen Katheter (ZVK), einem Blasenkatheter (DK), einer rektalen Temperatursonde und einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) zur OP vorbereitet. Die ersten 20 Minuten der mit Sevofluran und Fentanyl aufrechterhaltenen Narkose verlaufen völlig unauffällig. Bei einem milden Anstieg des etCO_2 auf 46 mmHg wird die Ventilation entsprechend angepasst. Die sich schleichend entwickelnde Hypotension wird zuerst durch intermittierende Boli von Phenylephrin, weiter mit niedrigdosiertem Suprenin (0,1 µg/kg/min) behandelt. Darunter stabilisiert sich die Kreislagsituation und es folgt der unauffällige Beginn der extrakorporalen Zirkulation (EKZ). Nach Beginn der EKZ mit einem Blutfluss von initial 2,4 l/min/m² und einem Gasfluss von 3,8 l/min wird die Narkose über einen Vapor an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) mit Sevofluran aufrechterhalten. Ein weiterer Blutdruckabfall wird mit Arterenol (0,2 µg/kg/min) therapiert. 15 Minuten nach Beginn der EKZ ergibt eine arterielle Blutgasanalyse (BGA) einen pH von 7,22, ein pCO_2 von 50 mmHg, einen BE von -6,9 mmol/l und ein Laktat von 4,3 mmol/l. Blutfluss und Gasfluss werden gesteigert sowie Boli von Methylprednisolon (2 g) und Milrinon (50 µg/kg) verabreicht. Trotz des um 70 % gesteigerten Gasflusses und eines Blutflusses von 5,5 l/min/m² zeigt eine weitere BGA ein pCO_2 von über 50 mmHg und ei-

nen BE von -7 mmol/l. Die Körpertemperatur liegt bei 32,5 °C. Zu diesem Zeitpunkt wird der Verdacht einer Malignen Hyperthermie (MH) gestellt. Nach Unterbrechen der Sevofluranzufuhr und Aufrechterhaltung der Narkose mit Propofol (4 mg/kg/h) folgt die sofortige Gabe von Dantrolen (2,5 mg/kg). Eine zweite Dosis Dantrolen wird kurz vor Ende der EKZ infundiert. Nach Erwärmen des Patienten auf 36 °C erfolgt der problemlose Abgang von der HLM. Kurz darauf steigt die Körpertemperatur auf 38,2 °C, wobei sich die Azidose in der BGA normalisiert hat. Zur Prophylaxe eines Wiederaufflammens der Symptome werden 150 mg Dantrolen über drei Stunden infundiert und der Patient mit stabilen Kreislaufverhältnissen, inzwischen ohne Kathecholaminbedarf, beatmet auf die Intensivstation verlegt. Postoperativ steigt die Serum-Kreatinkinase (CK) auf 38.000 U/l (Maximum nach 32 Stunden) und das Serum-Myoglobin auf 23.353 µg/l (Maximum nach 20 Stunden). Wegen einer postoperativen Pneumonie verzögerte sich die Extubation um einige Tage. In einer Muskelbiopsie vier Wochen nach der ACVB-OP wird der Verdacht einer MH bestätigt und der Familie ein genetisches Screening angeboten. [1]

DISKUSSION

Das Krankheitsbild der Malignen Hyperthermie (MH) wurde im Jahr 1962 von den beiden Australiern Denbrough und Lovell erstmals beschrieben. In der Familie eines jungen Patienten war es zu zehn unklaren Todesfällen während verschiedener Allgemeinanästhesien gekommen. Bei Analyse der Stammbäume von Betroffenen konnte ein autosomal-dominant vererbtes Krankheitsbild nachgewiesen werden. [2] In allen Fällen kam es nach Kontakt mit Inhalationsanästhetika sowie bei Verwendung des depolarisierenden Muskelrelaxans Succinylcholin zu den beobachteten Symptomen. Da die Veranlagung zur MH nur bei Allgemeinanästhesien offenkundig wird, ist die Häufigkeit schwer zu schät-

zen, wird aber je nach geografischer Region zwischen 1:15.000 und 1: 50.000 angenommen. [3] Bis zu Beginn der 70er Jahre war die Behandlung nur symptomatisch möglich. Die Mortalität lag bei über 70 %.

Erst das bessere Verständnis der Abläufe auf zellulärer Ebene ermöglichte eine kausale Therapie. Nach Kontakt mit den sogenannten Triggersubstanzen (Inhalationsanästhetika, Succinylcholin) kommt es in Skelettmuskelzellen zu einem unkontrollierten Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration. Diese verursacht neben einer Muskelkontraktur eine entsprechende Stoffwechselsteigerung. Sowohl der Sauerstoffbedarf als auch die Kohlendioxidproduktion steigen. Tachykardie und Tachypnoe sind der anfängliche Versuch des Körpers, dieser Situation Rechnung zu tragen. Nach Erschöpfen der Reserven entwickelt sich eine kombinierte metabolische/respiratorische Azidose. Es kommt zu Tachyarrhythmien, Blutdruckabfällen und letztendlich einem Temperaturanstieg. Der Untergang von Skelettmuskelzellen führt zur Hyperkaliämie und dem Anstieg von Kreatinkinase (CK) und Myoglobin (Myo) im Serum. Unbehandelt führt die Maligne Hyperthermie unweigerlich zum Tod des Patienten durch metabolische Entgleisung. Die konsequente Therapie beinhaltet das sofortige Unterbrechen der Triggerzufuhr. Therapeutisch muss unverzüglich Dantrolen appliziert werden, welches die intrazelluläre Kalziumfreisetzung hemmt und den Stoffwechsel der Muskelzelle normalisiert. Unter konsequenter Therapie kann damit die Mortalität von 70 % auf unter 8 % gesenkt werden. Hyperkapnie, Hypotension und Arrhythmien werden symptomatisch behandelt.

Grundvoraussetzung bei jeder MH ist der Kontakt mit einer Triggersubstanz. Über die letzten Jahre ist die Verwendung von Succinylcholin deutlich zurückgegangen, so dass oft nur volatile Anästhetika als mögliche Trigger in Frage kommen. Aufgrund ihrer kardioprotektiven Eigenschaften finden diese gerade in der Kardio-

anästhesie entsprechend häufiger als in anderen operativen Gebieten Verwendung. [4, 5] Bei Einsatz von Sevofluran kommt es zunehmend zu einem verzögerten Beginn der ersten Symptome, so dass diese zeitlich in die Phase der EKZ fallen können. [6] In diesem Zeitraum sind die klinischen Zeichen einer MH allerdings oft weniger deutlich zu erkennen.

Während kardiovaskuläre Symptome auf andere Ursachen zurückgeführt werden können, müssen $p\text{CO}_2$ -Anstieg trotz adäquater Anpassung des Gasflusses oder eine gesteigerte Sauerstoffaufnahme Verdachtsmomente liefern. [7] Die niedrige Körpertemperatur unter HLM verhindert meist einen fulminanteren Symptomverlauf. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass eine Hypothermie den Verlauf einer MH deutlich verzögern und sogar verhindern kann. [8] In der Phase der aktiven Erwärmung kommt es dagegen wegen der allgemeinen Stoffwechselsteigerung zu einer deutlichen Verschlechterung der Gesamtsituation. Ob beim Menschen – wie im Tiermodell – ohne Kontakt mit Triggersubstanzen durch Erwärmen eine MH ausgelöst werden kann, ist umstritten, allerdings existieren dazu vereinzelte Fallberichte. [9, 10]

Ebenso ist strittig, ob andere in der Kardioanästhesie verwendete Substanzen wie Phosphodiesterase-III-Hemmer vom Amrinontyp oder Cresole, die als Konservierungsmittel in Heparin enthalten sind, in der Lage sind, eine MH auszulösen. Die im Tiermodell verwendeten Konzentrationen beider untersuchten Stoffe waren allerdings 200- bis 300fach höher, so dass diese in der klinischen Praxis kaum als MH-Trigger in Frage kommen dürften. [11]

Zeichen einer Malignen Hyperthermie:

- unklarer Anstieg des $p\text{CO}_2$ oder des etCO_2
- unklare Hypotension
- Tachykardie bis hin zur Tachyarrhythmie
- kombinierte metabolische/respiratorische Azidose (Laktat !)
- Hyperkaliämie
- Rhabdomyolyse mit CK-Ämy und Myoglobinämie

Memobox 1: An eine MH ist zu denken, wenn ...

Bereits der erste Verdacht auf eine MH rechtfertigt deren konsequente Behandlung. Erster Schritt ist dabei das Unterbrechen der Triggerzufuhr durch Entfernen des Vapors von der HLM. Um das im Gewebe verteilte volatile Anästhetikum schneller zu eliminieren, ist der Gasfluss entsprechend

zu erhöhen. Die Narkose muss intravenös aufrechterhalten werden. Entscheidend ist eine möglichst frühzeitige kausale Therapie mit Dantrolen. Initial sollten dabei 2,5 mg/kg verabreicht werden. Aufgrund der schlechten Löslichkeit der Trockensubstanz und der relativ kleinen Packungsgröße von 20 mg pro Ampulle stellt das schnelle Bereitstellen einer adäquaten Dantrolenmenge ein logistisches Problem dar. Der rechtzeitige Ruf nach personeller Verstärkung ist unerlässlich. Bei ausbleibender Symptomverbesserung ist die Dantrolengabe in gleicher Dosis nach fünf Minuten zu wiederholen. Sollte sich bei einer Dosierung von 10 mg/kg keine Befundverbesserung ergeben, ist der MH-Verdacht zu überdenken. [12] Zur Beseitigung der Hypotension wird Volumen substituiert oder es werden Vasopressoren eingesetzt. Tachykarde Rhythmusstörungen sollten mit β -Blockern behandelt werden. [13] Im Vergleich zu den anderen therapeutischen Interventionen ist das aktive Kühlen von untergeordneter Bedeutung.

Im Laufe einer MH-Episode kommt es über weitgehend unklare Mechanismen häufig zu einer zusätzlichen Verschlechterung der Blutgerinnung. Neben einer Normalisierung der Stoffwechsellage ist ein entsprechend aggressives Gerinnungsmanagement nötig, um Blutungskomplikationen zu vermeiden. [14]

Erst nach kardiovaskulärer Stabilisierung und sich normalisierender Stoffwechsellage sollte der Patient aus dem OP verlegt werden.

Es kommt nach einer stattgehabten MH regelhaft zu einem massiven Muskelzelluntergang im Sinne einer Rhabdomyolyse mit dramatischem Anstieg der CK und des Myoglobins im Serum. Das alleinige Auftreten einer Rhabdomyolyse ist allerdings nicht pathognomonisch für eine MH. Beispielsweise kann es bei mit Statinen behandelten Patienten zu einem massiven Muskelzelluntergang kommen. [13]

Therapie der Malignen Hyperthermie:

- Entfernen des Triggers
- Hyperventilation mit reinem O_2
- Gabe von Dantrolen (2,5 mg/kg KG)
- Kreislaufstabilisierung mit Volumen und Vasopressoren
- ggf. aktives Kühlen
- Behandlung der Tachyarrhythmie mit β -Blockern
- Prävention des ANV mit Volumen und Diuretika

Memobox 2: Bei Verdacht auf eine MH gilt es folgende Maßnahmen in die Wege zu leiten ...

Zur Vermeidung eines akuten Nierenversagens muss die Urinausscheidung durch Gabe kristalloider Lösungen in Kombination mit Diuretika unterstützt werden, bis sich die Serum-Myoglobinwerte normalisiert haben.

Für eine definitive Aufarbeitung des MH-Verdachts sollte der Patient in einem entsprechenden Zentrum (Adressen im Internet: www.emhg.org) vorgestellt werden. Eine MH-Diagnose kann dabei über eine Muskelbiopsie oder unter bestimmten Umständen auch durch den Nachweis einer Gen-Mutation erfolgen. [15] Bis zum Beweis des Gegenteils wird der Patient sowie alle Blutsverwandten als MH-disponiert behandelt.

Trotz der Seltenheit der MH-Veranlagung kommt es im klinischen Alltag immer wieder zu Situationen, in denen bei bekannter oder vermuteter MH-Disposition eine Allgemeinanästhesie erforderlich wird. Die Narkoseführung stellt dabei für das ganze Team eine Herausforderung dar. Es muss streng darauf geachtet werden, dass es zu keinem Kontakt mit Triggersubstanzen kommt. Vor Verwendung des Narkosegerätes sollten die Vaporen entfernt werden. Eine Verwendung von frischen Beatmungsschläuchen und eines neuen CO_2 -Absorbers ist zu empfehlen. Eine für den Patienten ausreichende Menge Dantrolen (mind. 10 mg/kg KG) sowie geeignete Kühlmöglichkeiten müssen vorliegen. Eine entsprechende postoperative Überwachungsmöglichkeit sollte in der Kardioanästhesie Grundvoraussetzung sein. Der zu operierende Patient wird zur optimalen Stressabschirmung gut prämediziert. Eine prophylaktische Gabe von Dantrolen wird nicht empfohlen. [16, 17] Bei der Narkoseführung vor, während und nach der EKZ sollte besonders auf die Sauerstoffaufnahme sowie auf die Kohlendioxidproduktion als frühes Symptom einer Stoffwechselsteigerung geachtet werden. Engmaschige Blutgasanalysen sind hilfreich, eine metabolische Entgleisung zu erkennen.

Bei der aktiven Erwärmung ist besondere Vorsicht geboten, da bereits allein durch die Überwärmung bei einigen disponierten Patienten eine MH ausgelöst werden kann. Von einigen Autoren wird, wenn chirurgisch möglich, die Vermeidung einer Hypothermie durch entsprechende Off-Pump-Techniken empfohlen. [10] Um möglichst wenig aktiv wärmen zu müssen, ist eine tiefe Hypothermie zu vermeiden. [18] Das Erwärmen sollte langsam erfolgen und eine Rektaltemperatur von 35 °C nicht überschreiten. Nach Verlegung soll-

Vorgehen bei bekannter oder vermuteter Malignen Hyperthermie:

- Vorhalten von Dantrolen (min. 10 mg/kg KG)
- triggerfreie Narkose (kein Vapor, frische Schläuche, Systeme mit O₂ gespült)
- entsprechende Überwachung (etCO₂, pCO₂, Art. für BGA, Temperatur, DK wg. Diurese)
- wenn möglich Off-Pump-Techniken
- langsames und vorsichtiges Erwärmen an der HLM
- postoperative Kontrolle der CK und des Myoglobins

Memobox 3: Wenn präoperativ der Verdacht auf eine MH besteht, ist folgendes Vorgehen ratsam ...

te weiter darauf geachtet werden, dass die Körpertemperatur nicht über 36 °C steigt. Eine postoperative Kontrolle von CK und Myoglobin im Blut ist sinnvoll, um abortive Verlaufsformen zu erkennen und ggf. eine forcierte Diurese zur Vermeidung einer Crush-Niere einzuleiten. Kommt es innerhalb von 24 Stunden postoperativ zu keiner Symptomentwicklung, kann von einem weiteren „MH-freien“ Verlauf ausgegangen werden.

Zum Abschluss bleibt anzumerken, dass trotz der absoluten Seltenheit bei unklaren Symptomen durchaus eine Maligne Hyperthermie in Erwägung gezogen werden sollte. Zeichen auf einen gesteigerten Stoffwechsel sind entsprechend ernst zu nehmen. Bei einer akuten MH muss neben der gezielten symptomatischen Behandlung immer auch die möglichst frühzeitige Gabe von Dantrolen erfolgen. Bei bekannter MH-Veranlagung ist konsequent auf das Vermeiden von Auslösern wie Succinylcholin, volatile Anästhetika und zu schnelles Erwärmen zu achten.

LITERATUR

[1] Jonassen AA, Petersen AJ, Mohr S, Andersson C, Skattum J, Kvernebo K, Paulsen OG, Stokland O, Kirkeboen KA: Sevoflurane-

induced malignant hyperthermia during cardiopulmonary bypass and moderate hypothermia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1062–1065

[2] Denbrough MA, Lovell RRH: Anesthetic Deaths in a family. *Lancet* 1960; 2: 45

[3] Hartung E, Anetseder M, Olthoff D, Deutrich C, Lehmann-Horn F, Baur Ch, Te-gazzin V, Doetsch S, Quasthof S, Hofmann M, Schwefler B, Jantzen JP, Wappler F, Scholz J: Die regionale Verbreitung der Malignen-Hyperthermie-Veranlagung in Deutschland: Stand 1997. *Anesthesiol Intensivmed Notfall-med Schmerzther* 1998; 33: 238–243

[4] De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF: Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg* 2005; 100: 1584–1593

[5] Wiesenack C, Wiesner G, Keyl C, Gruber M, Philipp A, Ritzka M, Prasser C, Taeger K: In vivo uptake and elimination of isoflurane by different membrane oxygenators during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol* 2002; 97: 133–138

[6] Chen PL, Day YJ, Su BC, Lee PC, Chen CY: Delayed onset of sevoflurane-induced juvenile malignant hyperthermia after second exposure. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2007; 45: 189–19.

[7] Lindholm P, Andersen S, Andersen C, Fisker J: Development of malignant hyperthermia during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 576–578

[8] Iaizzo PA, Kehler CH, Carr RJ, Sessler DI, Belani KG: Prior hypothermia attenuates malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesth Analg* 1996; 82: 803–809

[9] Denborough M, Hopkinson KC, O'Brien RO, Foster PS: Overheating alone can trigger

malignant hyperthermia in piglets. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24(3): 348–35

[10] Lichtman A, Oribabor C: Malignant Hyperthermia following systemic rewarming after hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anaesth Analg* 2006; 102: 372–375

[11] Wappler F, Scholz J, Fiege M, Kolodzie K, Kudlik C, Weissborn R, Schulte am Esch J: 4-chloro-m-cresol is a trigger of malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiol* 1999; 90(6): 1733–1740

[12] **((Hier fehlen die Autoren und der Titel der Publikation - bitte nachtragen))** *Anästh Intensivmed* 2008; 49: 483–488

[13] Johi RR, Mills R, Halsall PJ, Hopkins PM: Anaesthetic management of coronary artery bypass grafting in a patient with central core disease and susceptibility to malignant hyperthermia on statin therapy. *Br J Anaesth* 2003; 91(5): 744–747

[14] Brossier T, Gwinner N, Fontaine P, Girard C: Anesthetic malignant hyperthermia and multiple organ dysfunction syndrome. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001; 20: 647–650

[15] Ordning H: Investigation of malignant hyperthermia susceptibility in Denmark. *Dan Med Bull* 1996; 43: 111–125

[16] Hackl W, Mauritz W, Winkler M et al: Anaesthesia in malignant hyperthermia-susceptible patients without dantrolene prophylaxis: a report of 30 cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 534–537

[17] Allen GC, Cattran CB: Rewarming following hypothermic cardiopulmonary bypass in the malignant hyperthermia-susceptible patient: implications for diagnosis and peri-operative management. *Can J Anaesth* 1989; 36: 81–85

[18] Siddik-Sayyid SM, Moussa AR, Baraka AS: Can we prevent malignant hyperthermia after hypothermic cardiopulmonary bypass in a malignant hyperthermia-susceptible patient? *Anesth Analg* 2007; 104: 214

Dr. med. Thomas Metterlein
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Zentrum Operative Medizin
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
E-Mail: tom.metterlein@gmx.net