

Diagnose und Therapie der malignen Hyperthermie

„Rund-um-die-Uhr“ – Informationsdienst bei MH-Notfällen¹

*Diagnosis and therapy of malignant hyperthermia
– Round-the-clock emergency information service –*

U. Schulte-Sasse

Klinik für Anästhesie und Operative Intensivmedizin, Klinikum Heilbronn GmbH
(Chefarzt: Prof. Dr. U. Schulte-Sasse)

Zusammenfassung: Jede Anwendung von Triggersubstanzen (Succinylcholin, alle halogenierten Inhalationsanästhetika) kann beim disponierten Patienten eine maligne Hyperthermie (MH) auslösen. Die Veranlagung eines Patienten für die MH ist mit Anamnese, körperlicher Untersuchung und üblichen präoperativen Laboruntersuchungen nicht aufzudecken; frühere unauffällige Narkosen unter Verwendung von Triggersubstanzen schließen eine MH-Krise nicht aus. Keinesfalls jede MH oder jeder succinylcholininduzierte Herzstillstand gelangt über Morbiditätsstudien oder Fallberichte der Fachöffentlichkeit zur Kenntnis. Die in der Literatur mitgeteilten Häufigkeitsangaben können lediglich die sprichwörtliche Spitze des Eisberges beschreiben.

Das Problem der MH - aus klinisch pragmatischer Sicht - ist als gelöst zu bezeichnen: Wir kennen ihre Symptome, wir haben apparative Möglichkeiten, diese aufzuspüren, und vor allem wir haben mit Dantrolen® ein Medikament, das zuverlässig eine MH beherrscht. Wenn heute noch immer Patienten infolge von MH sterben, und dies trotz einer Überfülle von Publikationen zu diesem Thema, dann ist es im Sinne des Riskmanagements vor allem der erste Schritt der Risikoverminderung, der im Kampf gegen die anhaltende Sterblichkeit Erfolg verspricht: Es gilt, Bewußtsein zu wecken bzw. wachzuhalten für ein Problem, aus dem sich medizinische Risiken für die Patienten (und juristische Risiken für den Anästhesisten) ergeben können.

Fehlt es an Problembewußtsein, dann folgt - geradezu automatisch - ein zweiter Mangel, der sich in der konkreten Situation tödlich auswirkt: Es ist das Versäumnis, eine Infrastruktur aufzubauen und zu pflegen, die es erlaubt, personell, apparativ und medikamentös verzugslos die Verdachtsdiagnose zu stellen und die Therapie einzuleiten. Die MH ist viel zu gefährlich, als daß es genügen würde, im Moment der Krise das "Rad neu zu erfinden" und sich erst jetzt mit Diagnose und Therapie vertraut zu machen.

Mit dem Ziel, Problembewußtsein zu schärfen, geht es in diesem Beitrag in Ergänzung zu jüngeren Übersichtsartikeln (6, 27) vor allem darum, mit Hilfe von konkreten Fällen, die dem deutschen "Rund-um-die-Uhr - Informationsdienst bei MH-Notfällen" bekannt geworden sind, Diagnose und Therapie der MH so

vorzustellen, wie sie Anästhesisten in Notsituationen bereits begegnet sind. Mit detaillierter Beschreibung der Fälle soll vor allem auf die Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes aufmerksam gemacht werden.

Diagnose der malignen Hyperthermie

Am Beispiel einer MH mit tödlichem Ausgang sei ihr typischer Verlauf vorgestellt:

Ein 12-jähriges Mädchen kommt mit Bauchschmerzen in die Klinik. Die Diagnose "akute Blinddarmentzündung" wird gestellt, und es soll umgehend eine Appendektomie vorgenommen werden. Die Anästhesie wird mit Propofol, Fentanyl und Isofluran bei dem normothermen Kind eingeleitet; zur Erleichterung der Intubation erhält das Kind Succinylcholin intravenös. Die Folge ist nicht Relaxation, sondern eine ausgeprägte Rigidität der Kiefer- und Extremitätenmuskulatur. Intubationsversuche werden abgebrochen; die Beatmung über eine Maske mit 100% Sauerstoff ist gut möglich; das Pulsoxymeter zeigt eine Sättigung von 99% an. Die Gabe von Atracurium ändert nichts an der generalisierten Muskelstarre. Während der ersten 15 Minuten nach Anästhesiebeginn steigt der Pulsschlag von 100 auf 130 pro Minute. Der Versuch, durch Steigerung der Isoflurankonzentration von 1 auf 2 Vol.% die Narkose zu vertiefen, bleibt ohne Einfluß auf die Herzfrequenz. 30 Minuten nach Einleitung liegt der Puls bei 145/min. Der Anästhesist beendet die Isofluranzufuhr und beatmet mit 100% O₂. 5 Minuten später liegt der Puls bei 150/min, die Sauerstoffsättigung ist auf 92% abgefallen, und die Messung der Körpertemperatur ergibt 38,4°C. Zu diesem Zeitpunkt wird die Diagnose MH gestellt

¹ "Rund-um-die-Uhr"-Informationsdienst bei MH-Notfällen, Klinik für Anästhesie und Operative Intensivmedizin, Klinikum Heilbronn GmbH, Am Gesundbrunnen, Postfach, 74064 Heilbronn. Unter der Telefonnummer 07131 / 48 20 50 sind zu jeder Tages- und Nachtzeit Ärzte zu erreichen, die bei MH-Notfällen für eine Beratung zur Verfügung stehen.

Klinische Anästhesie

und eine unspezifische Therapie eingeleitet. Dantrolen® ist in dem Krankenhaus nicht vorrätig, es wird bei einer benachbarten Klinik angefordert. Innerhalb der nächsten halben Stunde nimmt die Herzfrequenz auf 220 Schläge pro Minute zu, die Körpertemperatur übersteigt das Maximum von 40°C auf der Anzeigeskala. Eine Blutgasanalyse ergibt ein pCO₂ von 158 mmHg und ein pH von 6,8; der base excess liegt bei -16 mmol/l. Die CK ist auf das 8fache der Norm angestiegen; für Kalium wird ein Wert von 5,4 mmol/l bestimmt. 85 Minuten nach Beginn der Triggerexposition ist das Serumkalium auf 8,8 mmol/l angestiegen, und es kommt zum Herzstillstand. Wiederbelebungsmaßnahmen bleiben ohne Erfolg, das Kind stirbt im Vollbild einer kausal unbehandelten MH. Das angeforderte Dantrolen® hatte die Klinik noch nicht erreicht.

Zusammengefaßt seien noch einmal die Zeichen aufgeführt, die sich in der Frühphase einer MH mit dem bloßen Auge, unterstützt von Standard-Überwachungsgeräten, beobachten lassen. Diese klinischen Auffälligkeiten müssen Verdacht erregen und Anlaß für die Differentialdiagnose MH sein:

1. Tachykardie / Tachyarrhythmie
- 2a. Tachypnoe: spontan atmende Patienten erhöhen in auffälliger Weise Atemzugvolumen und Zahl der Atemzüge pro Minute
- 2b. Hyperkapnie: relaxierte, volumenkonstant beatmete Patienten zeigen einen Anstieg der expiratorischen CO₂-Konzentration; abnorme Erwärmung des CO₂-Absorbers am Narkosegerät
3. Instabiler Kreislauf, Hypertonie / Hypotonie
4. Abfall der Sauerstoffsättigung
5. Hautblässe, gefleckte Zyanose
6. Rigor der Skelettmuskulatur, besonders der Kiefermuskulatur nach Succinylcholin (nicht obligatorisch).

Unter den Frühzeichen der MH wird die Tachykardie immer an erster Stelle als verdächtiges Symptom genannt, und bei der Aufzählung der verschiedenen Zeichen, die auf eine MH hinweisen, wird betont, daß keinesfalls alle Symptome vorhanden sein müssen - weder nach Art noch nach Ausprägung - um eine zum sofortigen Handeln zwingende Verdachtsdiagnose zu stellen (16). Können die beobachteten Auffälligkeiten nicht augenblicklich und überzeugend als von MH unabhängig ausgelöst erklärt werden, so muß die Diagnose gestellt und mit der Therapie (siehe später) "auf Verdacht" begonnen werden. Gleichzeitig wird man nach den folgenden Symptomen suchen, um die Diagnose zu erhärten:

- metabolische Azidose
- Hyperkaliämie
- Anstieg der Körpertemperatur
- Anstieg der CK im Plasma
- Myoglobinämie/Myoglobinurie.

Lebensbedrohliche Zeichen im Verlauf einer nicht oder spät erkannten und/oder unzureichend behandelten MH:

- Herzstillstand
- weite, reaktionslose Pupillen
- Krämpfe
- Verbrauchskoagulopathie
- Nierenversagen.

Die Verdachtsdiagnose MH kann (und muß) auch ohne das Symptom Hyperthermie gestellt werden; wird erst auf den Anstieg der Körpertemperatur gewartet, so geht wertvolle Zeit verloren, die nie wieder eingeholt werden kann - dies sei mit einem weiteren Fall verdeutlicht:

Bei einem sechsjährigen Mädchen sollte eine Tonsillektomie durchgeführt werden. Nach Narkoseeinleitung mit Propofol und Succinylcholin wurde das nüchterne Kind orotracheal intubiert, die Anästhesie wurde mit Sevofluran aufrechterhalten. Der HNO-Arzt injizierte Mepivacain 1% mit Adrenalin. Dem Anästhesisten fiel sofort eine Tachykardie auf, die vom Beginn der Narkoseeinleitung von 100 über die folgenden 15 Minuten auf 150 Schläge pro Minute anstieg. Die Tachykardie wurde mit einer Resorption des Adrenalin enthaltenden Lokalanästhetikums erklärt. Esmolol konnte die Tachykardie nicht abbremsen, im Gegenteil, die Herzfrequenz stieg weiter an, um in Gegenwart von Sevofluran etwa 30 Minuten nach Einleitung einen Gipfel bei 180 zu erreichen. Jetzt fiel eine Hautblässe auf, und es kam zum Kreislaufzusammenbruch; das Kind mußte zum ersten Mal reanimiert werden. Im weiteren Verlauf auf der Intensivstation über zwei Tage zeigte das Kind alle Zeichen, die bei einer nicht erkannten und damit auch nicht kausal behandelten MH zu erwarten sind (28): Arrhythmien, Kreislaufinstabilität, Azidose, Hyperkapnie, Hypoxämie, wiederholter Kreislaufzusammenbruch, Linksherzversagen und Lungenödem, Anstieg der Körpertemperatur auf extreme Werte, Störung des Gasaustausches, Störung der Blutzuckerregulation, Störung der Blutgerinnung, Verlust einer normalen Hirnfunktion, Nierenversagen, Anstieg der CK im Plasma, gesteigerter Tonus der Muskulatur, der eine Relaxierung des beatmeten Kindes notwendig machte. Nach Verlegung in eine Universitätskinderklinik stellten die Pädiater die Diagnose MH und leiteten eine intravenöse Behandlung mit Dantrolen® ein, die erwartungsgemäß am Schicksal dieses Kindes nichts mehr ändern konnte. Das Kind starb im irreversiblen Kreislaufversagen. Der Gerichtsmediziner bestätigte die Verdachtsdiagnose MH; bei Vater und Schwester des Kindes wurden später - von Anästhesie unabhängig - erhöhte CK-Werte nachgewiesen.

Die von den Anästhesisten in Gegenwart der auffälligen Tachykardie eingeleitete Therapie mit einem Betablocker war folgerichtig, brachte aber keinen Erfolg. In einer solchen Situation stehen wir Anästhesisten vor einer typischen ärztlichen Aufgabe, nämlich der Überprüfung einer Verdachtsdiagnose in Gegenwart einer nicht greifenden Therapie, in dem

Beispiel: Trotz des Betablockers nimmt die als Adrenalinfolge interpretierte Tachykardie weiter zu. In anderen tödlichen MH-Episoden wurde eine Tachykardie mit unzureichender Narkosetiefe erklärt, eine Vertiefung der Anästhesie brachte aber keine Verlangsamung der Herzfrequenz. Also, in Gegenwart einer erfolglosen therapeutischen Maßnahme steht der Prozeß der Differentialdiagnose an, der in drei logisch verknüpften Schritten Teil jeder medizinischen Behandlung ist:

1. Verdachts-Diagnose.

Hierauf folgt in einem weiteren Schritt, die

2. Therapie.

Da in Notsituationen die Diagnose häufig nur eine Verdachtsdiagnose sein kann, muß nach Einleitung der Therapie "auf Verdacht" im nächsten Schritt mit der

3. Erfolgskontrolle

überprüft werden, ob die Behandlung den erwünschten Erfolg bringt. Greift die eingeleitete Therapie nicht, bleibt der gewünschte Erfolg aus, so muß zum Schritt 1 zurückgekehrt, die erste Verdachtsdiagnose in Frage gestellt und eine neue Diagnose für den pathologischen Zustand gesucht werden! Ein ungebremster Anstieg der Herzfrequenz, der durch harmlose Ursachen (z.B. zu flache Anästhesie, Einspritzung einer kleinen Menge von Adrenalin durch den HNO-Arzt) nicht erklärt und durch entsprechende Gegenmaßnahmen nicht beseitigt werden kann, ist ein auf MH äußerst verdächtiges Zeichen (5, 12). Wenn bei einem gesunden Kind - wie in dem Fall vorgestellt - nach komplikationsloser Narkoseeinleitung, in Gegenwart problemloser Beatmung und Oxygenierung, adäquater Narkosetiefe während einer unkomplizierten (ohne wesentlichen Blutverlust) Tonsillektomie die Herzfrequenz über 150 Schläge pro Minute hinaus ansteigt, dann übertagt die MH als Erklärung für die Tachykardie alle anderen Denkmöglichkeiten (17). Gelingt es jetzt nicht, umgehend die Diagnose MH überzeugend von der Hand zu weisen, so muß die Dantrolentherapie bereits jetzt eingeleitet werden, auch wenn die Diagnose noch nicht gesichert ist - und es sei angemerkt: in dieser frühen Phase wird die Diagnose immer ungesichert sein!

Erhärtung der Verdachtsdiagnose MH bei auffälliger Tachykardie

Bei dem Versuch, einen schnellen Anstieg der Herzfrequenz zu erklären, ist es hilfreich, nach Zeichen eines gesteigerten Stoffwechsels zu suchen: Der historisch begründete Name "Maligne Hyperthermie" hat Anästhesisten wiederholt dazu verleitet, eine Tachykardie zunächst unerklärt zu lassen und auf den Anstieg der Körpertemperatur zu warten, bevor eine Diagnose gestellt wurde. Die MH ist jedoch keine Erkrankung der Temperaturregulation, sondern ein Zustand einer Stoffwechselsteigerung in der quergestreiften Muskulatur. Es ist also nach Hinweisen auf einen gesteigerten Stoffwechsel Ausschau zu halten - und das sind vor allem Zeichen einer hohen Kohlen-

dioxidproduktion und eines hohen Sauerstoffverbrauches. Kapnometrie, Blutgasanalysen, Pulsoxymetrie sowie die kontinuierliche Messung des Atemminutenvolumens sind hierfür die Methoden, mit denen eine Stoffwechselsteigerung frühzeitig aufgedeckt werden kann. Insbesondere mit der kontinuierlichen Beobachtung der ausgeatmeten CO₂-Konzentration - im Verhältnis zum Atemminutenvolumen - stehen dem Anästhesisten wirkungsvolle Verfahren zur Früherkennung einer sich entwickelnden MH zur Verfügung. Es sind die Frühzeichen von MH-Episoden ignoriert worden, weil Anästhesisten in Gegenwart einer Tachykardie eine normale CO₂-Ableseung als einen Hinweis gegen die Diagnose MH werteten - es war aber versäumt worden, die CO₂-Ableseung im Verhältnis zum Atemminutenvolumen zu interpretieren - in den meisten Fällen war es nicht gemessen worden. Der diagnostische Wert der CO₂-Messung geht verloren, wenn die Ableseung nicht immer in Relation zum Atemminutenvolumen gewertet wird. Ist es erforderlich, das Atemminutenvolumen zu steigern, um eine normale CO₂-Konzentration zu erzielen, so ist dies - wie die Tachykardie - ebenfalls ein ganz verdächtiges Frühwarnzeichen.

Eine weitere Möglichkeit, den bei MH gesteigerten Stoffwechsel zu erkennen (nicht ganz so gut, wie die kontinuierliche Beobachtung der CO₂-Konzentration), besteht in der ebenfalls kontinuierlichen Beobachtung der Sauerstoffsättigung mit dem Pulsoxymeter, und zwar im Verhältnis zur eingeatmeten Sauerstoffkonzentration. Vielleicht der größte Wert der Pulsoxymetrie liegt nicht so sehr in den absoluten Meßwerten, die sie liefert, sondern in der von *Eichhorn* (3) als "tachometer function" bezeichneten Rolle dieser Überwachungsmethode: die Änderung der Sauerstoffsättigung pro Zeiteinheit ist das Wichtigste. Bei der differentialdiagnostischen Wertung einer Tachykardie ist - mit Blick auf die Diagnosefindung MH - ein Abfall der Sauerstoffsättigung von 97% auf 95% auffällig, so wie es verdächtig ist, die eingeatmete Sauerstoffkonzentration erhöhen zu müssen, um eine normale SaO₂ zu erzielen.

Mit einfachen, laborchemischen Methoden - noch im Operationssaal - lassen sich schließlich Hinweise auf den gesteigerten Stoffwechsel bei MH aufdecken; gemeint sind hier wiederholte Blutgasanalysen, mit denen Säuerungsgrad, CO₂-Partialdruck und Sauerstoffsättigung in Minutenschnelle zu bestimmen sind. Schließlich ist auch eine CK-Bestimmung bei der Differentialdiagnose hilfreich und binnen kürzester Frist - wie bei der Herzinfarkt Diagnostik - verfügbar.

Die ausführlichen Hinweise, wie auch zunächst diskrete Abweichungen von der Norm bei Kapnometrie, Pulsoxymetrie, Blutgasanalysen und Laboruntersuchungen in Gegenwart einer unerklärten Tachykardie für die Verdachtsdiagnose MH zu verwerten sind, mögen banal klingen. Der klinische Alltag hat es aber immer wieder bewiesen, daß diese vorzüglichen Frühwarnmethoden entweder nicht benutzt wurden oder eine wertende Interpretation der Befunde nicht stattfand - mit tödlichen Konsequenzen für die Patienten.

Klinische Anästhesie

Angesichts der Gefahr, die dem Patienten bei fulminanter, nicht behandelter MH droht, betont *Beverley Britt* zu Recht, daß wir die lebensrettende Dantrolen-Therapie einleiten müssen, auch wenn noch Zweifel an der Diagnose MH bestehen: "If still in doubt the patient should be treated as a potential case of malignant hyperthermia" (29). Wir dürfen uns mit einer harmlosen Erklärung für eine Tachykardie nicht zufrieden geben, denn "a major problem in early recognition of MH is "self-delusion" - accepting a marked tachycardia". "One cannot temporize, deluding oneself, for in MH the earlier the syndrome is recognized, the higher the chance, that the patient can be saved" (28)! In Konsequenz bedeutet dies im Operationsaal: kann die differentialdiagnostische Wertung der Symptome den Verdacht auf MH nicht innerhalb von Minuten überzeugend entkräften, dann muß die Therapie eingeleitet werden!

Protrahierter Verlauf einer MH

Wenn die MH rasant wie in den oben beschriebenen tödlichen Fällen abläuft, so ist sie kaum zu verkennen. Schwieriger zu diagnostizieren sind Fälle mit protrahiertem Verlauf. Dies soll mit dem nächsten Beispiel erläutert werden:

Ein 5jähriger Junge, der mit Analatresie geboren wurde, muß sich zum 8. Mal einer Operation in Allgemeinanästhesie unterziehen - die Vornarkosen (unter Verwendung von Triggersubstanzen) werden als unauffällig beschrieben. Die Anästhesie wird mit 100 mg Thiopental eingeleitet. Nach intravenöser Injektion von 0,1 mg Atropin wird mit 30 mg Succinylcholin relaxiert - der Anästhesist meint, die Intubation wäre bei erhöhtem Muskeltonus "etwas" erschwert. Während der Einleitung steigt die Herzfrequenz von 80 auf 165 Schläge pro Minute. Die Anästhesie wird mit Isofluran zunächst mit 2, später mit 1 Vol.% in einem Gemisch aus Sauerstoff und Lachgas aufrechterhalten. Nach 10 mg Atracurium wird das Kind auf den Bauch gelagert und mit dem Eingriff begonnen. Der Puls schwankt während der ersten Stunde nach Einleitung zwischen 140 und 165 Schlägen pro Minute - die zweimalige Injektion von 0,25 mg Alfentanil bleibt ohne nennenswerten Einfluß auf die Herzfrequenz. Das Pulsoxymeter zeigt Werte zwischen 98 und 99% an. 60 Minuten nach Einleitung werden im Kapillarblut der $p\text{CO}_2$ mit 43,5 mmHg, der base excess mit - 4,2 mmol/l, der pH mit 7,3, das Kalium mit 5,9 mmol/l und Kalzium mit 0,81 mmol/l bestimmt. Auch während der zweiten Stunde nach Einleitung bleibt das Kind tachykard trotz weiterer 2 x 0,25 mg Alfentanil. 120 Minuten nach Einleitung, die Herzfrequenz liegt bei 160/min, wird das Kind auf den Rücken gelagert. Der Puls steigt auf 165/min, es werden erneut 0,5 mg Alfentanil injiziert. Jetzt wird ein Absinken der Sauerstoffsättigung auf 95% (FIO_2 0,4) beobachtet, die Tachykardie nimmt weiter zu und erreicht

145 Minuten nach Einleitung einen Wert von 190/min. Das Pulsoxymeter zeigt eine Sättigung von nur noch 90%. Die Haut des Kindes ist feuerrot und fühlt sich warm an, die Messung der Körpertemperatur ergibt einen Wert von 42,8°C. Jetzt wird die Diagnose MH gestellt.

Der hier beschriebene Fall einer sich verzögert entwickelnden MH macht deutlich, wie wichtig es ist, an einem ungewöhnlichen Anästhesieverlauf Anstoß zu nehmen: Die anhaltende Tachykardie im Anschluß an eine "etwas" erschwerte Intubation nach Succinylcholin-Gabe muß hellhörig machen, auch wenn 0,1 mg Atropin gegeben wurde. Mit Vertiefung und Fortdauer der Narkose hätte bei dem Kind die Herzfrequenz abnehmen müssen - insbesondere wenn man berücksichtigt, daß neben dem Inhalationsanästhetikum fünf mal kleine Opioid-Dosen injiziert wurden. Als weiteres Warnzeichen kann 60 Minuten nach Einleitung die - wenn auch noch wenig - ausgeprägte metabolisch-respiratorische Azidose als Folge der bereits angelaufenen Stoffwechselsteigerung gedeutet werden. Die gleichzeitig beobachtete Zunahme der extrazellulären Kaliumkonzentration sowie die Abnahme des ionisierten Kalziums spiegeln diskret erste Funktionsstörungen der Muskelzellmembranen wider: Ladungsträger beginnen ihren Konzentrationsgradienten zu folgen, weil die ATP-abhängige transmembranöse Ionenverteilung nicht mehr aufrechterhalten werden kann.

Die protrahiert verlaufenden Formen der MH können bei der Diagnose Schwierigkeiten bereiten: Erste Symptome treten zunächst nur diskret in Erscheinung und können in ihrer Ausprägung durch unspezifische Maßnahmen abgeschwächt werden (7) - wie im Falle der Tachykardie durch die Opioidgabe. Kommt es schließlich zum Ausbruch, dann hat sich das Syndrom bereits bedrohlich dem "point of no return" genähert; die zur Verfügung stehende Zeit für die Beherrschung des Krankheitsbildes ist nahezu aufgebraucht. Bei solchen Verläufen kann Schaden vom Patienten nur abgewendet werden, wenn schon mit Auftreten der frühen diskreten pathologischen Zeichen - im Beispiel die etwas erschwerte Intubation und die zwar nicht dramatische, aber doch anhaltende Tachykardie - umgehend und energisch Anstrengungen unternommen werden, um eine Erklärung für den ungewöhnlichen Narkoseverlauf zu finden. Die differentialdiagnostisch wertende Interpretation von Kapnometer- und Pulsoxymeterablesungen, die Beobachtung von Atemminutenvolumen und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration, die Messung der Körpertemperatur sowie wiederholte Blutgasanalysen und die Bestimmungen der CK-Werte, all diese Maßnahmen haben dazu beigetragen, daß MH-Episoden in einem sehr frühen Stadium erkannt und erfolgreich behandelt wurden. Fehlte eine solche Interpretation, so entwickelte sich die Krise unerkannt über den „point of no return“ hinaus; als die Diagnose - meist erst nach dem Herzstillstand - gestellt wurde, war es für eine Rettung zu spät.

"Postoperative" MH-Episoden

Wiederholt sind lebensbedrohliche MH-Fälle erst nach Operationsende auf den Bettenstationen der Operateure entdeckt worden. Die Fallberichte erlauben kein Urteil darüber, ob es sich hier tatsächlich um eine de novo Auslösung des Syndroms - zum Teil viele Stunden nach Ende der Triggerexposition - gehandelt hat. Es ist durchaus möglich, daß darunter auch Verläufe waren, bei denen diskrete Symptome bereits intraoperativ auftraten. Die Zeichen wurden jedoch nicht als MH-Symptome gedeutet mit der Folge, daß im Anschluß an die Operation eine zielgerichtete Diagnostik und engmaschige Überwachung unterblieb. Erst Extremwerte, z.B. der Körpertemperatur, alarmierten das Personal auf den Bettenstationen, so daß es sich hier nur scheinbar um ein plötzliches Auftreten der MH in der postoperativen Phase handelte. Die Patienten müssen also auch nach kurzen Eingriffen weiterhin aufmerksam überwacht werden, besonders dann, wenn während der Narkose Auffälliges beobachtet wurde - so z.B. eine Tachykardie oder eine Rigidität nach Succinylcholin.

Mit einem klinischen Beispiel (13) soll der Ablauf einer erst postoperativ erkannten MH vorgestellt werden:

Bei einem 7 Tage alten Jungen sollte eine geburts-traumatische Impressionsfraktur der rechten Schläfe aufgerichtet werden. Das Kind kam mit einer Herzfrequenz von 115 Schlägen pro Minute in den Operationssaal, die Narkose wurde mit 50% N₂O und 1,5 Vol. % Halothan über eine Maske eingeleitet. Intramuskulär wurden dem 2700 g wiegenden Säugling 0,025 mg Atropin und 10 mg Succinylcholin injiziert. Nach 10 Minuten konnte das Kind ohne Schwierigkeiten intubiert werden, die Herzfrequenz war inzwischen auf 170 Schläge pro Minute angestiegen und erreichte 5 Minuten später ihr Maximum bei 180. Nach Kanülierung einer Vene, Rasur und Lagerung begann die Operation. Das Kind wurde mit 25 Atemzügen von einem Respirator beatmet, 35 Minuten später war der Eingriff abgeschlossen, die Herzfrequenz war inzwischen auf 145 Schläge, die Rektaltemperatur von 36,0 auf 35,5 °C abgefallen. 15 Minuten nach Operationsende heißt es auf dem Narkoseprotokoll: "Das Baby ist voll wach, mit suffizienter Spontanatmung, stabilem Kreislauf, guter Tonisierung aller Extremitäten". Das Kind blieb für 3 1/2 Stunden in der Operationsabteilung. Während dieser Zeit wird eine leichte Rötung von Händen und Gesicht beobachtet. Diese wird als Atropinfolge gewertet und die umgehende Verlegung in die benachbarte Kinderklinik angeordnet. Bei Übernahme fällt der Kinderkrankenschwester das "schlechte" Aussehen des Kindes auf. Während des kurzen Transportes beobachtet sie Krampfanfälle. In der Kinderklinik angekommen, werden erstmals nach Operationsende Temperatur und Herzfrequenz gemessen, es ergibt sich eine Rektaltemperatur von 43,7°C und ein Puls von 250 Schlägen pro Minute.

Weiter wird eine "tachypnoische" Atmung festgestellt. Einige Stunden später diskutieren Pädiater und Anästhesist die Möglichkeit einer MH - die Diagnose wird jedoch verworfen, eine neue Deutung der von der Norm abweichenden Befunde findet nicht statt. Zu diesem Zeitpunkt ist das Kind beatmet, in einer Blutgasanalyse werden pCO₂ mit 80 mmHg, pH mit 7,17 und base excess mit - 14,5 mmol/l bestimmt. In den folgenden Stunden werden die CK mit 1803 U/l, das Serumkalium zwischen 5,4 und 7,6 mmol/l, der pH mit einem Tiefstwert von 6,97 ermittelt. Das Kind entwickelt ein Nierenversagen und eine Verbrauchskoagulopathie. Im EEG wird eine Nulllinie abgeleitet. 27 Stunden nach der Operation wird nun doch die Diagnose MH gestellt, es werden 6,25 mg Dantrolen® infundiert. 30 Stunden postoperativ stirbt das Kind.

Dieses Beispiel macht deutlich, daß die Diagnose MH auch erst während der postoperativen Phase gestellt werden kann (und muß). Personal, das mit der Überwachung der Patienten betraut ist, muß mit den Symptomen der MH vertraut sein - dies ist im Regelfall nur in einer von Anästhesisten geleiteten Aufwachereinheit sichergestellt. Vor Verlegung aus dem anästhesiologischen Verantwortungsbereich hat sich der Anästhesist zu vergewissern, daß dem Patienten aus Sicht seines Fachgebietes keine Gefahr mehr droht. Angesichts der Tatsache, daß in Zukunft mehr ambulante operiert werden soll, gibt dieses Beispiel Gelegenheit, die hohen Anforderungen zu betonen, die an eine Überwachung nach Narkose zu stellen sind. Es ist organisatorisch dafür Sorge zu tragen - sei es im Krankenhaus oder in der ambulanten Praxis - daß Patienten ausreichend lange und anästhesiologisch kompetent überwacht werden (20).

Differentialdiagnose

Im Frühstadium einer MH wird vor allem eine Tachykardie beobachtet. Differentialdiagnostisch sind Volumenmangel, Hypoventilation oder Hypoxie, mangelnde Narkosetiefe, endokrin oder medikamentös verursachte Anstiege der Herzfrequenz auszuschließen. Temperatursteigerungen können auch externe Aufheizung, Hyperthyreose, pyrogenhaltige Infusionen, septische Streuung aus dem Operationsgebiet und zentralnervöse Fehlregulation als Ursache haben. Postoperative Myoglobinurie und CK-Anstiege sind möglicherweise durch Succinylcholin - ohne Zusammenhang mit MH - ausgelöst. Nach Trauma, Operation, Kardioversion und hoher körperlicher Belastung werden - meist geringfügige - Anstiege der CK beobachtet. Im Vergleich hierzu fallen die Veränderungen bei MH höher aus und sind deutlich früher - oft bereits während der ersten Stunde nach Beginn der Triggerexposition - zu beobachten. Versteifungen an Kiefergelenk und Halswirbelsäule oder entzündliche Hals-Zahn-Kiefer-Erkrankungen können das alarmierende Symptom "mangelnde Erschlaffung nach Succinylcholin" vortäuschen.

MH oder Kreislaufzusammenbruch nach Succinylcholin

Es sind Herzstillstände Minuten nach intravenöser Gabe von Succinylcholin beobachtet worden; die Kliniker glaubten, es handle sich hier um eine besondere Form der MH und hatten - vergeblich - versucht, mit Dantrolen® den Patienten zu retten. In diesen Fällen handelte es sich jedoch nicht um eine MH, daher soll auf diese wichtige Differentialdiagnose ausführlich eingegangen werden.

Dem deutschen "Rund um die Uhr-Informationsdienst bei MH Notfällen" und der US-amerikanischen MH-hotline sind zahlreiche schwere Zwischenfälle in zeitlichem Zusammenhang mit der Injektion von Succinylcholin bekannt geworden (25). Es handelte sich überwiegend um gesund erscheinende Kinder (betroffen waren aber auch Jugendliche und Erwachsene), die sich kleineren Eingriffen (häufig in der HNO-Klinik) unterziehen mußten (19). Minuten nach Gabe des Succinylcholins kam es zu einer Bradykardie (selten zu einer kurz dauernden, in Kammerflimmern übergehenden Tachykardie), gelegentlich begleitet von einem Muskelrigor. Als nächstes wurden im EKG Überleitungsstörungen, Blutdruckabfall und schließlich ein Herzstillstand beobachtet. Die Hälfte der auf diese Weise stillgelegten Herzen konnte nicht wiederbelebt werden. Als Ursache für diese Herzstillstände und Todesfälle konnte in den gut dokumentierten Fällen eine durch Succinylcholin ausgelöste langanhaltende Hyperkaliämie nachgewiesen werden, und es handelte sich nicht - wie vermutet - um eine MH-induzierte Stoffwechselsteigerung.

Mit einer Fallbeschreibung soll der Unterschied zu einer MH - insbesondere der rasante Zeitablauf - für den differentialdiagnostischen Prozeß vorgestellt werden:

Bei einem vierjährigen gesunden Jungen sollte eine Adenoidektomie durchgeführt werden. Das Kind hatte bereits drei kleinere Operationen in Allgemeinanästhesie problemlos überstanden, zuletzt vier Monate vor dem geplanten HNO-Eingriff für einen Leistenbruch (in einer Intubationsnarkose unter Verwendung von Sevofluran). Morgens um 7.48 Uhr wird die Narkose intravenös mit 5 mg Etomidat eingeleitet und nach 20 mg Succinylcholin leicht intubiert; die Anästhesie wird mit 1,0 Vol% Isofluran aufrechterhalten und die Operation begonnen. Im Unterschied zur MH wird keine Tachykardie beobachtet; für ein kleines Kind nach Narkoseeinleitung ist die Herzfrequenz mit 80 und 100 Schlägen pro Minute über die nächsten 10 Minuten eher niedrig. Um 7.58 Uhr fällt die Frequenz auf 60 pro Minute ab, 0,25 mg Atropin und 0,5 mg Orciprenalin ändern daran nichts. Zehn Minuten nach Succinylcholingabe kommt es zur Asystolie, es wird mit Herzdruckmassage begonnen. Über die nächsten 60 Minuten werden Adrenalin (4 mg, fraktioniert in 6 Einzeldosen), 5% Glucose (250 ml), Bicarbonat (10 mval) und Lidocain gegeben. Es wird wiederholt defibrilliert und ein transvenöser Schrittmacher gelegt, ohne daß sich

eine geregelte Herzaktion und ein suffizienter Kreislauf einstellen. Auf dem EKG-Monitor sind Kammerflimmern, Asystolien und verbreiterte QRS-Komplexe im Wechsel zu beobachten. Nach eineinhalb Stunden wird erstmals Calcium intravenös gegeben (3 x 2 ml einer 10% Calciumgluconat Lösung). Nach zwei Stunden Reanimationsbemühungen zeigt eine Blutgasanalyse einen Kaliumwert von 5,05 mmol/l. Es werden erneut Calcium (2 x 5 ml einer 10% Calciumgluconat Lösung) sowie Adrenalin (7 x 0,15 mg) und Bicarbonat (7 x 20 mval) gegeben. Knapp drei Stunden nach dem auf Succinylcholin folgenden Herzstillstand werden die Reanimationsversuche aufgegeben, das Kind stirbt.

Der vorgestellte rasante Ablauf spricht gegen eine Stoffwechselsteigerung in der quergestreiften Muskulatur - so wie bei MH beobachtet - als Erklärung für den Herzstillstand. Innerhalb von nur wenigen Minuten kam es zum Kreislaufzusammenbruch, dem nicht wie bei der MH eine anhaltende Tachykardie, sondern eine Bradykardie vorausging. Ein Anstieg der Körpertemperatur wurde nicht beobachtet und eine Hyperkapnie erst nach einstündiger, erfolgloser Reanimation. In einigen solchen Fällen wurde Dantrolen® verzugslos und in adäquater Dosis gegeben, ohne daß ein Erfolg zu erzielen war. Diese Beobachtung sowie unauffällige Ergebnisse im Halothan-Koffein-Kontraktur-Test (die heute einzig verfügbare Methode, um MH-Patienten mit Hilfe einer In-vitro-Untersuchung der Muskulatur zu identifizieren) bei Überlebenden und in deren Familien sprechen gegen die Vermutung, daß es sich bei einem Kreislaufzusammenbruch wenige Minuten nach Succinylcholingabe um eine MH-Episode handelt. Vielmehr ist anzunehmen, daß bei den Patienten ein angeborener oder erworbener Zustand der "Hypersensibilität" der Zellen der quergestreiften Muskulatur gegen Rezeptor erregende Substanzen - Succinylcholin ist ein "Depolarisationsblocker" - bestand. Diese Übererregbarkeit führt durch Succinylcholin zu einer starken Bewegung von Kalium-Ionen aus dem intrazellulären in den intravasalen Raum und damit zu einem hyperkaliämischen Herzstillstand. Dort, wo in zeitlicher Nähe zur Succinylcholininjektion das Kalium bestimmt wurde, sind Werte bis zu 14 mmol/l beschrieben worden. Die Dauer des Kaliumausstromes kann 30 Minuten und länger anhalten. Die Funktionsstörung der quergestreiften Muskulatur konnte anhand von Obduktionsergebnissen und durch Muskel- und Blutuntersuchungen bei Überlebenden und deren Familienangehörigen mit einer noch subklinischen Myopathie (meist Muskeldystrophien) - insbesondere bei Kindern - aber auch mit anderen, die Muskelzellmembran beeinflussenden Zuständen wie Paresen, Immobilität oder Verbrennungen erklärt werden.

Therapie der Malignen Hyperthermie

Es sind Fälle bekannt, bei denen 10 Minuten nach der Diagnose MH bereits Wiederbelebensmaßnahmen ergriffen werden mußten. Dabei ist anzumerken, daß der Zeitpunkt des Erkennens keineswegs identisch mit dem Beginn der MH sein muß. Aus diesem Grunde müssen die Erstmaßnahmen nach Stellung der Verdachtsdiagnose verzugslos eingeleitet und zügig durchgeführt werden; dies kann ein Anästhesist allein nicht bewältigen. Insbesondere für das zeitraubende Auflösen des Dantrolens® benötigt der Arzt Unterstützung. Schließlich sei betont, daß die MH am Ort ihres Auftretens beherrscht werden muß. Patienten sind mit un- oder lediglich anbehandelter MH aus dem Operationssaal auf die Intensivstation oder aus einer Praxis in ein Krankenhaus verlegt worden und mußten auf dem Transport bereits reanimiert werden.

Sofortmaßnahmen¹

1. Zuführung von Triggersubstanzen beenden (Succinylcholin, Halothan, Enfluran, Isofluran, Desfluran, Sevofluran);
2. Atemminutenvolumen mindestens um den Faktor 3 erhöhen (etwa 21 l/min bei 70 kg), Frischgaszufluß zum Beatmungsgerät erhöhen (15 l/min und mehr); anzustreben sind eine normale endexpiratorische CO₂-Konzentration und eine normale Sauerstoffsättigung;
3. Schnellinfusion von Dantrolen® in einer am Erfolg orientierten Dosis: 2 mg/kg alle 5 Minuten (6) wiederholen (Richtwerte, das Ziel ist "so schnell wie möglich!"), bis eindeutige Zeichen für das Greifen der Therapie vorliegen.
Das sind:
 - Anhaltender und deutlicher Abfall der erhöhten Herzfrequenz
 - Verringerung des für eine Normoventilation erforderlichen Atemminutenvolumens
 - Kein weiteres Fortschreiten des metabolischen Säuerungsprozesses
 - Rückgang der Hyperkaliämie
 - Abfall der erhöhten Körpertemperatur.

In welcher Zeit können erste Zeichen auf ein Greifen der Therapie unter laufender Dantroleninfusion erwartet werden? Bereits nach 6 Minuten können ein Abfall der erhöhten CO₂-Konzentration in der Ausatemluft und ein Rückgang der Herzfrequenz beobachtet werden, nach 20 Minuten zeigt die Blutgasanalyse Normalwerte und nach 45 Minuten sollten alle Symptome, die auf einen gesteigerten Stoffwechsel hinweisen, verschwunden sein (17). Am Beispiel eines 31-jährigen Mannes im Vollbild einer MH soll aus eigener Erfahrung (26) die Wirkung des Dantrolens beschrieben werden:

Im Anschluß an eine Meniskusoperation war die Diagnose MH gestellt worden. 160 Minuten nach Narkosebeginn betrug die Körpertemperatur des

in Schnee gepackten Patienten 41,7°C, die Herzfrequenz lag bei 172 Schlägen pro Minute, der bewußtlose Patient atmete spontan mit 22 Atemzügen 31 Liter in der Minute - trotz 400 mg Dolantin und 0,6 mg Fentanyl. 25 Minuten nach Beginn einer Dantrolen®-Schnellinfusion war die Herzfrequenz auf 132/min und die Körpertemperatur auf 40,7°C abgefallen. Eine Blutgasanalyse ergab einen pCO₂ von 43 mmHg, einen pH von 7,47 und einen base excess von +6,6 mmol/l (nach "blinder" Pufferung mit 500 mmol NaHCO₃). Bis zu diesem Zeitpunkt hatte der Patient 3 mg/kg Dantrolen® in einer umständlicher als heute ad hoc hergestellten Lösung erhalten. Dantrolen® wurde weiter in einer Schnellinfusion gegeben. 35 Minuten nach Infusionsbeginn war die Tachykardie beseitigt, der Patient hatte einen Puls von 84/min, die Körpertemperatur war auf 39,5°C abgefallen. Erst jetzt, nachdem die kausale Therapie nachweislich gegriffen hatte, wurde die Dantrolengabe verlangsamt und nach insgesamt 120 Minuten waren 10 mg/kg eingelaufen. Ununterbrochene klinische Beobachtung sowie wiederholte Blutgasanalysen belegten den anhaltenden therapeutischen Erfolg des Dantrolens®: zu keinem Zeitpunkt wurden erneute Tachykardien, Säuerung, Anstiege von pCO₂ oder Körpertemperatur als Hinweise auf ein Wiederaufflackern des hypermetabolischen Syndroms beobachtet; es war nicht notwendig, die Geschwindigkeit der Dantroleninfusion erneut zu erhöhen. Zwei Stunden nach Infusionsbeginn wurde der Patient wach und öffnete die Augen, seine Körpertemperatur lag bei 37,8°C, sein Puls bei 100/min. Der Patient wurde nun auf eine Intensivstation verlegt und die Dantroleninfusion in einer Dosis von 20 mg/kg über 12 Stunden fortgesetzt, um einem Relaps vorzubeugen. Fünf Stunden nach Therapiebeginn konnte der bewußtseinsklare Patient extubiert werden.

Es kann gar nicht überbetont werden, wie wichtig es für das Überleben des Patienten ist, die Dantrolengabe in einer Schnellinfusion nicht eher zu beenden, bevor sich nicht eindeutig und anhaltend ein therapeutischer Erfolg eingestellt hat. Dies soll an dem bereits dargestellten Fall des 5jährigen Jungen mit sich protrahiert entwickelnder MH erläutert werden:

Zehn Minuten nachdem, die Diagnose gestellt war (200 Minuten nach Beginn der Triggerexposition), wurde mit der Infusion von 3 mg/kg Dantrolen® (3 Flaschen à 20 mg Trockensubstanz) begonnen. Zu diesem Zeitpunkt wurden ein pCO₂ von 76,1 mmHg (bei einem AMV von 4,7 l/min), ein base excess von -10 mmol/l, ein pH von 7,05 und ein Kalium von 6,32 mmol/l ermittelt. 20 Minuten nach

¹ Für die schnelle Information in einem Notfall ist die Kurzfassung dieses Textes "Diagnose und Therapie der MH" als Faltblatt für die Kitteltasche und als Wandposter bei der Firma Procter & Gamble Pharmaceuticals - Germany GmbH, Dr.-Otto-Röhm-Straße 2 - 4, D-64331 Weiterstadt, kostenfrei zu beziehen.

Klinische Anästhesie

Diagnosestellung waren 3 mg/kg Dantrolen® eingelaufen, das Kind war mit einem Puls von 170/min noch immer tachykard. Nach kurzer Erörterung wurde die Dantrolengabe - unglücklicherweise nun mit langsamerer Infusionsgeschwindigkeit - wieder aufgenommen. 46 Minuten nach Diagnosestellung lag der auskultatorisch gemessene systolische Blutdruck bei 60 mmHg, die Sauerstoffsättigung trotz einer FIO₂ von 1,0 bei 95%. Die Herzfrequenz war wieder auf 175/min angestiegen. In einer arteriellen Blutprobe wurden ein pH von 7,24 (nach 10 mmol Bikarbonat), ein base excess von -12 mmol/l, ein Kalium von 8,05 mmol/l (unter Infusion von 5% Glukose und 10 Einheiten Altinsulin) und ein Kalzium von 0,69 mmol/l bestimmt. Eine Stunde nach Diagnose kam es zu "massiven" Rhythmusstörungen, das Kalium war weiter auf 8,7 mmol/l angestiegen. 65 Minuten nach Diagnosestellung war die zweite Dantroleninfusion eingelaufen; insgesamt waren 10 mg/kg infundiert worden. Kurz danach kam es zum Kreislaufzusammenbruch. Es wurde mit Herzdruckmassage begonnen, das Kind entwickelte eine generalisierte Muskelstarre. 125 Minuten nach Diagnosestellung wurden die Reanimationsbemühungen beendet und der Tod des Kindes infolge MH festgestellt.

Solche Fälle machen einsichtig, warum *Ryan* schreibt (17), daß es nur die "immediate aggressive therapy" ist, die einen Patienten mit fulminanter MH retten kann. Nachdem die Diagnose, begünstigt durch den zunächst schwelenden Verlauf, erst spät gestellt wurde, blieb nur noch sehr wenig Zeit zur Rettung des Kindes. Das bedeutet, daß unter laufender Schnellinfusion der therapeutische Erfolg mit klinischer Beobachtung (Puls, Muskeltonus, ausgeatmetes CO₂) und laborchemischen Analysen (Blutgasanalysen, Bestimmung von Kalium) gesichert werden muß, erst dann - es sei wiederholt: erst dann darf die initiale schnelle Gabe beendet und in einer Erhaltungsdosis fortgeführt werden. Ein anhaltender und deutlicher Abfall der erhöhten Herzfrequenz, eine Verringerung des für eine Normoventilation erforderlichen Atemminutenvolumens, ein Anhalten des metabolischen Säuerungsprozesses, ein Rückgang der Hyperkaliämie und schließlich auch ein Abfall der erhöhten Körpertemperatur zeigen an, daß der eingeschlagene Weg der richtige ist. Lassen sich diese Hinweise auf ein Greifen der Dantrolentherapie unter einer Dosis von 10 mg/kg (das sind mindestens 36 Flaschen Dantrolen® für den "durchschnittlichen" Erwachsenen) über etwa 20-30 Minuten nicht beobachten, so ist die Diagnose in Zweifel zu ziehen. Stellen sich aber erste Symptome ein, die für einen Erfolg sprechen, so kann die Dosis von 10 mg/kg während der Initialphase überschritten werden. Solche Fälle sind berichtet worden (2): Bei einem 6-jährigen Mädchen konnte eine fulminante MH erst mit 42 mg/kg (!), davon 11,5 mg/kg in der Akutphase, beherrscht werden. *Henry Rosenberg*, Präsident der US-amerikanischen MH-Gesellschaft betont, daß die 24-Stunden-Dosis von 10 mg/kg keinesfalls eine "magische" Grenze darstellt (14).

Nach den Sofortmaßnahmen

1. Kalium wiederholt bestimmen, um ggf. bedrohliche Hyperkaliämien zu therapieren;
2. Natriumbikarbonat: Infusion von 1,0 mmol/kg, zusätzliche Gabe je nach Blutgasanalyse;
3. Oberflächenkühlung;
4. Diuretika-Gabe, wenn nicht durch das in der Dantrolenflasche enthaltene Mannit eine Diurese von 1,5 ml/kg/h erreicht wird;
5. Fortführung der Dantrolentherapie mit 1 mg/kg als Kurzinfusion, jeweils alle 4-6 Stunden über mindestens 36 Stunden um ein Wiederauftreten der Symptome zu verhindern. Dosis und Zeitdauer dieser Rezidivprophylaxe orientieren sich an Empfehlungen der amerikanischen MH-Gesellschaft. Daten, die diese Empfehlung in quantitativer Hinsicht stützen, liegen nicht vor.
6. Der Patient wird auf einer anästhesiologisch betreuten Intensivstation beobachtet. Es ist in diesem Zusammenhang eine patientengefährdende Realität, wenn Patienten mit anbehandelter MH auf Intensivstationen von Internisten, Operateuren oder Kinderärzten verlegt werden und diese Kollegen - naturgemäß mit der anästhesiologischen Komplikation wenig vertraut, von "ihren" Anästhesisten im Stich gelassen - sich mühevoll Informationen über die Behandlung einer MH in akuter Situation zusammensuchen und -telefonieren müssen.
7. Weiterschwellen oder Rezidiv des MH-Prozesses wird erkannt an erneuter Tachykardie, Temperaturanstieg, metabolischer Azidose und Anstieg der expiratorischen CO₂-Konzentration. Weitere Dantrolen®-Schnellinfusion - wieder in einer am therapeutischen Erfolg orientierten Dosierung - ist sofort notwendig. In den Berichten über MH-Rezidive fällt auf, daß der hypermetabole Prozeß gar nicht erst zum Stillstand kam, sondern in abgeschwächter Form, nach zu niedrig dosierter Dantrolentherapie mit z.B. fortdauernder Tachykardie oder metabolischer Säuerung weiter schwelte, bevor ein unspezifisches Ereignis das Feuer neu entfachte. Vermutlich hätte eine initial ausreichend hohe Dantrolendosis das Wiederaufflackern verhindert.
8. Patientenüberwachung: Herzfrequenz, expiratorische CO₂-Konzentration, Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut, wiederholte Blutgasanalysen und Bestimmungen von Kalium und CK, Atemfrequenz und (wenn bei extubierten Patienten möglich) Atemminutenvolumen, Blutdruck, EKG, Körpertemperatur, Diurese.
9. Weitere laborchemische Untersuchungen: BZ, Gerinnungsstatus, Myoglobin (in Blut und Urin).

Dantrolen®-Therapie "auf Verdacht"

Wurde während der Entwicklung einer tödlichen MH die Diagnose nicht gestellt, so haben die beteiligten Ärzte später vorgetragen, daß im Operationssaal noch nicht alle Zeichen der MH vorgelegen hätten und des-

halb auch kein Anlaß bestand, die rettende Behandlung mit Dantrolen® einzuleiten. Dies wirft die Frage auf, ob es denn etwas Ungewöhnliches, etwas Gefährliches oder vielleicht sogar Falsches ist, wenn ein Arzt die Behandlung mit Dantrolen® einleitet, auch wenn noch nicht alle Zeichen der MH zu beobachten sind. In der Notfall- und Intensivmedizin erfahrene Anästhesisten wissen, daß die Therapie in Gegenwart einer nicht gesicherten Diagnose eher die Norm als die Ausnahme in bedrohlichen medizinischen Situationen darstellt. Die Behandlung "auf Verdacht" ist typisch nicht nur für die MH, nach diesem Prinzip handeln wir auch bei anderen perioperativen Notfällen - wie bei einer vermuteten, aber nicht bewiesenen Fruchtwasserembolie, bei einer vermuteten, aber nicht bewiesenen Lungenembolie, bei einem vermuteten, aber nicht bewiesenen Herzinfarkt. Der Internist *Rudolf Gross* äußert sich zur Notwendigkeit in der Medizin, eine Behandlung auch schon dann einzuleiten, wenn die Diagnose noch nicht gesichert ist. Er führt aus, "daß die einzuschlagende Maßnahme nicht nur von der höchsten diagnostischen Wahrscheinlichkeit bestimmt wird, sondern auch vom medizinischen Risiko, das einer unterlassenen Behandlung bei einer vielleicht nicht im ersten Rang stehenden Diagnose anhaftet" (9).

Kommt es nach Narkoseeinleitung unter Verwendung von Succinylcholin und/oder eines Inhalationsanästhetikums zu Zeichen, die auf MH verdächtig sind - hier ist vor allem die Tachykardie zu nennen - und gelingt es nicht umgehend, den Verdacht auf MH - ohne bleibende Zweifel - zu entkräften, so muß die Dantrolen®-Therapie begonnen werden. Dies deshalb, weil die MH - unter Umständen, wie in den Fallbeispielen vorgestellt - am ehesten als Verdachtsdiagnose in Frage kommt; vor allem aber auch, weil eine MH unbehandelt dem Patienten schwersten Schaden (meist den Tod!) zufügen würde. "The empirical use of a course of treatment" ist einzuleiten, heißt es im *New England Journal of Medicine*, "for the condition that could be most harmful to the patient" (10). Schließlich ist zur Therapie "auf Verdacht" noch anzumerken, daß Dantrolen® bei falscher Indikation gegebenen keinen eigenen Schaden anrichtet:

Ein 5jähriges Kind sollte an den Zähnen in Allgemeinanästhesie operiert werden, nach unauffälliger Narkoseeinleitung und Intubation ohne Succinylcholin wird die Anaesthetose mit Sevofluran fortgeführt. Innerhalb der nächsten 20 Minuten fällt die Sauerstoffsättigung von 98 auf 95%, das Kind wird tachykard - beim Überschreiten einer Frequenz von 120/min wird der Anästhesist mißtrauisch. Das Kapnometer am Narkosegerät funktioniert nicht. Nach Auswechseln des Monitors ergibt die CO₂-Ableseung 15 Vol% in der Expiration. Es wird nun die Verdachtsdiagnose MH gestellt und der Eingriff abgebrochen, das Kind erhält verzugslos 2 x 5 mg/kg Dantrolen® intravenös. Bei der nachträglichen Analyse des Zwischenfalls stellt sich heraus: das Kind wurde mit einem defekten Narkosegerät beatmet, CO₂-Rückatmung war die offensichtliche

Ursache für den CO₂-Anstieg. Das Kind wurde noch am selben Tag nach Hause entlassen. Eine Reizung der peripheren Vene, dort wo Dantrolen® infundiert wurde, konnte der Hausarzt mit Salben erfolgreich behandeln; die Gabe von Dantrolen® in Gegenwart einer unzutreffenden Diagnose blieb für das Kind ohne bleibende nachteilige Folgen.

Dantrolen®

Das bei MH kausal wirksame Hydantoinderivat Dantrolen® wirkt muskelrelaxierend, indem es die Kalziumionenmenge, die für die Interaktion der kontraktilen Proteine Aktin und Myosin zur Verfügung steht, vermindert. Eine Muskeler schlaffung, wie sie nach kompetitiven neuromuskulären Blockern beobachtet wird, ist mit Dantrolen® nicht zu erzielen. Für die Klinik bleibt jedoch anzumerken, daß Dantrolen®, in Kombination mit Relaxantien, bei Patienten mit Muskelerkrankungen (zum Beispiel Muskeldystrophien) eine verlängerte Unterstützung der Atmung notwendig machen kann. Dantrolen® muß bei begründetem Verdacht jedem Patienten gegeben werden. Nebenwirkungen wie Muskelschwäche, Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden werden durch den lebensrettenden Effekt des Medikamentes bei weitem aufgewogen. Erst nach langdauernder Anwendung von Dantrolen® (mehr als 300 mg täglich per os über Wochen) und nicht im Zusammenhang mit der Behandlung einer MH, sondern zur Therapie von Spastizität in der Neurologie sind Anstiege der Transaminasen und Hepatitiden aufgetreten. Kalziumantagonisten haben in Gegenwart von Dantrolen® zu lebensbedrohenden Hyperkaliämien geführt. Daher dürfen Substanzen wie Verapamil, Nifedipin und Diltiazem bei der Behandlung einer MH nicht gegeben werden. Dantrolen® i.v. enthält in einer Flasche an lyophilisierter Trockensubstanz: 20 mg Dantrolennatrium, 3 g Mannit und soviel NaOH, um einen pH-Wert von etwa 9,6 zu erreichen. Jeder Flasche mit Trockensubstanz müssen 60 ml aqua ad iniectionem zugesetzt werden (die Auflösung in 0,9% NaCl führt zu Verklumpung der Trockensubstanz!). Die mit der Dantrolengabe verbundene Zufuhr von Mannit in alkalischer Lösung erklärt die Beobachtung von Thrombophlebitiden. In einem Notfall kann Dantrolen® durchaus über eine periphere Vene infundiert werden. Ist die akute Notsituation beherrscht, dann ist Zeit für die Anlage eines zentralen Venenkatheters, so daß Dantrolen® nun in einer Erhaltungsdosis, ohne die Gefahr einer Venenwandreizung, appliziert werden kann.

Mit der Einführung von Dantrolen® zur Behandlung der MH wurde die Erwartung verknüpft, daß die bis dahin hohe Sterblichkeit infolge dieser Narkosekomplikation zügig gegen Null schrumpfen würde. Diese Erwartung hat sich bis heute nicht erfüllt. Die Analyse der berichteten Umstände von tödlichen MH-Episoden zeigt immer wieder Schwächen bei Diagnose und Therapie des Syndroms (23). Auf eine dieser

Klinische Anästhesie

Schwächen soll hier eingegangen werden: Dantrolen® wurde häufig spät und fast immer in unzureichender Dosis gegeben. Es bedarf kaum einer Betonung, daß Unterdosierung von Dantrolen® keinen Erfolg bringen kann. Dantrolen® wird gegenwärtig in Flaschen à 20 mg Wirkstoff abgegeben. Dies bedeutet, daß für den "durchschnittlichen" Erwachsenen mit fulminanter MH mindestens 36 x 20 mg Dantrolen® in 36 x 60 ml Wasser gelöst und infundiert werden müssen, ein umständliches Verfahren, das die kurze zur Verfügung stehende Zeit zusätzlich verknappt. Die Rettung eines solchen Patienten kann nur gelingen, wenn ausreichend Dantrolen® - mindestens 10 mg/kg für den "Durchschnitts-Erwachsenen" - vorrätig gehalten wird (22, 27). Vor dem Hintergrund tödlicher, vermeidbarer MH-Fälle sei an dieser Stelle betont: Dantrolen® muß an jedem Anästhesiearbeitsplatz verzugslos zur Verfügung stehen, ob in einem Krankenhaus oder in einer ambulanten Einrichtung: nicht der Ort bestimmt die sofortige Verfügbarkeit von Dantrolen®, sondern die Anwendung von Triggersubstanzen. Anästhesisten, die in Praxen von Operateuren Narkosen geben, müssen das Notfallmedikament gegebenenfalls selbst mitbringen - wenn Dantrolen® an Ort und Stelle nicht vorgehalten wird und sie mit Triggersubstanzen arbeiten wollen (20). Es gibt Krankenhäuser und Praxen, die aus Kostengründen lediglich eine kleine Menge, zum Beispiel einen Karton mit 12 Flaschen - das sind knapp 2,5 mg/kg für einen Erwachsenen - bereithalten, um in einem Notfall weiteres Dantrolen® aus benachbarten Krankenhäusern abzurufen. Diese Organisationsform hat - bis in die jüngste Zeit - zu Todesfällen geführt und ist deshalb als lebensgefährdend abzulehnen: Der Anästhesist im Bereitschaftsdienst im Krankenhaus oder in einer Praxis häufig auf sich allein gestellt, oft auch noch ohne anästhesiologisches Fach-Hilfspersonal, wird hoffnungslos überfordert sein, wenn er neben der Notfalltherapie auch noch den Transport des lebensrettenden Medikamentes organisieren muß. Bei mehreren tödlichen MH-Episoden hat die Tatsache, daß Dantrolen® bei Diagnosestellung erst aus einem Krankenhaus herbeigeschafft werden mußte, den fatalen Ausgang verursacht (23): Mit einem weiteren klinischen Beispiel aus jüngster Zeit sei dies noch einmal unterstrichen:

Eine junge Frau erleidet einen Verkehrsunfall und wird nach Mitternacht operativ versorgt. Eine anhaltende Tachykardie - zunächst als Zeichen eines Volumenmangel, dann aber - im Zusammenhang mit erhöhten expiratorischen CO₂-Werten - zutreffend als Symptom einer MH erkannt, läßt den Anästhesisten etwa eine viertel Stunde nach Narkoseeinleitung die zutreffende Diagnose stellen. Dantrolen® ist jedoch nicht zur Hand, und es braucht mehr als 90 Minuten, bis das kausal angreifende Therapeutikum verfügbar ist. Als das Medikament schließlich auf der Intensivstation eintrifft, sind es nur 12 Flaschen, die herbeigeschafft werden konnten. Die fehlende, verzugslose Verfügbarkeit des lebensrettenden Medikamentes hat der Frau das Leben gekostet. Die Infusion von nur 12 Flaschen - einer Dosis weit unter den

10 mg/kg - konnte die Patientin zu einem so späten Zeitpunkt nicht mehr retten; der "point of no return" war überschritten, und die Frau stirbt kurz nach Ende der Dantrolengabe.

Therapie des Kreislaufzusammenbruchs nach Succinylcholininjektion

Auch bei Beachtung der Empfehlung, auf Succinylcholin zu verzichten (1, 4, 19), kann der Kliniker in Notfällen (zum Beispiel für eine "Blitzintubation" des nicht nüchternen Patienten oder bei einem Laryngospasmus) zur Anwendung von Succinylcholin gezwungen sein und Minuten nach Injektion des Relaxans vor der oft hoffnungslosen Aufgabe stehen, bei seinem Patienten einen Kreislauf wiederherstellen zu müssen. Rettungsversuche konzentrieren sich hier auf die Aufrechterhaltung eines ausreichenden Perfusionsdruckes in Herz und Gehirn sowie die Normalisierung der erhöhten Kaliumkonzentration. In wenigen Fällen haben Reanimationsmaßnahmen erst nach einer Dauer von Stunden Erfolg gebracht. Der Versuch, die Hyperkaliämie mit i.v. Insulin und Glukose zu behandeln, wird aus zeitlichen Gründen nicht zum Erfolg führen. In Gegenwart von Wiederbelebungsmaßnahmen wird sich eine rasche Normalisierung der transmembranösen Kationenverteilung, wenn überhaupt, nur durch i.v. Zufuhr von Kalzium und Bikarbonat erzielen lassen. In der US-amerikanischen Produktinformation von Succinylcholin wird betont, daß "routine resuscitative measures are likely to be unsuccessful. However extraordinary and prolonged resuscitative efforts have resulted in successful resuscitation in some reported cases". Was unter "extraordinary and prolonged" zu verstehen ist, wurde vorgestellt (11): Ein 11jähriges Mädchen mit unerkannter Myopathie erlitt in einer HNO-Praxis nach Injektion von Succinylcholin bei der Narkoseeinleitung für eine Adenoidektomie einen Herzstillstand. Zweistündige Reanimationsversuche blieben ohne Erfolg. Erst der Transport unter Herzdruckmassage (!) in ein Krankenhaus und der dortige Anschluß an eine Herz-Lungen-Maschine konnte mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation - nach weiteren 2 1/2 Stunden - das Kind retten.

Savarese schreibt im Lehrbuch von *Miller*, der Verzicht auf Succinylcholin ist im Hinblick auf die bei disponierten Patienten ausgelöste Hyperkaliämie mit folgendem Herzstillstand "a prudent and timely change in policy" (18). Dies gilt auch im Hinblick auf den zeitlichen Ablauf des MH-Syndroms: Wenn Inhalationsanästhetika eine MH langsam auslösen, so führen Succinylcholin allein oder die Gabe des Relaxans in Gegenwart eines Inhalationsanästhetikums zum explosionsartigen Ausbruch der MH (7, 8, 15). Dadurch wird die für Diagnose und Therapie zur Verfügung stehende Zeit weiter und in gefährlicher Weise verkürzt.

Das Problem der MH - aus klinisch pragmatischer Sicht - ist als gelöst zu bezeichnen: wir kennen ihre

Symptome, wir haben apparative Möglichkeiten, diese aufzuspüren, und vor allem wir haben mit Dantrolen® ein Medikament, das zuverlässig eine MH beherrscht. Wenn heute noch immer Patienten infolge von MH sterben, und dies trotz einer Überfülle von Publikationen zu diesem Thema, dann ist es im Sinne des Riskmanagements vor allem der erste Schritt der Risikoverminderung, der im Kampf gegen die anhaltende Sterblichkeit Erfolg verspricht: Es gilt, Bewußtsein zu wecken bzw. wachzuhalten für ein Problem, aus dem sich medizinische Risiken für die Patienten (und juristische Risiken für den Anästhesisten) ergeben können.

Fehlt es an Problembewußtsein, dann folgt - geradezu automatisch - ein zweiter Mangel, der sich in der konkreten Situation tödlich auswirkt: es ist das Versäumnis, eine Infrastruktur aufzubauen und zu pflegen, die es erlaubt, personell, apparativ und medikamentös verzugslos die Verdachtsdiagnose zu stellen und die Therapie einzuleiten. Die MH ist viel zu gefährlich, als daß es genügen würde, im Moment der Krise das "Rad neu zu erfinden" und sich erst jetzt mit Diagnose und Therapie vertraut zu machen, um sich erst jetzt auf die Suche nach einem Kapnometer, nach einem Blutgasanalysengerät, nach einem Labor für eine CK-Bestimmung zu machen, oder erst jetzt den Versuch zu unternehmen, Dantrolen® aus benachbarten Kliniken herbeizuschaffen oder den Patienten in ein anderes Zentrum zu verlegen, wo diese Infrastruktur gegeben ist.

Summary: Malignant hyperthermia (MH) is a potentially fatal pharmacogenetic disorder of skeletal muscle. All potent inhalation anaesthetics and succinylcholine are trigger agents for MH. Currently no blood or genetic test is available to detect MH susceptibility, nor can a preoperative history predict susceptibility with accuracy. Therefore a MH episode is almost always a surprise. Even a history of prior uneventful anaesthesia, with or without trigger agents, does not preclude the possibility of MH susceptibility. By no means every MH episode is published in case reports or in studies analysing anaesthesia morbidity and mortality, so that the actual frequency of the complication is virtually unknown. All published data regarding the frequency of MH only describes the tip of the iceberg.

It would seem that MH should not be a clinical problem, since we have monitors at every anaesthesia workplace that can detect early signs of MH and dantrolene is very effective in treatment of MH. However, patients still succumb to MH! This can only be due to a lack of awareness of MH and preparedness to treat the syndrome.

A lack of awareness, often leads to a failure to develop an infrastructure of procedures and manpower to initiate life saving therapy promptly. The fatalities from MH attest to the problem of coordinating a treatment plan in only a few minutes with individuals who are not trained to handle the crisis.

We describe real cases reported to the German MH hotline. These as illustrate the variability of the clinical presentations of MH in terms of diagnosis, differential

diagnosis and therapy. We emphasize the obligation to initiate treatment with dantrolene early even when the diagnosis of MH is only suspected, because by waiting until the MH is proven, treatment may be too late. With early diagnosis and prompt treatment, the mortality from MH should be close to zero.

Key-words:

Anaesthesia;

Complications;

Malignant hyperthermia.

Literatur

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker: Wichtige Mitteilungen: Suxamethoniumchlorid-haltige Arzneimittel. Deutsche Apotheker Zeitung 135 (1995) 369-370
2. *Blank JW, Boggs SD*: Successful treatment of an episode of malignant hyperthermia using a large dose of dantrolene. *J Clin Anesth* 5 (1993) 69-72
3. *Eichhorn JH*: Puls oximeter as a standard of practice in anesthesia. *Anesthesiology* 78 (1993) 423-426
4. *Goudsouzian NG*: Muscle relaxants in children. In: *Coté CC, Ryan JF, Todres ID, Goudsouzian NG* (eds) *A practice of anesthesia for infants and children* (2nd ed). Saunders, Philadelphia, 1993; S 151-170
5. *Gravenstein N*: Malignant hyperthermia. In: *Gravenstein N, Kirby RR* (eds) *Complications in Anesthesiology* (2nd ed). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996; S 141-162
6. *Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN*: Malignant hyperthermia. In: *Miller RD* (ed) *Anesthesia* (5th ed). Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000; S 1033-1052
7. *Gronert GA, Milde JH*: Variations in onset of porcine malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 60 (1981) 499-503
8. *Gronert GA, Milde JH, Theye RA*: Porcine malignant hyperthermia induced by halothane and succinylcholine: failure of treatment with procaine or procainamide. *Anesthesiology*. 44 (1976) 124-132
9. *Gross R*: Diagnostisch-therapeutische Entscheidungen. In: *Gross R, Löffler M* (Hrsg) *Prinzipien der Medizin*, Springer, Berlin, 1997; S 325-339
10. *Gulati M*: Impatient inpatient care. *N Engl J Med* 342 (2000) 37-40
11. *Lee G, Antognini JF, Gronert GA*: Complete recovery after prolonged resuscitation and cardiopulmonary bypass for hyperkalemic cardiac arrest. *Anesth Analg* 79 (1994) 172-174
12. *Muldoon SM, Karan S*: Hyperthermia and hypothermia. In: *Rogers MC, Tinker JH, Covino BG, Longnecker DE* (eds) *Principles and practice of anesthesiology*. Mosby, St. Louis, 1993; S 2499-2519
13. *Püschel K, Koops E, Schulz-Baldes JG*: Postoperative maligne Hyperthermie bei einem 7 Tage alten Säugling? *Anaesthesist* 38 (1989) 81-84
14. *Rosenberg H, Fletcher J, Seitman D*: Pharmacogenetics. In: *Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK* (eds) *Clinical anesthesia* (2nd edn). Lippincott, Philadelphia, 1992; S 589-613
15. *Rutberg H, Hakanson E*: Malignant hyperthermia: clinical course and metabolic changes in two patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 30 (1986) 211-214
16. *Ryan JF*: Malignant Hyperthermia. In: *Ryan JF, Todres ID, Coté CJ, Goudsouzian NG* (eds) *A practice of anesthesia for infants and children*. Grune Stratton, Orlando, 1986; S 243-251

Klinische Anästhesie

17. Ryan JF: Malignant hyperthermia. In: Coté CJ, Ryan JF, Todres ID, Goudsouzian NG (eds) A practice of anesthesia for infants and children (2nd ed). Saunders, Philadelphia, 1993; S 417-428
18. Savarese JJ, Miller RD, Lien CA, Caldwell JE: Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: Miller RD (ed) Anesthesia (4th ed). Churchill Livingstone, New York, 1994; S 417-487
19. Schulte-Sasse U: Herzstillstand bei Kindern nach intravenöser Injektion von Succinylcholin im HNO-Operationssaal. HNO 43 (1995) 676-679
20. Schulte-Sasse U: Maligne Hyperthermie und anästhetika-induzierte Rhabdomyolysen - Konsequenzen für die ambulante Anästhesie. In: Lawin P (Hrsg) Jahrbuch der Anästhesiologie und Intensivmedizin 1995/96. Biermann, Zülpich, 1995; S 121-133
21. Schulte-Sasse U: Risk Management in Anästhesie und Intensivmedizin. ArztR 34 (1999) 89-90
22. Schulte-Sasse U, Eberlein HJ: Dantrolen® - Bevorratung und Dosierung bei der Behandlung der malignen Hyperthermie. Krankenhauspharmazie. 8 (1987) 422-424
23. Schulte-Sasse U, Eberlein HJ: Gründe für die persistierende Letalität der Malignen Hyperthermie und Empfehlungen zu deren Senkung. Anaesthesiol Reanimat 16 (1991) 202-207
24. Schulte-Sasse U, Eberlein HJ: Maligne Hyperthermie und anästhetika-induzierte Rhabdomyolysen. In: Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung (Hrsg) Refresher Course Aktuelles Wissen für Anästhesisten. Springer, Berlin, 1994; S 219-240
25. Schulte-Sasse U, Eberlein HJ, Kirch EM, Schlittenhardt W, Schmücker IA, Underwood D: Ist nach 40 Jahren die Zeit der Routineverwendung von Succinylcholin abgelaufen? Anästh Intensivmed 34 (1993) 230-234
26. Schulte-Sasse U, Tarnow J, Eberlein HJ: Bericht über die erfolgreiche Behandlung einer malignen Hyperthermie mit Dantrolen® und komplikationslose Zweitnarkose nach oraler Dantrolen-Prophylaxe. Anaesthesist 31 (1982) 241-244
27. Steinfath M, Wappler F: Maligne Hyperthermie. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 34 (1999) 1-26
28. Steward DJ: Malignant hyperthermia - the acute crisis. In: Britt BA Malignant hyperthermia. International Anesthesiology Clinics Vol. 17, Little Brown, Boston, 1979; S 1-9
29. Steward DJ, O'Connor GAR: Malignant hyperthermia - the acute crisis. In: Britt BA (ed) Malignant hyperthermia. Martinus Nijhoff Publishing, Boston, 1987; S 1-10.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Uwe Schulte-Sasse
Klinik für Anästhesie und Operative Intensivmedizin
Klinikum Heilbronn GmbH
Am Gesundbrunnen
D-74064 Heilbronn.

Dantrolen i.v. Wirkstoff: Dantrolen-Natrium-3½ H₂O. **Zusammensetzung:** Eine Injektionsflasche (Durchstechflasche mit 3020 mg Trockensubstanz) enthält: Arzneilich wirksamer Bestandteil: 20 mg Dantrolen-Natrium-3½ H₂O. Sonstige Bestandteile: Mannit, Natriumhydroxid. **Lösungsmittel:** Eine Durchstechflasche enthält: 60 ml Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** Maligne Hyperthermie. **Gegenanzeigen:** Sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei schwangeren Frauen (vitale Indikation). Bei stillenden Müttern nicht anwenden, ansonsten abstillen. **Nebenwirkungen:** Dosen von mehr als 10 mg Wirkstoff/kg Körpergewicht/24 Stunden können Muskelschwäche hervorrufen. Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, allergische Reaktionen, meist der Haut sowie Thrombophlebitis können auftreten. Eine anaphylaktische Reaktion wurde bisher nur in einem Fall nach i.v. Gabe beobachtet. Bei Einsatz von oralem Dantrolen als Muskelrelaxans wurde in Einzelfällen aplastische Anämie, Leukopenie sowie in je einem Fall die Entstehung einer Herzinsuffizienz und ein lymphozytisches Lymphom beobachtet.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln: Dantrolen i.v. und Calciumsalze dürfen auf keinen Fall gleichzeitig appliziert werden. Tierexperimente weisen auf eine Wechselwirkung von Dantrolen und Verapamil (u. U. auch anderen Calciumantagonisten) in Form von Herzflimmern hin. Es wird empfohlen, Dantrolen i.v. und Verapamil nicht gleichzeitig anzuwenden. Die zubereitete Dantrolen-Lösung darf nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. **Lösungsvorschrift:** Zu jeder Durchstechflasche Dantrolen i.v. werden 60 ml Wasser, das der Packung beiliegt, gegeben, und es wird solange geschüttelt, bis die Lösung klar ist. Die gebrauchsfertige Lösung ist vor Licht geschützt zwischen 15 und 25 °C aufzubewahren und nicht länger als 6 Stunden verwendbar. Dantrolen wird intravenös infundiert. **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Dantrolen i.v. ist kein Ersatz für bisher bekannte unterstützende Maßnahmen. Diese müssen individuell verschieden weitergeführt werden. Dantrolen i.v. darf nur **intravenös** infundiert werden. Wegen des hohen pH-Wertes der Lösung (pH 9,5) ist extravasale Injektion unbedingt zu vermeiden, weil sie zu Gewebnekrosen führen kann. Wegen der Gefahr von Gefäßverschlüssen sind intraarterielle Injektionen zu vermeiden. Jede Injektionsflasche Dantrolen i.v. enthält 3 g Mannit (zur Einstellung einer isotonischen Lösung). **Warnhinweise:** Vorsicht bei Auftreten von Hyperkaliämie-Symptomen (muskuläre Paralyse, EKG-Veränderungen, bradykarde Herzrhythmusstörungen) oder bei bereits bestehender Hyperkaliämie (Niereninsuffizienz, Digitalisintoxikation etc.), da im Tierversuch eine Erhöhung des Serumkaliums durch Dantrolen i.v. gezeigt wurde. **Hinweise und Angaben zur Haltbarkeit und Lagerung des Arzneimittels:** Nach Ablauf des Verfalldatums darf Dantrolen i.v. als Trockensubstanz nicht mehr angewendet werden. Trockensubstanz nicht über 25 °C lagern. **Darreichungsform und Packungsgrößen:** Dantrolen i.v. ist in Packungen zu 1 x 12 und 3 x 12 Durchstechflaschen mit Trockensubstanz und Wasser für Injektionszwecke erhältlich. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Informationen sind der Gebrauchs- und Fachinformation zu entnehmen. **Stand:** Mai 2000. Procter & Gamble Pharmaceuticals - Germany GmbH, 64331 Weiterstadt

