

Aus der
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. N. Roewer

**Evaluierung der Malignen Hyperthermie-Triggerpotenz von Succinylcholin
im Tiermodell sowie durch retrospektive Analyse Maligne Hyperthermie-
verdächtiger Narkosefälle**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von

Susanne Isbary
aus Regensburg

Würzburg, Oktober 2016



Referent: Prof. Dr. med. F. Schuster
Korreferent: Prof. Dr. med. T. Meyer
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 23.03.2017

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Definition und Geschichte der Malignen Hyperthermie	1
1.2 Klinische Symptomatik und Diagnostik	2
1.3 Genetik und epidemiologische Aspekte	6
1.4 Pathophysiologie der MH	8
1.5 Triggerfaktoren	9
1.5.1 Volatile Anästhetika	9
1.5.2 Succinylcholin	9
1.6 Therapie der MH	9
1.7 Fragestellung	11
2. Material und Methodik der Tierversuchsreihe	12
2.1 Auswahl der Versuchstiere	12
2.2 Versuchsprotokoll	13
2.2.1 Prämedikation und Narkose	13
2.2.2 Monitoring	13
2.2.3 Aufbau der Para Trend 7+ Sonde	14
2.2.4 Messungen	15
2.3 Statistik	16
3. Material und Methodik der Patientendatenauswertung der MH-Ambulanz Würzburg	17
3.1 Patientenkollektiv	17
3.2 Studiendesign	17
3.3 Durchführung der Patientenuntersuchung/IVCT	18
3.4 Statistik	18
3.5 Clinical Grading Scale	18

4. Ergebnisse der Tierversuche	21
4.1 Hämodynamik	21
4.2 Metabolische Veränderungen	23
4.3 Muskuläre und femoral venöse pCO ₂ Messung	26
5. Ergebnisse der statistischen Patientendatenauswertung	30
5.1 Ergebnisse der Protokollauswertung	30
5.2 Ergebnisse des IVCT	30
5.3 Triggersubstanzen	32
5.4 Klinische Befunde nach Triggerexposition	33
5.5 Auswertung der Blutgasanalysen	35
5.6 Therapie	37
5.7 Histologie und Genetik	37
6. Diskussion	38
6.1 Diskussion der Ergebnisse der Tierversuche	38
6.2 Diskussion der statistischen Patientendatenauswertung	42
7. Zusammenfassung	47
8. Literaturverzeichnis	49
9. Anhang	
10. Danksagung	
11. Curriculum vitae	

1. Einleitung

1.1 Definition und Geschichte der Malignen Hyperthermie

Unter dem Krankheitsbild Maligne Hyperthermie (MH) versteht man eine genetisch determinierte latente Anomalie, die bei disponierten Patienten nach Exposition mit MH-Triggersubstanzen (volatile Inhalationsanästhetika und/oder depolarisierende Muskelrelaxantien vom Typ des Succinylcholins (SCh)) auf zellulärer Ebene durch eine Dysregulation der myoplasmatischen Kalzium (Ca^{2+})-Homöostase charakterisiert ist (1).

Im alltäglichen Leben weisen die betroffenen Patienten häufig keine Symptome auf. Das klinische Bild kann sich bei MH-veranlagten Personen nach Kontakt mit Triggersubstanzen entwickeln. Bedingt durch einen genetischen Defekt im Ryanodinrezeptor Subtyp 1 (RYR1) oder im Dihydropyridinrezeptor (DHPR) kann dies bei disponierten Patienten zu einer unkontrollierten sarkoplasmatischen Ca^{2+} -Freisetzung führen. Der sich hieraus entwickelnde skelettmuskuläre Hypermetabolismus führt zu den Symptomen einer MH mit skelettmuskulärer Rigidität, Hypoxie, Hyperkapnie, Lactatazidose und schließlich zur Hyperthermie (2). Die Prognose des Patienten hängt entscheidend von einer schnellen Diagnose und frühzeitigen Therapie ab.

Bereits 1962 beschrieben Denborough und Lovell die MH als eigenständiges Krankheitsbild (3). Mit der Etablierung des Halothan-Koffein-Kontrakturtests durch Kalow und Britt war es in der Folge möglich eine MH-Disposition in-vitro zu diagnostizieren (4).

1975 gelang Harrison mit der Einführung von Dantrolen, einem Ca^{2+} -Kanalblocker, der Durchbruch in der Therapie der MH. Bis heute ist Dantrolen das Mittel der Wahl bei der Akuttherapie einer MH-Krise (5). Der erste Nachweis eines Defektes im RYR bei Schweinen gelang Fujii und seinen Mitarbeitern 1991 (6). Dieser Defekt konnte wenig später auch von Gillard und Kollegen bei MH-disponierten Personen nachgewiesen werden (7). Aktuell weisen mehr als 50% aller MH-Patienten eine Mutation im RYR1-Gen auf (8). In den folgenden Jahren wurden mehr als 180 weitere MH-assoziierte Mutationen detektiert. Davon werden zurzeit 35 als kausale Mutationen für eine MH angesehen (9).

1.2 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Sämtliche volatile Anästhetika (Halothan, Enfluran, Isofluran, Desfluran, Sevofluran, Methoxyfluran, Chloroform, Äther, Cyclopropan) und depolarisierende Muskelrelaxantien vom SCh-Typ gelten als Triggerfaktoren für die Induktion einer MH. Ebenfalls wurden einzelne Fallberichte publiziert, in denen Intoxikationen mit Alkohol, Ecstasy oder Kokain eine MH ausgelöst haben. Die MH kann sich in ihrem klinischen Erscheinungsbild sehr variabel darstellen. Während fulminante Verläufe (ca. 6,5 % aller MH-Fälle) oder perioperative Todesfälle selten auftreten, sind abortive Verlaufsformen deutlich häufiger (10).

Erste Symptome sind in etwa 80% der Fälle Herzrhythmusstörungen (HRST) wie Tachykardie oder Arrhythmie, welche durch den muskulären Hypermetabolismus und den damit verbundenen erhöhten Sauerstoffbedarf erklärbar sind. In 40-80% der MH-Fälle wird als Erstsymptom ein erhöhter Tonus der Kaumuskulatur, auch Masseterspasmus genannt, nach SCh-Gabe beschrieben. Eine Hyperkapnie bei beatmeten Patienten oder die Hyperventilation des spontan atmenden Patienten ist ein sensitiver Parameter für eine drohende MH-Krise. Laborchemisch fallen eine ausgeprägte metabolische Azidose, häufig in Kombination mit einer Hypoxämie, Hyperlaktatämie und massiver Hyperkapnie auf.

Der namensgebende Körpertemperaturanstieg gilt als Spätsymptom, kann aber mit Temperaturanstiegen von 2 Grad Celsius/Stunde ($^{\circ}\text{C}/\text{h}$) beziehungsweise von 1 $^{\circ}\text{C}$ innerhalb 5 Minuten dramatisch verlaufen. Exzessive Temperaturanstiege $> 39^{\circ}\text{C}$ sind allerdings nur in circa 30% aller MH-Krisen beschrieben. Durch den Verlust der energiereichen Phosphate kann sich eine schwerwiegende Rhabdomyolyse entwickeln, die in etwa 50% der Fälle nachweisbar und mit einer Hyperkaliämie, einer Myoglobinämie, einer erhöhten Kreatinkinase (CK) im Blut, Myoglobinurie und einem Transaminasenanstieg verbunden ist.

Die fulminante Verlaufsform der Erkrankung kann zu schwerwiegenden Komplikationen wie Nierenversagen, zerebralem Hirnödem oder auch Leberversagen bis hin zum Tod des Patienten führen.

Es ist besonders wichtig zu beachten, dass die MH-Symptome auch nach erfolgreicher Therapie erneut auftreten können und nicht jeder Kontakt eines MH-Patienten mit einer Triggersubstanz zwangsweise zu einer klinischen

Symptomatik führen muss (10). Ebenfalls sind Einzelfälle beschrieben, in denen sich MH spezifische Symptome erst im Aufwachraum zeigten.

Der invasive In-Vitro-Kontrakturtest (IVCT) ist zurzeit das einzig zuverlässige Verfahren, um eine MH-Veranlagung zu bestätigen oder auszuschließen (4). Dieser wurde 1983 von der Europäischen Malignen Hyperthermie Gruppe (EMHG) durch Einführung eines Testprotokolls bzw. 1987 durch das Nordamerikanische Testprotokoll standardisiert. Hierbei wird dem Patienten ein 15-25 Millimeter (mm) langes Stück vitales Muskelgewebe aus dem Muskulus vastus lateralis/medialis oder Musculus quadriceps femoris entnommen. Dieses Muskelgewebe wird innerhalb von 5 Stunden nach Entnahme in vitro mit steigenden Halothan- und Koffeinkonzentrationen exponiert. Bei einer vorhandenen Disposition reagiert die Muskelprobe bereits unterhalb einer definierten Schwellenkonzentration mit einer Kontraktur (>2 Millinewton (mN)) und der Patient wird als MH positiv (MHS) klassifiziert. Ohne die entsprechende Reaktion ist der Patient als MH negativ (MHN) einzustufen (11). Die Spezifität des Tests liegt bei 93,6% bei einer Sensitivität von 99% (12).

In einigen wenigen Fällen löst entweder nur Halothan oder Koffein eine pathologische Muskelkontraktion aus. Diese Patienten werden je nach pathologieauslösender Substanz MHS_h (Kontraktur auf Halothan) oder MHS_c (Kontraktur auf Koffein) bezeichnet. Klinisch werden diese Patienten aus Sicherheitsgründen wie MH-veranlagte Patienten behandelt (10,13).

Die genetischen Untersuchung des RYR1-Gens ist ein wichtiger Bestandteil in der MH-Forschung (14). Dieser Genort liegt bei Menschen in der Region q13.1-13.2 des Chromosom 19 (1). 35 verschiedene Mutationen im RYR1-Gen, die kausativ für eine MH sind, sind bis heute bekannt (15). Bereits der Nachweis einer einzigen Mutation führt zur Diagnose MHS. Die Compliance der Patienten ist bei dieser Untersuchung weitaus höher, da die Diagnose über eine einmalige Blutabnahme erfolgt. Eine Mutation findet sich allerdings nur in ca. 50 % der Fälle. Deshalb ist dieser Test als breit eingesetztes Screeningverfahren ungeeignet. Ist bei einem Familienmitglied eine kausale Mutation bekannt, kann bei den Angehörigen zunächst ausschließlich eine Blutuntersuchung durchgeführt werden. Sollte das Blutergebnis zu einem negativen Testergebnis führen ist die Diagnose „Maligne Hyperthermie“ aufgrund zahlreicher weiterer möglicher Mutationen nur durch

einen IVCT auszuschließen (9). Aus finanziellen Gründen und aufgrund der Gengröße der gesamten RYR1-Sequenz ist ein präoperatives Screeningverfahren nicht zu realisieren (1).

Die Höhe des CK-Spiegels im Serum als möglicher Screeningparameter der MH in einer klinischen Studie wurde ebenfalls untersucht. Allerdings konnten nur bei etwa 50% der MH-veranlagten Patienten eine CK-Ämie nachgewiesen werden, daher ist dieses Verfahren nicht zur präsymptomatischen Diagnostik geeignet (16).

Im Würzburger MH-Zentrum hat sich folgender diagnostischer Ablauf bewährt: Der Indexpatient wird nach einem Narkosezwischenfall bzw. bei MH-Verdacht mittels IVCT untersucht. Bei einem positiven Ergebnis erfolgt eine molekulargenetische Untersuchung. Sollte die Genetik ein positives Ergebnis hervorbringen, werden alle weiteren Familienmitglieder auf das Screening nach der familienspezifischen Mutation durch einen Bluttest untersucht (Abbildung 1). Dem MHS-Patient wird ein Notfallausweis mit entsprechenden Warnhinweisen ausgestellt (Abbildung 2).

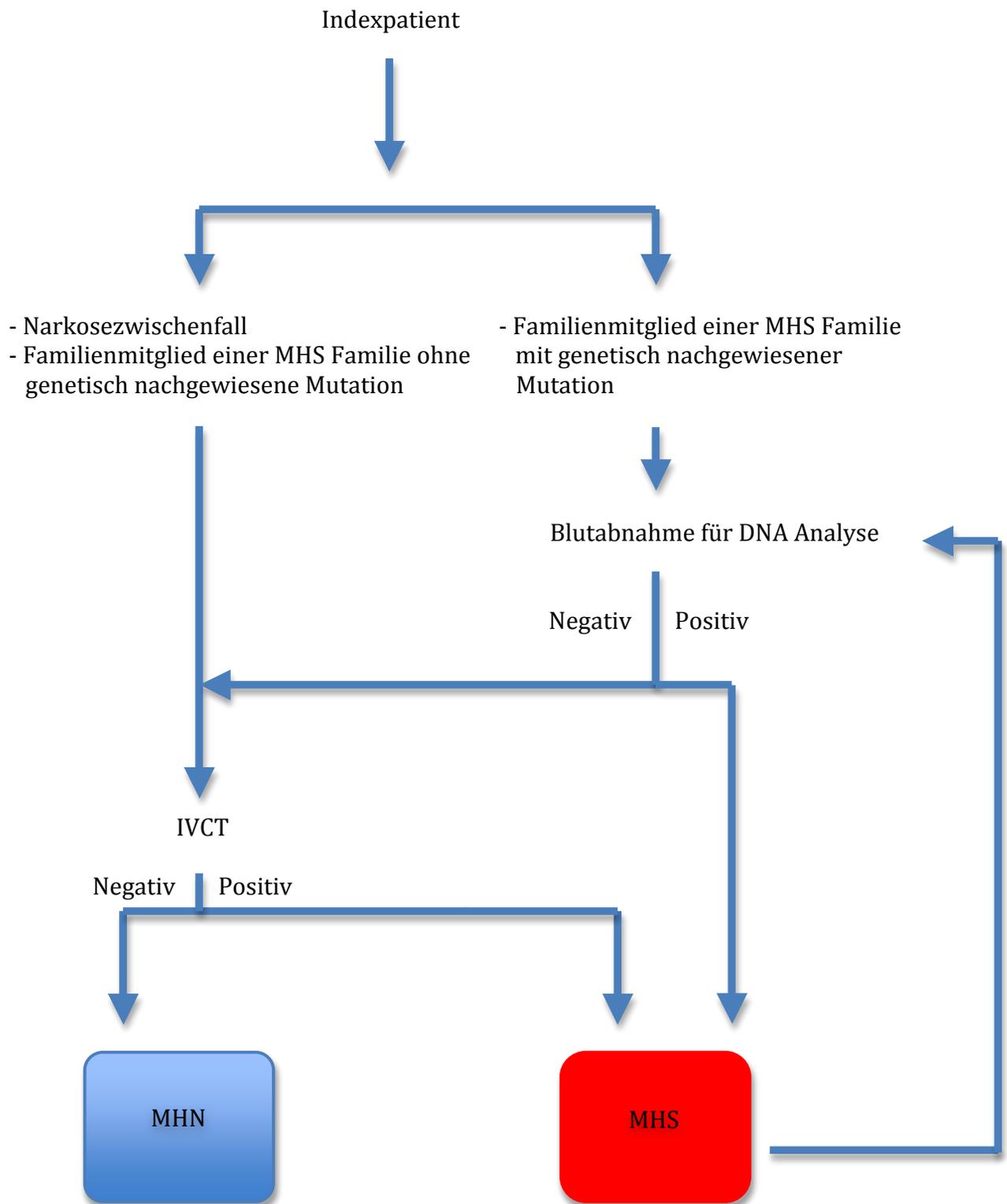


Abbildung 1: Möglichkeit der Diagnostik eines Patienten mit MH Verdacht

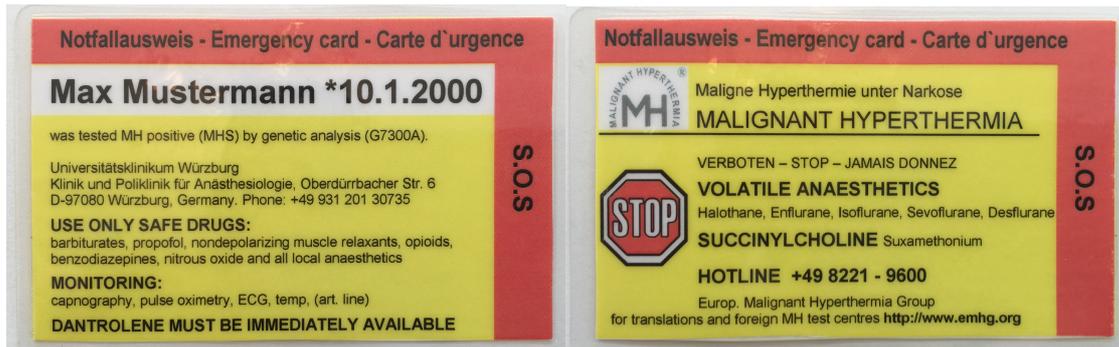


Abbildung 2: Notfallausweis eines MHS Patienten

1.3 Genetik und epidemiologische Aspekte

Die MH wird intrafamiliär gehäuft beobachtet und weist einen autosomal-dominanten Erbgang auf. Bei 50% aller Patienten liegt eine Punktmutation innerhalb des Gens vor, welches den kalziumabhängigen Kalziumkanal RYR1 des sarkoplasmatischen Retikulums der Skelettmuskulatur kodiert. Diese Gensequenz befindet sich auf dem langen Arm des Chromosom 19. Aktuell sind 35 MH assoziierte Mutationen auf dem RYR-Gen und DHPR-Gen anerkannt (Tabelle 1) (17):

	Exon	Nucleotid	Aminosäure	Ursächlich
1	2	c.103T>C	p.35Cys>Arg	Ja
2	6	c.487C>T	p.163Arg>Cys	Ja
3	6	c.488G>T	p.163Arg>Leu	Ja
4	9	c.742G>A	p.248Gly>Arg	Ja
5	9	c.742G>C	p.248Gly>Arg	Ja
6	11	c.1021G>A	p.341Gly>Arg	Ja
7	12	c.1209C>G	p.403Ile>Met	Ja
8	14	c.1565A>C	p.522Tyr>Ser	Ja
9	15	c.1589G>A	p.530Arg>His	Ja
10	15	c.1654C>T	p.552Arg>Trp	Ja
11	17	c.1840C>T	p.614Arg>Cys	Ja
12	17	c.1841G>T	p.614Arg>Leu	Ja
13	39	c.6487C>T	p.2163Arg>Cys	Ja
14	39	c.6488G>A	p.2163Arg>His	Ja

15	39	c.6502G>A	p.2168Val>Met	Ja
16	40	c.6617C>G	p.2206Thr>Arg	Ja
17	40	c.6617C>T	p.2206Thr>Met	Ja
18	43	c.7007G>A	p.2336Arg>His	Ja
19	44	c.7048G>A	p.2350Ala>Thr	Ja
20	44	c.7124G>C	p.2375Gly>Ala	Ja
21	45	c.7282G>A	p.2428Ala>Thr	Ja
22	45	c.7300G>A	p.2434Gly>Arg	Ja
23	45	c.7304G>A	p.2435Arg>His	Ja
24	46	c.7360C>T	p.2454Arg>Cys	Ja
25	46	c.7361G>A	p.2454Arg>His	Ja
26	46	c.7372C>T	p.2458Arg>Cys	Ja
27	46	c.7373G>A	p.2458Arg>His	Ja
28	47	c.7522C>T	p.2508Arg>Cys	Ja
29	47	c.7523G>A	p.2508Arg>His	Ja
30	100	c.14387A>G	p.4796Tyr>Cys	Ja
31	100	c.14477C>T	p.4826Thr>Ile	Ja
32	100	c.14497C>T	p.4833His>Tyr	Ja
33	101	c.14512C>G	p.4838Leu>Val	Ja
34	101	c.14582G>A	p.4861Arg>His	Ja
35	102	c.14693T>C	p.4898Ile>Thr	Ja

Tabelle 1: Liste der bekannten RYR1-Mutationen, die für eine MH Veranlagung ursächlich sind (www.emhg.org) (Stand: 10.07.2016)

Zusätzlich konnten bei den betroffenen Familien auf weiteren 6 Chromosomen Mutationen nachgewiesen werden, die ebenfalls eine Rolle in der Ca²⁺-Regulation spielen. Häufig wurde eine Mutation des CACNA1S-Gens gefunden, eine Hauptsequenz in der Kodierung des DHPR auf Chromosom 1 (17).

Die MH kann in jeder Altersklasse auftreten und betrifft alle Menschenrassen und sogar einige Tierarten. Es spiegelt sich eine Prädominanz des männlichen Geschlechtes, vor allem im Kindesalter wider (1,10). Die Inzidenz weist hohe geographische und ethnische Unterschiede auf, wobei die Gesamtinzidenz bis heute noch nicht genau geklärt werden konnte. Die Prävalenz der MH wird in

Deutschland mit 1:2000 – 1:3000 angegeben. Die Zahl der berichteten Narkosezwischenfälle beträgt etwa 1:20000 Allgemeinanästhesien. Die Penetranz der MH ist somit geringer als die Anzahl der prädisponierten Personen (18).

1.4 Pathophysiologie der MH

Ein Aktionspotential an der postsynaptischen Membran der motorischen Endplatte führt zur Freisetzung von Acetylcholin (ACh). Dieses induziert eine Depolarisation und breitet sich über die gesamte Skelettmuskelfaser aus. Es wird über die Muskelzellmembran, auch Sarkolemm genannt, sowie über deren schlauchförmigen Einstülpungen in die sogenannten T-Tubuli ins Zellinnere geleitet. Der spannungssensible DHPR-Rezeptor des Sarkolemms wird durch die Depolarisation der Membran der T-Tubuli in seiner Konformation beeinflusst. Diese Konformationsänderung bewirkt durch direkten mechanischen Kontakt eine Öffnung des gegenüberliegenden RYR1, ein Ca^{2+} Kanalprotein in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums (SR). Es kommt zu einem Ca^{2+} -Ionen Ausstrom ins Zytosol und einer Bindung von Ca^{2+} an Troponin C. Dies bewirkt eine Anheftung der Myosinquerbrücken an Aktin, worauf sich die Muskelfibrillen kontrahieren. Über die Ca^{2+} -ATPasen wird das Ca^{2+} in die intrazellulären Speicher zurückgepumpt, was eine Erschlaffung der Muskulatur zur Folge hat (19).

Bei MH-disponierten Personen bleiben nach Exposition mit Triggersubstanzen die RYR länger geöffnet. Dadurch werden vermehrt Ca^{2+} -Ionen aus dem SR in das Zytoplasma freigesetzt. Adenosintriphosphat (ATP) wird sowohl für die Wiederaufnahme des Ca^{2+} in das SR als auch für die Lösung der kontraktilen Filamente benötigt. Durch die vermehrte Ca^{2+} -Freisetzung entsteht ein akuter ATP-Mangel in der Zelle, der eine verlängerte und verstärkte Muskelkontraktion (muskuläre Rigidität) zur Folge hat. Um den ATP-Mangel bzw. den massiv steigenden Energiebedarf zu kompensieren, werden sowohl aerobe als auch anaerobe Stoffwechselwege aktiviert (11). Der hieraus resultierende Hypermetabolismus kann zu den typischen Symptomen einer MH-Krise (muskuläre Rigidität, Hypoxie, Hyperkapnie, metabolische Azidose und Hyperthermie) führen (11).

1.5 Triggerfaktoren

1.5.1 Volatile Anästhetika

Sevofluran, Isofluran, Desfluran, Enfluran und Halothan zählen zu den volatilen Anästhetika. Die Gase stammen aus der Gruppe der halogenisierten Kohlenwasserstoffe und liegen bei Raumtemperatur flüssig vor. Im Rahmen der Narkose werden sie über einen Vapor verdampft. Ihr genauer Wirkmechanismus ist bis heute ungeklärt. Als gesichert gilt, dass volatile Anästhetika Ca^{2+} aus dem SR der Skelettmuskulatur freisetzen können (20). Über einen direkten Einfluss auf die Aktin-Myosin-Wechselwirkung und die Aktivität der sarkoplasmatischen Ca^{2+} -ATPasen (SERCA) wird diskutiert (21,22).

1.5.2 Succinylcholin (SCh)

SCh ist der einzige Vertreter der depolarisierenden Muskelrelaxantien. Ein Großteil des SCh wird bereits direkt nach Injektion durch die Pseudocholinesterase im Blut gespalten und inaktiviert. Lediglich ein geringer Teil erreicht die motorische Endplatte. Es bindet wie ACh agonistisch nicht-kompetitiv an nikotinerge Rezeptoren der postsynaptischen Membran der motorischen Endplatte und bewirkt eine Membrandepolarisation. Da SCh die Bindungsstellen für ACh blockiert und die Muskelmembran bereits depolarisiert ist, kann ein erneuter Nervenimpuls keine Muskelkontraktion mehr auslösen (23). SCh bindet länger an den Rezeptoren, da es über die nur im Plasma vorkommende unspezifische Pseudocholinesterase abgebaut und somit die Wirkung erst durch die Diffusion von SCh in die extrazelluläre Flüssigkeit beendet wird (24). Im klinischen Erscheinungsbild zeigen sich zuerst unkoordinierte, kurze Muskelfaszikulationen, gefolgt von einer Erschlaffungsphase (25). SCh zählt zu den klassischen pharmakologischen Auslösern einer MH. Der zugrundeliegende Wirkmechanismus ist allerdings bis heute nicht abschließend geklärt.

1.6 Therapie der MH

Bei Verdacht auf eine intraoperative MH-Krise ist sofortiges Handeln und die konsequente Therapie von maßgeblicher Bedeutung für die Prognose des Patienten. Zunächst wird die Zufuhr der Triggersubstanzen umgehend beendet und der Patient mit 100% Sauerstoff (O_2) bei einem Frischgasfluss von mindestens

10Liter/Minute (l/min) beatmet. Zur kausalen Therapie ist die sofortige Gabe von Dantrolen mit einer Initialdosis von 2,5Milligramm/Kilogramm (mg/kg) Körpergewicht (KG) intravenös (i.v.) ohne Verzögerung durchzuführen. Bei fehlendem Ansprechen des Patienten auf Dantrolen muss die Gabe gegebenenfalls wiederholt werden.

Symptomatische Therapiemaßnahmen schließen sich an. So ist ein Azidoseausgleich bei fulminanten Verläufen durch Gabe von Hydrogencarbonat notwendig. Bei der antiarrhythmischen Therapie sind Ca^{2+} -Antagonisten wie Verapamil oder Nifedipin aufgrund einer möglichen Interaktion mit Dantrolen kontraindiziert. Ein Anstieg der Körpertemperatur manifestiert sich häufig erst als Spätsymptom. Die Kühlung der Körperoberfläche und die Gabe von kalten Infusionslösungen und/oder Eiswasser zählen somit zu den Sekundärmaßnahmen. Nach initialer Stabilisierung sollte der Patienten im weiteren Verlauf intensivmedizinisch überwacht werden. Hier wird auch die Therapie mit Dantrolen mittels Dauerinfusion von bis zu 10mg/kg KG für 24 Stunden fortgeführt (1,10).

1.7 Fragestellung

Volatile Anästhetika können eine fulminante MH-Krise auslösen. SCh hingegen wird auch heute noch in seiner Bedeutung als alleiniger Trigger einer MH kontrovers diskutiert.

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von SCh an MHS und MHN Versuchsschweinen untersucht. Den Tieren wurde entweder SCh beziehungsweise Halothan oder eine Kombination aus beiden Substanzen verabreicht. Es wurden sowohl metabolische als auch hämodynamische Parameter erhoben.

Im zweiten Teil der vorliegenden Dissertationsschrift wurden retrospektiv die Akten von Patienten, die sich aufgrund eines MH-verdächtigen Narkosezwischenfalls im „Zentrum für Maligne Hyperthermie“ des Universitätsklinikums Würzburg von 1974-2012 vorstellten, hinsichtlich der auslösenden Triggersubstanzen analysiert.

Folgende Hypothesen wurden überprüft:

Großtierversuche:

1. Induziert die alleinige Applikation von SCh eine MH bei susceptilen Schweinen?
2. Potenziert die Kombination von SCh mit einem volatilen Anästhetika eine MH-Reaktion im Großtiermodell?

Aktenanalyse:

1. Kann eine MH durch die alleinige Gabe von SCh beim Menschen ausgelöst werden?
2. Welchen Stellenwert weisen „neuere“ Inhalationsanästhetika bei der Induktion einer MH auf?

2. Material und Methodik der Tierversuchsreihe

2.1 Auswahl der Versuchstiere

Nach Genehmigung durch die örtliche Tierschutzkommission (Regierung von Unterfranken, Würzburg, Deutschland, Antragsnummer: 44/99; 14/05) wurden insgesamt 57 homozygote MHS und MHN Pietrain Schweine untersucht. Das bei Schweinen auslösbare Porcine Stress-Syndrom (PSS) entspricht der menschlichen MH im Tierreich. Hall et al. gelang es 1966 erstmals bei stressempfindlichen Schweinen durch die intravenöse Gabe von SCh eine MH-ähnliche Reaktion auszulösen. Durch Halothangabe konnte der gleiche Effekt nachgewiesen werden. Die stressempfindlichen Schweine gelten seitdem als etabliertes Tiermodell der MH des Menschen (26,27,28,29).

Die Versuchstiere stammten aus Zuchtbetrieben des Regierungsbezirks Unterfranken und wurden nach Überstellung im Großtierstall der Experimentellen Chirurgie der Universität Würzburg bis zum Versuchstag artgerecht gehalten. Die Tiere wurden drei Versuchsgruppen zugeordnet (Tabelle2):

	Substanz	Versuchstiere	MHS	MHN
Gruppe A	SCh	n = 19	n = 9	n = 10
Gruppe B	Halothan	n = 16	n = 6	n = 10
Gruppe C	SCh und Halothan	n = 22	n = 12	n = 10

Tabelle 2: Gruppeneinteilung der Versuchsreihe mit Pietrainschweinen

Die Versuchsgruppe A (n=19) erhielt SCh intravenös. Gruppe B bestand aus 16 Tieren und erhielt Halothan inhalativ in steigender Konzentration. SCh intravenös in Kombination mit Halothan wurde Gruppe C (n=22) verabreicht.

2.2 Versuchsprotokoll

2.2.1 Prämedikation und Narkose

Die Versuchstiere wurden mit Midazolam 0,15mg/kg KG, Azaperom 3mg/kg KG und Ketamin 3-5mg/kg KG intramuskulär (i.m.) prämediziert. Nach der Sedierung wurde das Schwein in den Großtier-OP transportiert und dort ein venöser Zugang am Ohr gelegt. Anschließend wurde die Narkose mit Thiopenthal (14-17mg/kg) eingeleitet. Auf eine Relaxierung wurde verzichtet. Nach endotrachealer Intubation, (7,0 mm ID endotracheal Tubus, Rüschi, Kernli i.R., Germany) wurde die Narkose mittels kontinuierlicher i.v. Gabe von Midazolam (0,2 – 0,4 mg/kg/h) und Fentanyl (0,01 – 0,04 mg/kg/h) aufrecht erhalten. Die Ventilation wurde mit einem Narkosegerät von Siemens, Servo 900C, Erlangen, Deutschland durchgeführt. Ziel war ein end-tidaler Kohlendioxid (etCO₂)-Wert zwischen 30-35 mmHg zu Beginn der Versuchsreihe. Hierzu wurden die Versuchstiere mit einer Atemfrequenz zwischen 12-14/min und einem Tidalvolumen von 10-15ml/kg beatmet. Der positive endexpiratorische Druck (PEEP) lag bei 5 mmHg, der inspiratorische Sauerstoffanteil (FiO₂) bei 0,5.

2.2.2 Monitoring

Die Vitalparameter wurden während der gesamten Versuchszeit kontinuierlich überwacht. Eine arterielle Messung des Mitteldruckes erfolgte in der A. saphena. Die Sauerstoffsättigung (SpO₂) wurde peripher, die Körpertemperatur rektal gemessen. Zusätzlich erfolgte eine EKG Überwachung der Versuchstiere. Um die Tiere vor Auskühlung zu schützen, wurden sie mit einer Decke und einer Infrarotlampe während der gesamten Versuchszeit gewärmt.

Die Messwerte der Vitalparameter wurden in 5-minütigen Intervallen protokolliert.

Alle 15 Minuten wurde eine arterielle Blutgasanalyse aus der A. saphena durchgeführt. Hier wurde jeweils der Sauerstoffpartialdruck (p_aO₂), Kohlendioxidpartialdruck (p_aCO₂), pH, Kalium, Laktat und der BaseExcess (BE) bestimmt.

Zusätzlich wurden je eine Para Trend 7+Sonde (Diametrics Medical Inc., High Wycombe, Buckinghamshire, UK) ultraschallgesteuert über eine 16G Venenverweilkanüle in den M. triceps brachii, sowie in die V. femoralis der Versuchstiere platziert. Nach Kalibrierung der Messsonden wurde mit dem Erfassen der Daten begonnen. Die im M. triceps brachii liegende Sonde erfasste in 1-minütigem Intervall den pH, pCO₂, pO₂ und die Temperatur im Muskel. Die in der V. femoralis platzierte Sonde protokollierte ebenfalls in 1-minütigem Abstand den venösen pH, pCO₂, pO₂ sowie den Laktatwert.

2.2.3 Aufbau der Para Trend 7+ Sonde

Die intravasale Multiparameter-Sonde Para Trend 7+ hat einen Durchmesser von 0,5mm. Die Sondenspitze ist mit Heparin und einer Mikroporenmembran aus Polyethylen umhüllt. Diese Membran ist für Ionen und Gas permeabel. Im Inneren der Sonde befinden sich drei optische Sensoren und ein Thermoelement. Jeder Sensor besteht aus einer lichtleitenden Polymethylmethacrylfaser. Indikatorsubstanzen werden am Ende des Strahlenganges erfasst und am Ende des Lichtleiters reflektiert. Über die Absorption der Indikatorsubstanzen können so die verschiedenen Konzentrationen von pH, pCO₂ und pO₂ am Messort ermittelt werden (Abbildung 3) (29,30).

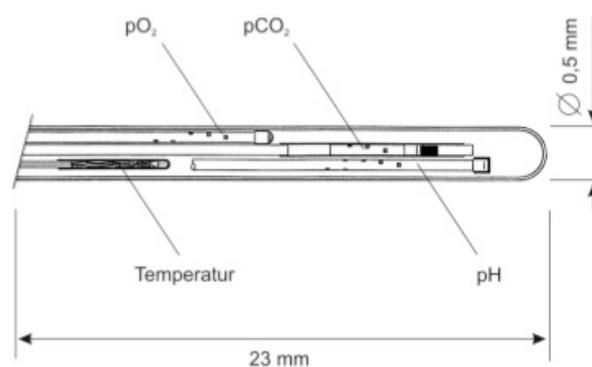


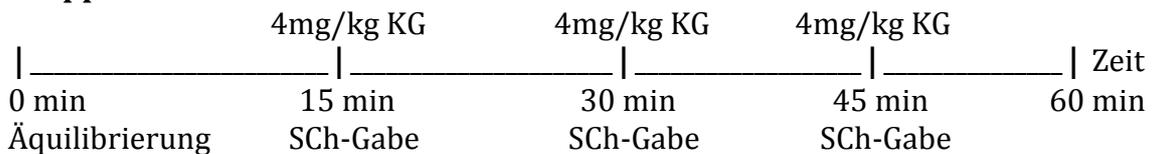
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Messsensoren der Multiparameter-Sonde Paratrend[®] 7 (30)

2.2.4 Messungen

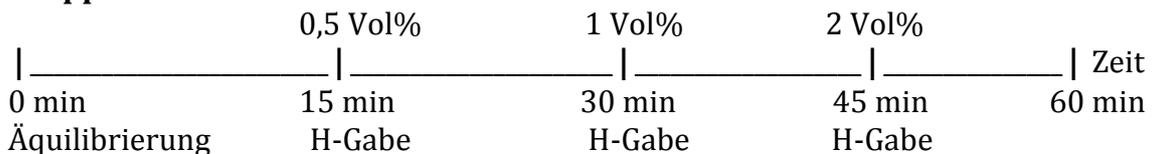
Nach Etablierung des Monitoring und Narkoseeinleitung folgte eine Äquilibrierungsphase von 15 Minuten.

Die Tiere wurden in eine der drei Versuchsgruppen eingeteilt. Gruppe A wurde nach Kalibrierung der Sonden SCh 4mg/kg KG (Nycomed Pharma GmbH, Unterschleissheim, Deutschland) in 15-minütigen Intervallen injiziert. In Versuchsgruppe B wurde Halothan inhalativ in aufsteigender Konzentration appliziert. Zu Beginn wurde eine end-tidale Halothankonzentration von 0,5 Vol% für 15 Minuten verabreicht. Diese wurde nach 15 Minuten auf 1 Vol% und nach weiteren 15 Minuten auf 2 Vol% erhöht. Den Versuchstieren der Gruppe C wurde zur Induktion einer MH nach 15, 30 und 45 Minuten SCh in einer Dosis von 4mg/kg KG und Halothan in aufsteigender Konzentration (0,5 Vol%; 1 Vol%, 2 Vol%) zugeführt (Abbildung 4).

Gruppe A:



Gruppe B:



Gruppe C:

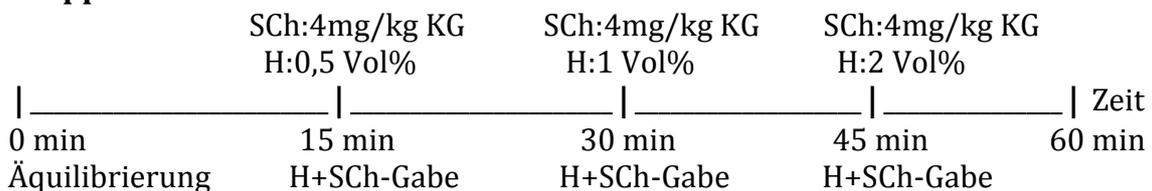


Abbildung 4: Zeitachse Versuchsaufbau

(SCh: Succinylcholin, H: Halothan, H+SCh-Gabe: Halothan und Succinylcholingabe)

2.3. Statistik

Eine Quasi-Randomisierung der Versuchstiere ergab sich aus der jeweiligen Verfügbarkeit der MHS und MHN Tiere. Die Daten sind dargestellt als Mediane und Quartilenspanne. Die statistische Auswertung erfolgte dabei rechnergestützt mit SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0, Armonk, NY, USA). Als statistisch signifikant wurde ein Wert für $p < 0.05$ angenommen. Für Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen wurde ein T-Test ausgeführt. Ein $p < 0,05$ wurde hierbei als signifikant angenommen.

3. Material und Methodik der Patientendatenauswertung der MH-Ambulanz Würzburg

3.1 Patientenkollektiv

Die Aktenauswertung umfasste Patienten, die sich aufgrund eines MH-verdächtigen Narkosezwischenfalls in den Jahren zwischen 1974 und 2012 in der Würzburger MH-Ambulanz vorstellten.

Es wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Daten von 1124 Akten ausgewertet. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die sich wegen folgender Gründe vorstellten:

- Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen
- Patienten mit MH-positiver Familienanamnese
- Patienten, bei denen das Vorliegen einer MH als sehr unwahrscheinlich galt und auf eine IVCT Testung nach ausführlicher Nutzen/Risiko Abwägung verzichtet wurde
- Patienten, die trotz intraoperativem Narkosezwischenfall keine IVCT Testung wünschten

Insgesamt wurden die Daten von 198 Patienten in die Auswertung einbezogen und begutachtet.

3.2 Studiendesign

Die Daten der Patienten, die sich in der MH-Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg einer Muskelbiopsie mit darauf folgendem IVCT unterzogen, wurden nach Genehmigung durch die örtliche Ethikkommission (Antragsnummer:263/11, Ethikkommission der Medizinischen Fakultät, Universität Würzburg) retrospektiv ausgewertet. Der intraoperative Verlauf wurde anhand vorliegender ärztlich angefertigten Epikrisen und zugesandten Narkoseprotokollen rekonstruiert. In die Auswertung wurden nur Patienten eingeschlossen, die aufgrund eines Narkosezwischenfalls auffällig waren und bei denen eine MH-Diagnostik mittels IVCT entsprechend dem standardisierten Untersuchungsprotokoll der Europäischen MH-Gruppe durchgeführt wurde.

3.3 Durchführung der Patientenuntersuchung/IVCT

Die Patienten wurden nach zuvor schriftlicher Einverständniserklärung zur IVCT-Diagnostik in die MH-Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg einbestellt. Die Entnahme des ca. 2 Gramm (g) schweren Muskelgewebes aus dem linken M. vastus lateralis erfolgte schmerzfrei entweder durch eine Nervenblockade oder in bestimmten Fällen durch eine triggerfreie Allgemeinanästhesie. Einzelne Muskelfaserbündel des Präparates wurden in ein Wasserbad mit steigenden Konzentrationen von Koffein beziehungsweise Halothan eingespannt. Die MH-Suszeptibilität (MHS) galt als nachgewiesen, wenn der Muskel unterhalb eines festgelegten Schwellenwertes (Koffein 2 Millimolar (mM) und Halothan 2 Vol%) eine pathologische Kontraktur von > 2 mN entwickelte. Falls keine Kontraktur der Muskelbündel auftrat konnte der Patient als MH-nonsusceptibel (MHN) klassifiziert werden und eine Veranlagung ausgeschlossen werden. Induzierte jedoch nur eine der beiden Substanzen eine signifikante Kontraktur kann keine eindeutige diagnostische Zuordnung getroffen werden. In diesen Fällen wird der Patient bei einer Kontraktur des Muskelbündels nach Halothangabe als MHSh und nach Koffeingabe als MHSc eingestuft. Zu ihrer eigenen Sicherheit werden als MHSh/MHSc klassifizierten Patienten wie MHS Patienten behandelt (12,31).

3.4 Statistik

Die Daten sind als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mit GraphPad Prism for Mac OS X (Version 6.0, GraphPad Software, La Jolla, California, USA). Für Unterschiede zwischen den Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, $p < 0,05$ wurde als signifikant angenommen.

3.5 Clinical Grading Scale

Mit Hilfe der Clinical Grading Scale nach Larach (CGS) kann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer MH-Disposition abgeschätzt werden. Bei allen Patienten, soweit es die übersandten Daten zuließen, wurde die CGS nach Larach berechnet. Abhängig von vorhandenen definierten klinischen Symptomen wie metabolische und muskuläre Veränderungen, Temperaturanstieg, $etCO_2$ -Anstieg, SpO_2 -Abfall oder dem plötzlichen Auftreten von Herzrhythmusstörungen werden Punkte

vergeben, anschließend addiert und der Patient anhand der Gesamtpunktzahl einem so genannten MH-Rang zugeordnet (Tabelle 3 und Tabelle 4).

	Parameter	Indikator	Punkte
I	Muskelrigidität	Generalisierte Muskelrigidität (nach Ausschluß von Shivering bei Hypothermie; oder während oder sofort nach Zufuhr von Inhalationsanästhetika)	15
		Masseterspasmus unmittelbar nach Gabe von Succinylcholin	15
II	Muskelalteration	CK > 20000 IU nach Anästhesie mit Succinylcholin-Gabe	15
		CK > 10000 IU nach Anästhesie ohne Succinylcholin-Gabe	15
		„colafarbener Urin“ in der perioperativen Phase	10
		Myoglobin im Urin >60µg/I	5
		Myoglobin im Serum > 170µg/I	5
		Kalium i.S. > 6.0 mval/l (nach Ausschluß von Niereninsuffizienz)	3
III	Respiratorische	PCO ₂ >55mmHg unter Normoventilation	15
	Azidose	Arterieller PaCO ₂ > 60 mmHg unter Normoventilation	15
		PCO ₂ > 60 mmHg unter Spontanatmung	15
		Arterieller PaCO ₂ > 65mmHg unter Spontanatmung	15
		Unklare Hyperkapnie (nach Einschätzung des Anästhesisten)	15
		Tachypnoe (nach Ausschluß anderer Ursachen)	10
IV	Temperaturanstieg	Unverhältnismäßig schneller Temperaturanstieg (nach Einschätzung des Anästhesisten)	15
		Temperatur >38.8 °C perioperativ aus ungeklärter Ursache	10
V	Herzrhythmus-	Sinustachykardie (nach Ausschluß anderer Ursachen)	3
	Störungen	Ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern	3
VI	Familiengeschichte	MH-Familiengeschichte positiv bei Verwandten ersten Grades*	15
		MH-Familiengeschichte positiv bei Verwandten weiteren Grades*	5
Weitere Indikatoren**		Arterieller Basenüberschuß negativer als -8mEq/l	10
		Arterieller pH-Wert < 7.25	10
		Rapide Besserung der Azidose nach Gabe von Dantrolene i.v.	5
		MH-Familiengeschichte positiv zusammen mit einem weiteren Indikator aus der Eigenanamnese des Patienten in Bezug auf Narkosen (nicht erhöhte CK-Werte in Ruhe!)*	10
		CK-Wert in Ruhe erhöht (bei Patienten mit positiver Familiengeschichte für MH)*	10
* Diese Indikatoren sollen nur angewendet werden zur Einschätzung der MH-Suszeptibilität des Patienten			
* * Diese sollen addiert werden ohne Rücksicht auf Doppelzählungen			

Tabelle 3: „Clinical Grading Scale“ für MH Verdachtsfälle nach Larach (32,33)

Rang	MH Verdacht	Punkte
1	fast ausgeschlossen	0-2
2	Unwahrscheinlich	3-9
3	eher unwahrscheinlich	10-19
4	eher wahrscheinlich	20-34
5	sehr wahrscheinlich	35-49
6	fast sicher	50 und mehr

Tabelle 4: MH-Wahrscheinlichkeit nach Berechnung der „Clinical Grading Scale“ nach Larach

4. Ergebnisse der Tierversuche

Es wurden insgesamt 57 weibliche Pietrain Schweine mit einem Gewicht von 22,6kg - 33,3kg und einem Alter zwischen 12-16 Wochen untersucht. Davon waren 27 homozygot für MHS und 30 für MHN.

4.1 Häodynamik

Vor systemischer Zugabe eines Triggers waren die häodynamischen Werte bei allen Versuchstieren stabil und vergleichbar. Nach Zugabe von SCh kam es bei allen MHS-Schweinen zu einem signifikantem $etCO_2$ Anstieg, einer Tachykardie und einem Abfall des mittleren arteriellen Drucks (MAP). Die Körpertemperatur und die SpO_2 hingegen blieben unverändert.

Die MHN-Versuchstiere wiesen nach Applikation von SCh keine relevante Veränderung der Vitalparameter auf.

Nach Halothan kam es sowohl bei den MHS, als auch den MHN Tieren zu einem signifikanten Abfall des arteriellen Blutdruckes. Das end-tidale CO_2 stieg bei den MHS Schweinen signifikant an. Herzfrequenz, SpO_2 und die rektal gemessene Temperatur blieben sowohl bei den MHS als auch bei den MHN Schweinen bei steigender Halothankonzentration unauffällig.

Bei den Versuchstieren, die beide Triggersubstanzen in Kombination erhielten, kam es zu signifikanten Veränderungen der häodynamischen Parameter.

Es zeigte sich bei den MHS-Tieren eine ausgeprägte Hypotension mit Tachykardie bis zu über 200 Schlägen pro Minute. Ebenso stieg die Temperatur signifikant an. 11 der 12 MHS Schweine starben nach erneuter SCh-Gabe und steigender Halothankonzentration auf 2 Vol%.

Ebenfalls konnte bei den MHN-Versuchstieren ein signifikanter Blutdruckabfall und ein Ansteigen der Herzfrequenz nach Gabe beider Triggersubstanzen beobachtet werden (Tabelle 5).

Diagnose	Zeit [min]	Herzfrequenz [HF/min]	MAP [mmHg]	SpO ₂ [%]	etCO ₂ [mmHg]	Temperatur [°C]
MHS _{Sch} (n=9)	0	53 [52-61]	84 [83-89]	98 [98-98]	35 [31-35]	37,3 [37,1-37,3]
	15	58 [53-65]	85 [82-89]	98 [97-98]	35 [32-36]	37,2 [37,0-37,3]
	30	73 [63-85]*	67 [55-74]*	98 [97-98]	48 [42-51]*#	37,5 [37,2-37,5]
	45	70 [68-92]*	66 [60-76]*	98 [97-98]	54 [44-62]*#	37,6 [37,3-37,9]
MHN _{Sch} (n=10)	0	67 [63-72]	75 [70-86]	99 [97-100]	33 [30-35]	37,0 [36,8-37,5]
	15	71 [63-75]	74 [67-81]	99 [96-100]	33 [30-35]	36,9 [36,7-37,4]
	30	72 [67-75]	72 [68-76]	99 [98-100]	34 [31-34]	37,0 [36,6-37,4]
	45	66 [61-70]	71 [69-76]	99 [97-100]	34 [31-35]	37,0 [36,6-37,4]
MHS _{Halothan} (n=6)	0	61 [60-66]	82 [75-84]	98 [98-99]	33 [30-35]	37,4 [36,9-37,5]
	15	58 [55-66]	82 [76-87]	98 [97-99]	33 [30-34]	37,4 [36,9-37,4]
	30	61 [59-64]	49 [45-53]*#	98 [97-99]	36 [32-40]*	37,3 [37,0-37,5]
	45	76 [61-110]	41 [38-45]*	97 [95-98]	55 [44-65]*	37,5 [37,1-37,9]
MHN _{Halothan} (n=10)	0	64 [57-70]	72 [70-79]	98 [98-100]	33 [31-35]	36,8 [36,6-37,3]
	15	64 [55-69]	73 [68-80]	98 [97-99]	35 [31-35]	37,0 [36,8-37,2]
	30	68 [61-76]	66 [55-72]*	99 [98-100]	33 [31-34]	37,1 [36,6-37,2]
	45	69 [62-73]	51 [45-56]*	99 [97-100]	31 [29-33]*#	37,0 [36,8-37,3]

MHS _{Halothan} +SCh (n=12)	0	65 [55-87]	60 [59-72]	98 [98-99]	31 [30-32]	37,5 [37,4-37,9]
	15	80 [70-92]*	60 [55-75]	98 [97-99]	33 [32-34]*	37,5 [37,3-37,8]
	30	168 [113-204]*#	41 [35-45]*	96 [95-98]*	63 [55-65]*#	38,0 [37,6-38,2]*#
	45	200+	60+	98+	79+	39,5+
MHN _{Halothan} +SCh (n=10)	0	71 [61-79]	67 [60-80]	99 [97-99]	33 [31-33]	37,6 [37,1-37,8]
	15	83 [73-97]*	61 [60-78]	98 [97-99]	32 [31-34]	37,2 [37,1-37,6]*
	30	93 [84-102]*	57 [53-60]*	98 [96-98]	31 [30-32]	37,0 [36,8-37,5]*
	45	100 [95-105]*	52 [48-60]*	96 [95-100]	32 [30-32]	36,9 [36,7-37,4]*

Tabelle 5: Vitalparameter der MHS und MHN Schweine nach Triggeregabe

(MHS= Maligne Hyperthermie positiv, MHN= Maligne Hyperthermie negativ;

t=0 min: Ausgangswerte; t=15 min: Gabe von 4mg/kg Succinylcholin oder 0,5 Vol%

Halothan oder beides; t = 30 min: Gabe von 4mg/kg Succinylcholin oder 1 Vol%

Halothan oder beides.

MAP = mittlerer arterieller Druck; SpO₂ = periphere Sauerstoffsättigung; etCO₂ = end-tidales CO₂, SCh = Succinylcholin.

Daten werden als Mediane und Interquartilen-Spannen angezeigt;

* = signifikanter Unterschied innerhalb einer Gruppe ; # = signifikanter Unterschied zwischen MHS und MHN; p < 0.05

+ = Daten nur von einem Versuchstier, da die restlichen Schweine bereits verstorben waren.)

4.2 Metabolische Veränderungen

Die arteriellen Blutgaswerte vor Zugabe der Triggersubstanzen wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchstieren auf.

Nach Gabe von Sch oder Halothan in steigender Konzentration kam es bei den MHS-Schweinen zu einem signifikanten Abfall des pH sowie des BE. PaCO₂ und Laktat stiegen signifikant an. Bei den negativ getesteten Versuchstieren fiel keine relevante Veränderung der arteriellen Blutgase nach Applikation von Sch, Halothan oder Kombination beider Substanzen auf.

Die MHS-Versuchstiere, die beide Substanzen gemeinsam erhielten reagierten früher mit einer verstärkten arteriellen Blutgasveränderung, die für die meisten Schweine vor Versuchsende tödlich endete.

Der paO₂ blieb in allen Versuchsreihen unverändert (Tabelle 6).

Diagnose	Zeit [min]	pH	paO ₂ [mmHg]	paCO ₂ [mmHg]	BE [mmol/l]	Laktat [mM]
MHS _{Sch} (n=9)	0	7,38 [7,36-7,44]	260 [242-285]	40 [38-43]	0,5 [-1,7-1,2]	0,5 [0,4-0,7]
	15	7,39 [7,37-7,44]	282 [263-298]#	40 [38-42]	0,0 [-1,7-1,2]	0,5 [0,4-0,6]
	30	7,21 [7,11-7,22]*#	243 [194-269]	59 [55-66]*#	-4,6 [-9,2--3,6]*#	2,7 [2,2-3,2]*#
	45	7,19 [7,11-7,23]*#	240 [229-255]	64 [57-72]*#	-3,7 [-9,2--3,6]*#	1,5 [1,2-1,8]*#
MHN _{Sch} (n=10)	0	7,42 [7,37-7,45]	246 [187-274]	42 [39-43]	2,0 [-0,2-2,6]	0,7 [0,5-0,9]
	15	7,42 [7,37-7,43]	249 [197-266]	42 [40-45]	1,8 [-0,4-2,5]	0,6 [0,5-0,7]
	30	7,40 [7,36-7,44]	233 [183-271]	43 [39-46]	2,7 [0,3-3,0]	0,6 [0,5-1,0]
	45	7,39 [7,36-7,44]	253 [198-268]	44 [39-46]	1,4 [-0,4-2,4]	0,6 [0,5-0,7]
MHS _{Halothan} (n=6)	0	7,38 [7,34-7,39]	260 [257-270]	40 [39-41]	-1,2 [-2,5--0,4]	0,6 [0,5-0,7]
	15	7,39 [7,36-7,42]	265 [257-265]	39 [38-40]	-0,2 [-1,5-0,4]	0,5 [0,4-0,6]
	30	7,29 [7,19-7,38]	254 [248-259]	48 [41-52]	-3,2 [-8,9--0,4]	2,4 [1,7-5,1]

	45	7,03 [6,99-7,09]*#	212 [192-247]	67 [58-77]*#	-12,3 [-15,1- -10,8]*#	9,0 [8,2-9,9]*#
MHN _{Halothan} (n=10)	0	7,39 [7,35-7,42]	247 [201-279]	43 [39-46]	0,5 [-1,5-1,1]	0,6 [0,5-0,8]
	15	7,38 [7,33-7,42]	249 [195-276]	43 [39-46]	0,0 [-1,8-0,9]	0,8 [0,6-1,0]
	30	7,39 [7,35-7,49]	238 [200-253]	42 [38-46]	-0,3 [-2,2-0,8]	0,9 [0,5-1,1]
	45	7,39 [7,34-7,40]	232 [179-259]*	40 [39-44]	-1,0 [-2,6-0,6]	0,6 [0,5-1,0]
MHS _{Halothan} +SCh (n=12)	0	7,47 [7,41-7,51]	256 [250-281]	36 [32-37]	2,4 [0,3-4,6]	1,1 [0,9-1,4]
	15	7,42 [7,33-7,44]*	261 [247-271]	39 [38-44]*	0,1 [-2,6-2,1]	3,1 [1,6-3,6]
	30	6,90 [6,83-7,13]*#	256 [194-314]#	69 [33-87]*#	-18,6 [-23,3- -15,0]*#	15,7 [15,3- 21,4]*#
	45	6,69+	247+	42+	-34,1+	29,5+
MHN _{Halothan} +SCh (n=10)	0	7,41 [7,41-7,48]	262 [242-291]	36 [35-38]	1,0 [-1,9-3,3]	1,1 [0,9-1,4]
	15	7,44 [7,37-7,46]	243 [231-274]	37 [36-41]	0,3 [-21-2,8]	1,1 [0,9-1,4]
	30	7,38 [7,35-7,44]	238 [216-274]	37 [36-38]	-0,4 [-3,6-1,5]	1,3 [1,0-1,4]
	45	7,37 [7,34-7,43]	239 [205-253]*	39 [37-40]	-2,3 [-4,7--0,5]	1,2 [1,1-1,3]

Tabelle 6: Arterielle Blutgaswerte der MHS und MHN Schweine nach Triggersubstanzzugabe

(MHS= Maligne Hyperthermie positiv, MHN= Maligne Hyperthermie negativ;
t=0 min: Ausgangswerte; t=15 min: Gabe von 4mg/kg Succinylcholin oder 0,5 Vol%
Halothan oder beides; t = 30 min: Gabe von 4mg/kg Succinylcholin oder 1 Vol%
Halothan oder beides.

p_aO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck, p_aCO_2 : arterieller
Kohlendioxidpartialdruck, BE = Base Excess; SCh = Succinylcholin.
Daten werden als Mediane und Interquartilen-Spannen angezeigt;

* = signifikanter Unterschied innerhalb einer Gruppe,

= signifikanter Unterschied zwischen MHS und MHN; $p < 0.05$.

+ = Daten nur von einem Versuchstier, da die restlichen Schweine bereits verstorben waren.)

4.3 Muskuläre und femoral venöse pCO₂ Messung

Die femoral venösen und muskulären pCO₂ Werte zu Beginn der Messung waren zwischen den MHN und MHS Versuchstieren vergleichbar. Sowohl SCh als auch Halothan verursachten eine signifikante Erhöhung des muskulären und femoral gemessenen pCO₂ in den MHS Schweinen. Eine Kombination aus SCh und Halothan verstärkte diesen Effekt (Abbildung 5 und 6).

Bei den MHN Versuchstieren war zu keiner Zeit und in keiner Versuchsreihe ein signifikanter Unterschied des muskulären oder femoral gemessenen pCO₂ nachweisbar (Tabelle 7 und 8).

Diagnose	Femoral venöser pCO ₂ [mmHg] t = 0 min	t = 15 min	t = 30 min	t = 45 min
MHS _{SCh}	51 [45-54]	52 [49-56]	78 [67-93]*#	79 [72-105]*#
MHN _{SCh}	50 [43-55]	49 [44-54]	51 [45-56]	49 [43-56]
MHS _{Halothan}	59 [46-67]	55 [45-60]	71 [58-84]*	138 [98-152]*#
MHN _{Halothan}	50 [44-58]	52 [44-57]	54 [44-58]	54 [44-60]
MHS _{Halothan+SCh}	51 [47-56]	57 [53-64]	151 [110-192]*#	199+
MHN _{Halothan+SCh}	51 [44-53]	49 [44-52]	50 [47-57]	51 [47-61]

Tabelle 7: Femoral venöse Kohlenstoffdioxid Partialdruckmessung (pCO₂) der MHS und MHN Schweine nach Zugabe eines Triggers

(MHS= Maligne Hyperthermie positiv, MHN= Maligne Hyperthermie negativ;

t=0 min: Ausgangswerte; t=15 min: Gabe von 4mg/kg Succinylcholin oder 0,5 Vol% Halothan oder beides; t = 30 min: Gabe von 4mg/kg Succinylcholin oder 1 Vol% Halothan oder beides.

SCh = Succinylcholin.

Daten werden als Mediane und Interquartilen-Spannen angezeigt;

** = signifikanter Unterschied innerhalb einer Gruppe , # = signifikanter Unterschied zwischen MHS und MHN; $p < 0.05$.*

+ = Daten nur von einem Versuchstier, da die restlichen Schweine zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben waren.)

Diagnose	Muskulärer pCO ₂ [mmHg] t = 0 min	t = 15 min	t = 30 min	t = 45 min
MHS _{SCh}	60 [45-64]	59 [45-62]	73 [65-87]*#	78 [69-92]*#
MHN _{SCh}	54 [41-59]	55 [46-60]	56 [47-59]	58 [50-60]
MHS _{Halothan}	54 [51-58]	54 [50-57]	59 [57-71]	106 [101-120]*#
MHN _{Halothan}	59 [48-63]	58 [49-62]	54 [48-63]	56 [48-60]
MHS _{Halothan+SCh}	56 [48-60]	56 [47-66]	114 [56-167]*	140+
MHN _{Halothan+SCh}	56 [54-65]	56 [47-66]	56 [55-65]	58 [56-68]

Tabelle 8: Muskulär venöse pCO₂ der MHS und MHN Schweine nach Zugabe eines Triggers

(Legende: siehe Tabelle 7)

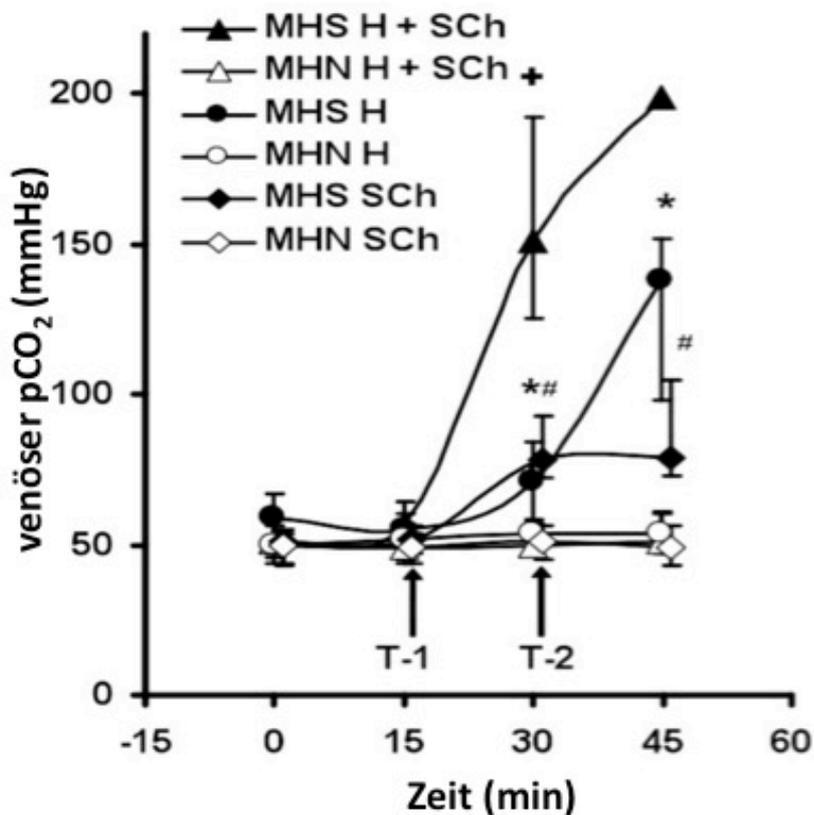


Abbildung 5: Femoral venöser pCO₂ der MHS und MHN Schweine nach Zugabe eines Triggers.

(T-1= Gabe von 4 mg/kg Succinylcholin oder 0.5 Vol% Halothan oder beides,

T-2 = Gabe von 4 mg/kg Succinylcholin oder 1 Vol% Halothan oder beides.

SCh = Succinylcholin; H = Halothan.

Daten werden als Mediane und Interquartilen-Spannen angezeigt;

+ = signifikanter Unterschiede zwischen MHS H+SCh und MHN H+SCh;

* = signifikanter Unterschiede zwischen MHS H und MHN H;

= Unterschiede zwischen MHS SCh und MHN SCh; $p < 0.05$.

Bei der MHS H+SCh Versuchsreihe überlebte nur ein Tier die Zugabe der Triggersubstanzen ein zweites Mal nach 30 Minuten)

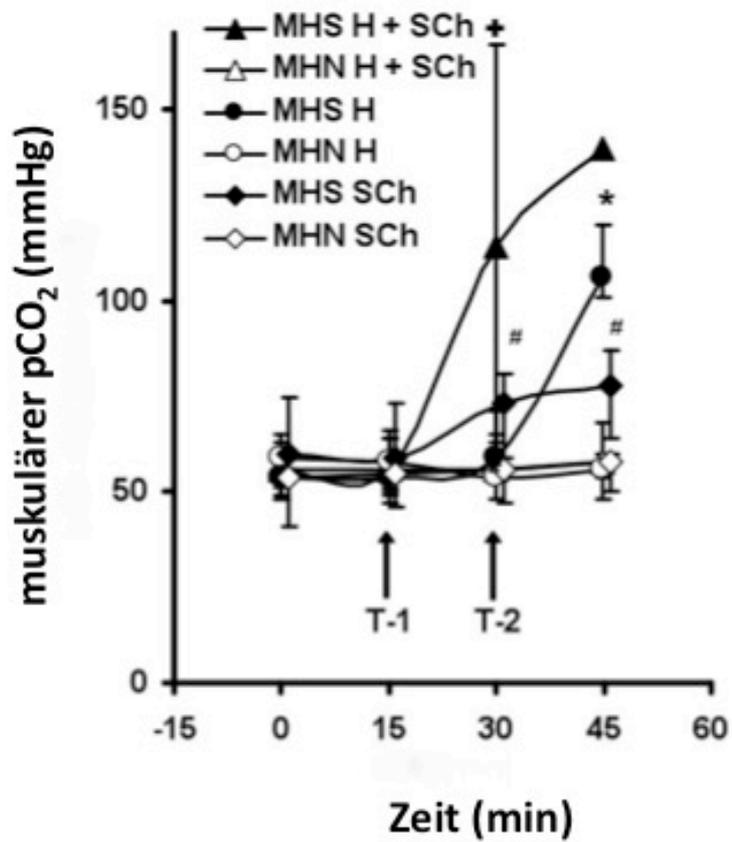


Abbildung 6: Muskulärer pCO₂ der MHS und MHN Schweine nach Zugabe eines Triggers

(siehe Legende Abbildung 5)

5. Ergebnisse der statistischen Patientendatenauswertung

5.1 Ergebnisse der Protokollauswertung

Bei 54% der eingeschlossenen Patienten wurde eine Allgemeinanästhesie mit einem volatilen Anästhetikum in Kombination mit SCh durchgeführt (47 MHS; 60 MHN).

SCh alleine wurde in 15% der Fälle eingesetzt (14 MHS; 16 MHN). Eine Narkoseführung ohne Verwendung eines Muskelrelaxans ist nur in 8% der Fälle dokumentiert (7 MHS; 9 MHN) (Abbildung 7).

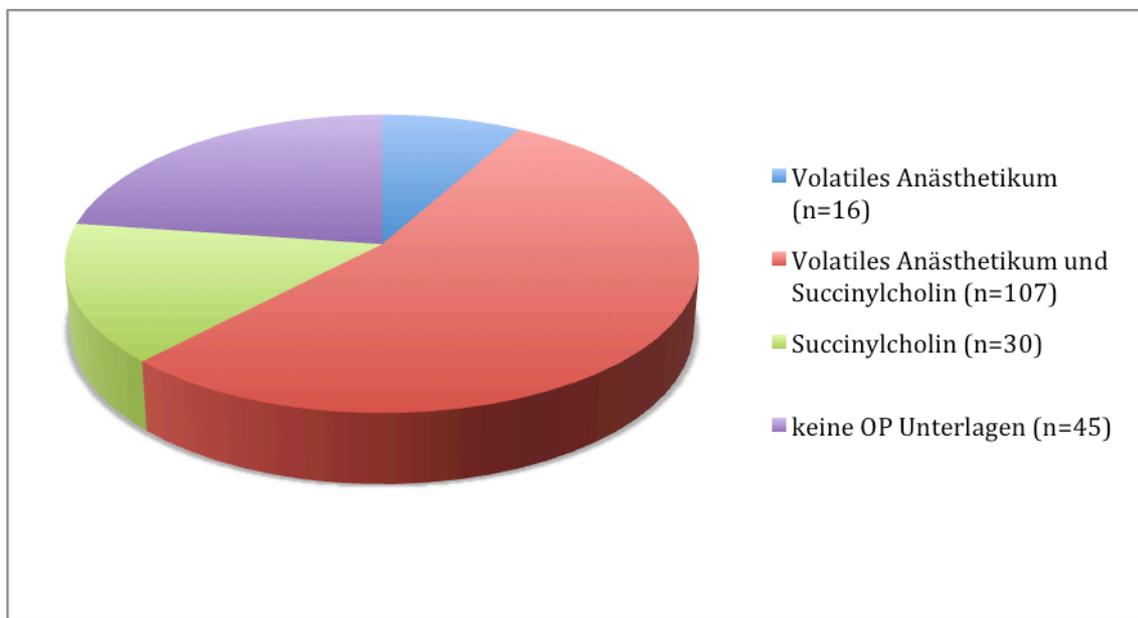


Abbildung 7: Verteilung des Patientenkollektivs n=198 nach erhaltenen triggerauslösenden Substanzen

5.2 Ergebnisse des IVCT

Mittels IVCT konnte bei 81 Patienten (41%; 58 männlich, 23 weiblich) eine Veranlagung zur MH nachgewiesen werden. Bei 117 Patienten (59%; 78 männlich, 39 weiblich) konnte eine Disposition ausgeschlossen werden. In 18 Fällen kam es nur nach Halothan- und nicht nach Koffeinexposition zu einer pathologischen Muskelkontraktur (MHSh), in 3 Fällen nach Koffein- und nicht nach Halothanexposition (MHSc) (Abbildung 8).

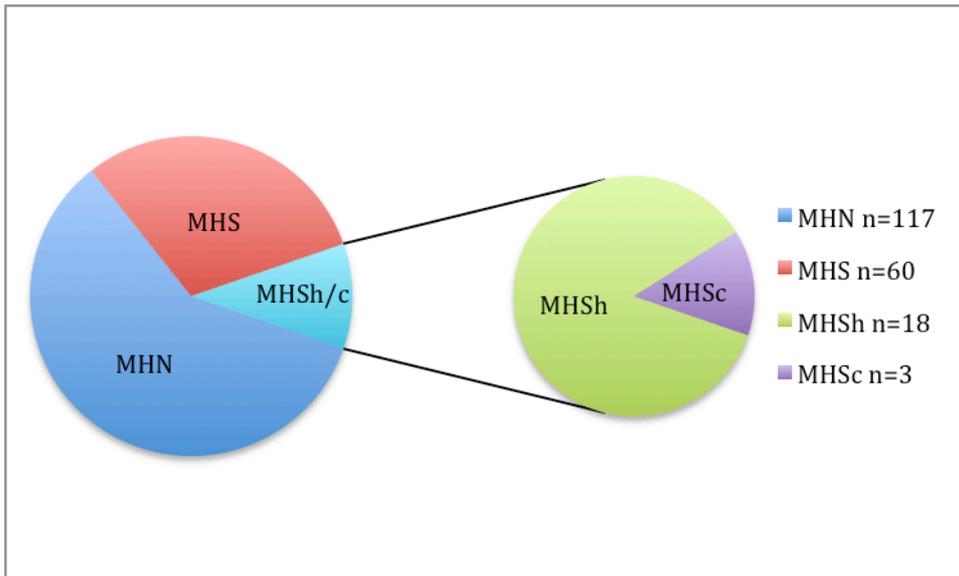


Abbildung 8: Patientenkollektiv (n=198) der in die Studie eingeschlossenen Patienten

Bei 20 der MHS oder MSh/c (25%) getesteten Personen wurde mindestens eine unauffällige Allgemeinanästhesie vor dem MH-verdächtigen Zwischenfall durchgeführt.

48 MHS oder MSh/c (59%) und 70 MHN (60%)- Patienten hatten zum Zeitpunkt des Narkosezwischenfalls noch nicht das 16. Lebensjahr vollendet. Gemäß klinikinterner Standards wurde die Untersuchung erst nach Erreichen des 16. Lebensjahres durchgeführt.

5.3 Triggersubstanzen

Es konnten nur 68 MHS Patienten und 85 MHN Patienten ausgewertet werden, da in 13 MHS und 32 MHN Fällen die in der Narkose angewandten Medikamente auf Grund fehlender OP-Unterlagen nicht dokumentiert waren.

Bei 69% aller MHS Patienten wurde zur Narkoseführung SCh und ein volatiles Anästhetikum verwendet.

SCh ohne volatiles Anästhetikum wurde in 21% (11 MHS) der Fälle angewendet.

In den restlichen 10% wurde ausschließlich ein volatiles Anästhetikum verwendet (Sevofluran: 2 MHS; Isofluran: 4 MHS; Halothan: 1 MHS) (Abbildung 9).

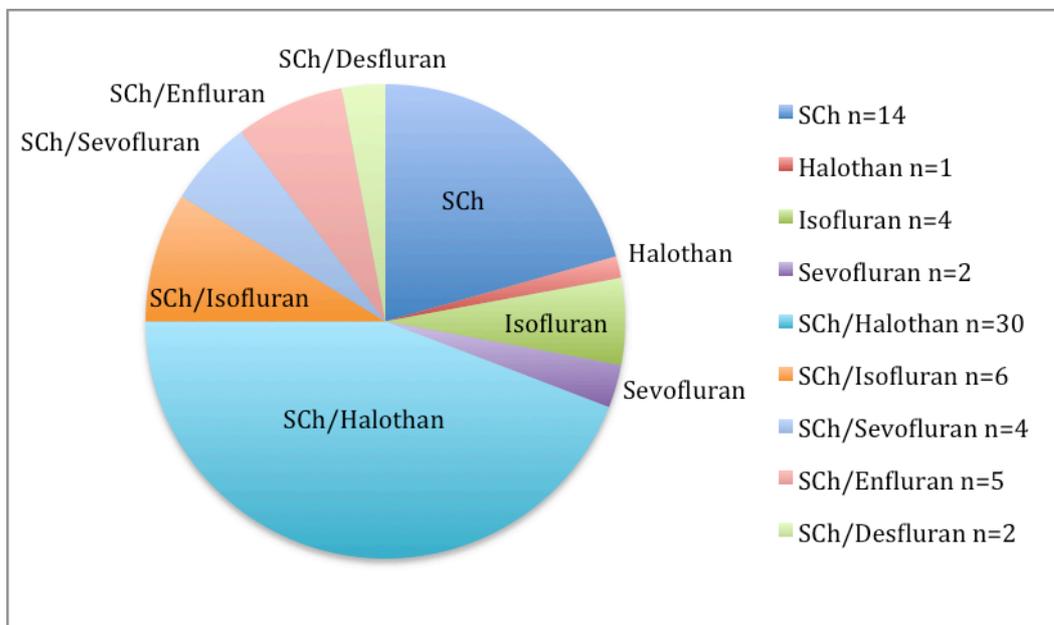


Abbildung 9: Verteilung der intraoperativ erhaltene Triggersubstanzen in der Gruppe der MHS getesteten Patienten (n=68)

In den 47 Fällen, die während der Narkose SCh und einem volatilen Anästhetikum exponiert wurden, wurden 30 Patienten mit Halothan, 6 mit Isofluran, 4 mit Sevofluran, 5 mit Enfluran und 2 mit Desfluran narkotisiert (Abbildung 10).

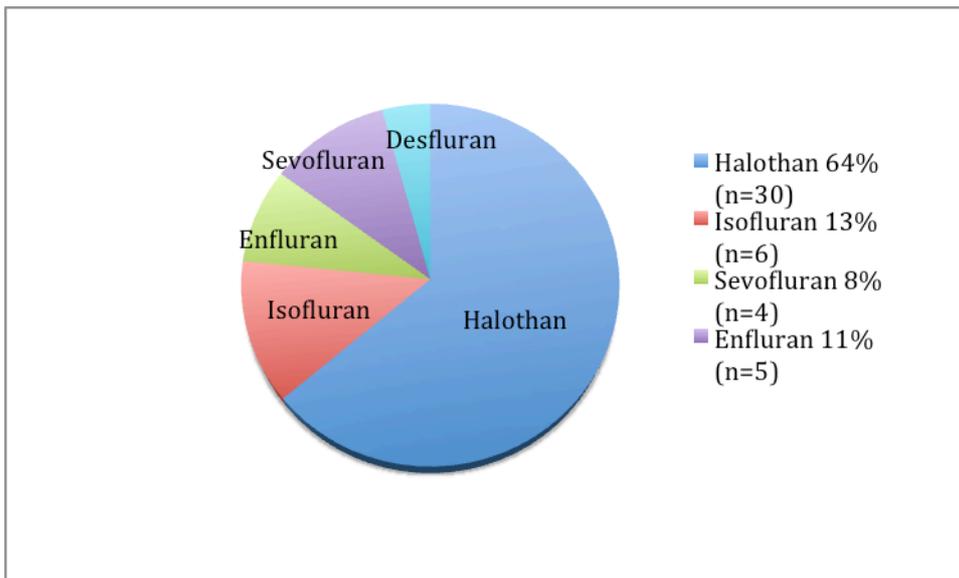


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der intraoperativ verwendeten volatilen Anästhetika in Kombination mit SCh (69%) in der Gruppe der MHS getesteten Patienten

Als initiales Muskelrelaxans wurde bei 61 der 68 MH-veranlagten Patienten (90%) und bei 76 der 85 MHN Patienten (89%) SCh verwendet. Bei 14 MHS Patienten und 16 MHN Patienten verzichtete man auf ein volatiles Anästhetikum nach SCh. In 7 Fällen (4 MHS, 3 MHN) bzw. 5% wurde die Narkose bereits nach SCh-Gabe abgebrochen, da sich ein Masseterspasmus, HRST, Hyperkapnie oder ein Abfall der SaO₂ zeigte.

Bei 39 MHS (57%) und 57 MHN (67%) Patienten kam es nach SCh-Gabe zu einem Masseterspasmus.

5.4 Klinische Befunde nach Triggerexposition

Unerklärliche HRST, wie Tachykardie, absolute Arrhythmie oder Bigemini traten intraoperativ bei 40 der 81 MHS (49%) und 43 der 117 MHN (37%) Patienten auf. Ein Anstieg der etCO₂ auf >55mmHg konnte sowohl bei 25 MHS (31%) als auch

bei 20 MHN (17%) Patienten nachgewiesen werden. Es wurden Maximalwerte von bis zu 90mmHg gemessen.

Die Berechnung des CGS nach Larach basiert auf den vorliegenden Daten. Wegen fehlender oder nicht vollständiger Dokumente konnte dieser nicht immer bestimmt werden. Insgesamt konnten 138 (58 MHS, 80 MHN) der 198 Patienten zugeordnet werden.

In 8 Fällen (7 MHS, 1 MHN) ergab sich eine fast sichere MH-Susceptibilität mit 50 Punkten und mehr. Rang 5 (sehr wahrscheinlich) ergab sich bei 16 MHS und 8 MHN Patienten. 15 MHS und 23 MHN Patienten wurden Rang 4 und damit einer „eher wahrscheinlichen“ MH-Veranlagung zugeordnet. Die größte Gruppe bildet Rang 3 (eher unwahrscheinlich) mit 19 MHS und 42 MHN Patienten. 4 MHN und 1 MHS Patient wurden in Rang 2 (unwahrscheinliche MH-Veranlagung) eingeteilt. Nach Berechnung der CGS konnte eine MH-Susceptibilität nur bei 2 MHN Patienten fast ausgeschlossen werden (Tabelle 9).

MH Veranlagung	MHS (n=58)	MHN (n=80)
Rang 1 fast ausgeschlossen	n=0	n=2
Rang 2 unwahrscheinlich	n=1	n=4
Rang 3 eher unwahrscheinlich	n=19	n=42
Rang 4 eher wahrscheinlich	n=15	n=23
Rang 5 sehr wahrscheinlich	n=16	n=8
Rang 6 fast sicher	n=7	n=1

Tabelle 9: Rangeinteilung der Patienten (n=138) nach Berechnung der CGS von Larach

5.5 Auswertung der Blutgasanalysen

Eine arterielle Blutgasanalyse zur Sicherung der Verdachtsdiagnose MH wurde nur bei 42 der 81 MHS (52%) Patienten durchgeführt. Hier fiel eine relevante metabolische Azidose mit Werten $\text{pH} \leq 7,25$ bei 18 Patienten, ein $\text{BE} \leq -8$ bei 7 Patienten und ein $\text{p}_a\text{CO}_2 > 60\text{mmHg}$ bei 8 Patienten auf. Die Grenzwerte für pH, BE und p_aCO_2 beziehen sich auf die CGS nach Larach.

CK-Anstiege >20000 Unit/Liter (U/l) nach Sch-Applikation ließen sich bei 13 MHS, aber auch bei 4 MHN-Patienten nachweisen.

In Abbildung 11 sind die CK_{max} -Mittelwerte dargestellt. Tabelle 10 zeigt die Verteilung des Patientenkollektivs mit dem jeweiligen CK_{max} -Mittelwert und der Standardabweichung der einzelnen Gruppen an. Aufgrund nicht vollständiger Daten konnten nur 120 der 198 Patienten in die Berechnung einbezogen werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen MHS und MHN Patienten konnte nur in der Patientengruppe festgestellt werden, die ein volatiles Anästhetikum in Kombination mit Sch erhielten.

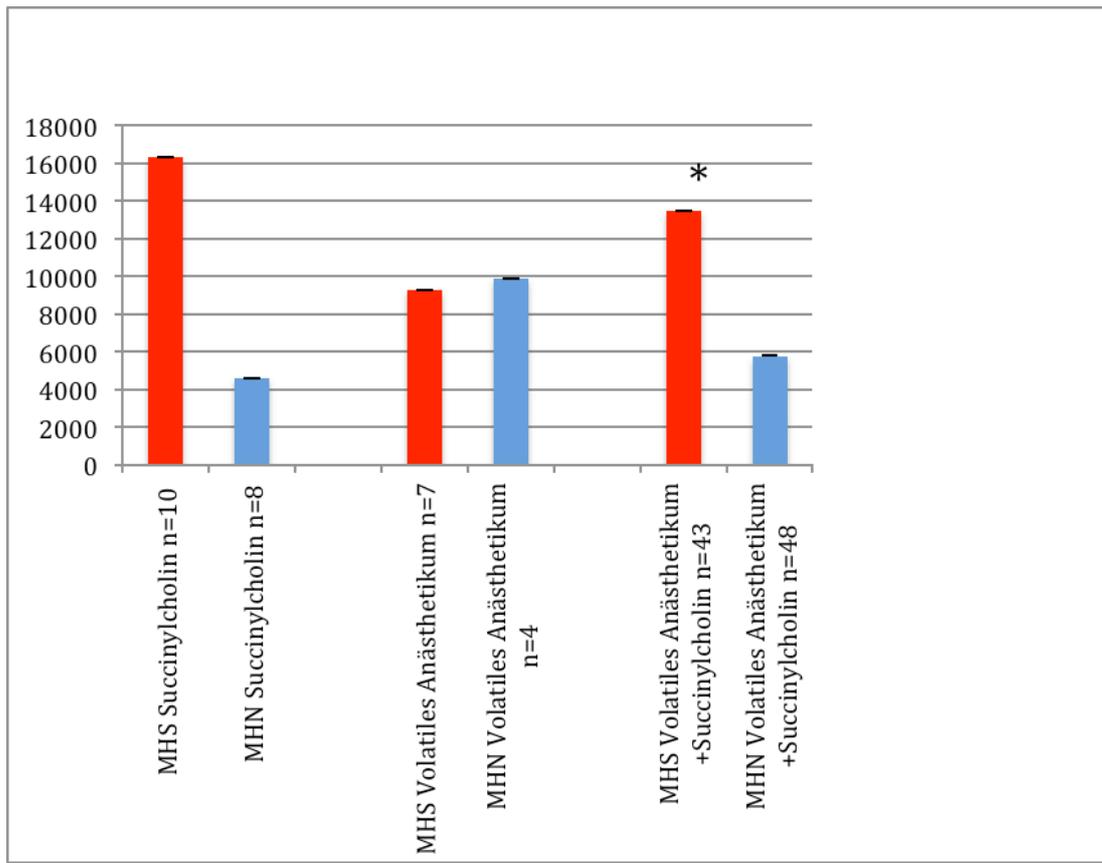


Abbildung 11: CK_{max}-Mittelwerte des Patientenkollektivs n=120

(*= signifikanter Unterschiede zwischen MHS und MHN)

	MHS Sch	MHN Sch	MHS Vol.Anäst.	MHN Vol.Anäst.	MHS Vol.Anäst+SCh	MHN Vol.Anäst+SCh
CK_{max}-Mittelwert (U/l)	16287 (±36846)	4563 (±8619)	9239 (±13338)	9849 (±16871)	13469 (±16857)	5760 (±8006)
Anzahl Patienten	n= 10	n=8	n=7	n=4	n=43	n=48

Tabelle 10: CK_{max}-Mittelwerte und Verteilung des Patientenkollektivs n=120

Der CK_{max}-Mittelwert des MHN Patientenkollektivs, der während der Narkose nur

volatiles Anästhetikum erhielt liegt mit 9849 U/l deutlich über dem zu erwartenden Wert. Als Erklärung ist ein MHN-Patient mit einem Wert von 35000 U/l zu nennen bei einer sehr kleinen verwertbaren Patientenanzahl (n=4).

5.6 Therapie

In 27% der Fälle (29 MHS, 25MHN) wurde eine Dantrolentherapie durchgeführt. Es ist aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich, in welcher Dosierung Dantrolen verabreicht wurde. Der Verdacht auf das Vorliegen einer MH-Krise wurde bei den MHS Fällen innerhalb 15-190 Minuten (Mittelwert:102 Minuten, Standardabweichung: 60 Minuten) und bei den MHN Fällen innerhalb 5-240 Minuten (Mittelwert: 81 Minuten, Standardabweichung: 70 Minuten) geäußert.

5.7 Histologie und Genetik

Bei 34 Patienten erfolgte eine genetische Untersuchung.

Es konnte bei 12 MHS Patienten (15%) eine der folgenden genetischen Mutation im RYR-Gen nachgewiesen werden:

- c.1840C>T (n = 4)
- c.7372C>T (n = 1)
- c.6617C>T (n=3)
- c.7361G>A (n=1)
- c.14209C>T (n=1)
- c.6377G>A (n=1)

Bei 1 MHS Patienten konnte eine positive Genetik nachgewiesen werden, jedoch wurde der genaue Mutationsort nicht dokumentiert.

In 6 Fällen (2 MHS, 4 MHN) fanden sich unspezifische histologisch myopathische Veränderungen des Muskelgewebes. Bei den restlichen Patienten ergaben sich keine histologischen Hinweise auf eine Pathologie des untersuchten Skelettmuskels.

6. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die MH und das damit verbundene Auftreten eines lebensbedrohlichen skelettmuskulären Hypermetabolismus weiterhin ein relevantes Risiko für disponierte Patienten darstellt, die sich einer Allgemeinanästhesie unterziehen. Es erfordert ein rasches und konsequentes Handeln des betreuenden Anästhesisten, um eine Schädigung des Patienten zu verhindern. Obwohl es sich bei der MH um eine seltene Komplikation im Rahmen einer Allgemeinanästhesie handelt, muss jeder Anästhesist mit dem klinischen Erscheinungsbild und der Therapie dieser Erkrankung vertraut sein, da ein schnelles und zielgerichtetes Handeln ausschlaggebend ist, um schwerwiegende Folgen oder sogar den Tod des Patienten zu verhindern.

6.1 Diskussion der Ergebnisse der Tierversuche

Ziel der vorliegenden Versuchsreihe war es die Triggerpotenz von SCh zur Auslösung einer MH-Krise darzustellen.

Hierzu wurde in 3 Versuchsreihen insgesamt 57 Pietrain Schweinen SCh, Halothan oder SCh in Kombination mit Halothan in steigenden Konzentrationen systemisch zugeführt (34).

Zweifellos können volatile Anästhetika eine MH-Krise auslösen (35). Bereits 1999 beschrieb Kunst et al. eine gesteigerte Ca^{2+} -Sensitivität des kontraktiven Muskelapparates durch volatile Anästhetika. In dieser Untersuchung konnte unter anderem belegt werden, dass die Ca^{2+} -Freisetzung aus dem SR der Skelettmuskulatur durch Sevofluran geringer beeinflusst wird als durch Isofluran oder Halothan (21). Volatile Anästhetika können bei disponierten Personen zu einer exzessiven Ca^{2+} -Freisetzung aus dem SR führen. Ursächlich ist eine Punktmutation auf dem RYR1-Gen (36). Nach Halothanexposition zeigten sich in der dargestellten Versuchsreihe die typischen hämodynamischen und metabolischen Veränderungen bei den MH-disponierten Versuchstieren. In der arteriellen Blutgasanalyse fiel ein signifikanter Abfall des pH und des BE, sowie eine deutliche Steigerung des Laktates und des P_aCO_2 auf. Der MAP sank und das

etCO₂ war deutlich erhöht. Die eindeutige MH-Triggerpotenz der volatilen Anästhetika konnte in den dargestellten Versuchsreihen eindeutig bestätigt werden.

Das depolarisierende Muskelrelaxans „Succinylcholin“ wirkt agonistisch an den nikotinergeren ACh-Rezeptoren der neuromuskulären Endplatte. ACh wird so kompetitiv von seinem Rezeptor verdrängt. SCh wird wesentlich langsamer durch die im Plasma befindliche Pseudocholinesterase abgebaut und bewirkt so eine verlängerte Öffnung der Ionenkanäle der Zelle. Der unspezifische Kationenkanal des nikotinergeren ACh-Rezeptors löst eine lokale Depolarisation der Zellmembran aus. Dies bewirkt einen massiven Einstrom von extrazellulärem Ca²⁺ in die Zelle (37). Eine kurze Periode repetitiver Exzitationen mit Muskelfaszikulationen ist die Folge. Die dauerhafte Erregung der motorischen Endplatte verursacht eine Desensitierung der Zelle und endet letztlich in einer vorübergehenden Paralyse der Muskulatur (38). Der massive Ca²⁺-Einstrom während der Depolarisation der Zelle kann zu einer weiteren Ca²⁺-Freisetzung aus dem SR führen und so möglicherweise eine MH auslösen (31).

In vorangegangenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch eine Präkurarisierung mit einem nicht-polarisierenden Muskelrelaxans eine SCh-induzierte MH verhindert werden kann, oder sich nur in einer stark abgeschwächten Form auslösen lässt (28,39,40).

Der massive Ca²⁺-Einstrom, sowie die durch das Relaxans ausgelösten Faszikulationen und Rigidität der Muskulatur in Kombination mit einer hieraus resultierenden Kaliumfreisetzung werden als mögliche Ursachen der MH-Triggerpotenz von SCh diskutiert.

Die simultane Applikation von Halothan und SCh weist in der vorliegenden Studie einen stark additiven Effekt auf die MH-assoziierten hämodynamischen und metabolischen Parameter auf. Dies konnte bereits in früheren Studien beobachtet werden. So beschrieb Pollock et al. in ihrer Studie eine deutlich frühere Reaktion der Patienten bei Verwendung eines volatilen Anästhetikums in Kombination mit SCh (41). Antognini et al. belegte 1995 signifikant höhere CK-Werte bei Patienten nach abgelaufener MH Episode, die SCh in Kombination mit einem volatilen Anästhetikum erhielten (42).

Ein signifikanter Anstieg der rektal gemessenen Temperatur war in unseren Versuchen nur nach gemeinsamer Gabe von SCh und Halothan bei den MHS-Tieren nachweisbar, was durch den gesteigerten und entgleisten Stoffwechsel erklärbar ist.

Bereits die alleinige Applikation von SCh induzierte bei MHS Schweinen eine signifikante Erhöhung sowohl des femoral venösen als auch muskulären $p\text{CO}_2$. Eine gesteigerte Durchblutung der Muskulatur nach Triggergabe mit folglich erhöhter CO_2 -Produktion des Muskels könnte diese Beobachtung erklären. Somit ist zur zeitnahen Diagnostik einer ablaufenden MH-Krise eine venöse Blutentnahme ausreichend (34).

Ob SCh als alleiniger Auslöser einer MH-Krise relevant ist, ist bis heute noch nicht abschließend geklärt. 2010 veröffentlichte Larach et al. eine retrospektive Analyse mit 284 Fällen über das klinische Erscheinungsbild, Behandlung und Komplikation einer MH-Krise, die in Nordamerika zwischen 1987-2006 untersucht wurden. In dieser Studie wurden nur 2 (0,7%) Fälle durch alleinige SCh-Gabe als Auslöser einer MH beschrieben (43). Einschlusskriterien waren unerwünschte metabolische oder muskuloskeletale Reaktionen während der Narkose und ein CGS von Larach zwischen Rang 5 und 6 („MH sehr wahrscheinlich“ bis „MH fast sicher“) (33). Riazi et al. veröffentlichte 2014 eine Studie über epidemiologische Merkmale von intraoperativen Narkosezwischenfällen in Kanada zwischen 1992-2011. 129 von insgesamt 373 kanadischen Patienten wiesen einen positiven IVCT auf und wurden in die Studie eingeschlossen. 15,5% (n=20) der MHS Patienten reagierten allein auf die Gabe von SCh mit Tachykardie, Hyperkapnie und Hyperthermie (44). In einer veröffentlichten europäischen Multi-center Studie von Klingler et al. wurden Daten von durch IVCT gesicherten MH Patienten untersucht. Ziel der Studie war es genetische Faktoren und klinische Aspekte einer MH Krise überregional zu präsentieren. Auch hier wurde eine MH Krise durch SCh als alleiniger Trigger nur bei 2 (1%) von 200 Patienten ausgelöst (45).

2011 veröffentlichte Metterlein et al. die erste in vivo Versuchsreihe mit 6 MHN und 6 MHS Pietrainschweinen, in der die metabolische Reaktion mittels lokaler intramuskulärer Gabe von SCh und Halothan untersucht wurde. Die lokale intramuskuläre Gabe von SCh konnte im Gegensatz zu Halothan weder eine lokale noch eine systemisch relevante Reaktion in Pietrainschweinen auslösen (46,47).

1972 veröffentlichte Hall et al. und 1973 Nelson et al. ebenfalls Versuchsreihen mit Pietrainschweinen, in denen die Rolle des SCh als Trigger untersucht wurde. In beiden Fällen konnte SCh nicht als alleiniger Trigger eine MH-Krise nachgewiesen werden. Die Rolle des SCh als möglicher Trigger einer MH Krise wurde allerdings auch weiterhin nicht ausgeschlossen (48,49). Erst 1994 gelang es Iazzo et al. in einer erneuten Studie mit Pietrainschweinen die Rolle des SCh als Auslöser einer MH zu belegen (28). Nach SCh-Gabe von 2mg/kg KG reagierten die Versuchstiere mit einem starken Blutdruckabfall und Tachykardie, gefolgt von Hyperkapnie und Azidose. Der Blutdruck musste mit kristalloiden Infusionslösungen stabilisiert werden. Fraglich bleibt, ob die beobachteten metabolischen Veränderungen durch eine kurze Hypoperfusionszeit oder durch die SCh-Gabe ausgelöst wurden. Sigg et al. bestätigte im Jahr 2000 in seinen Versuchsreihen mit 10 MHS Schweinen die hämodynamischen und metabolischen Veränderungen auf SCh im Tierversuch (39).

Tachykardie und Hyperkapnie konnten in der hier gezeigten Versuchsreihe ebenfalls beobachtet werden. Deutliche Anzeichen für die Entwicklung einer MH-Krise stellten die metabolischen Entgleisungen der Versuchstiere dar: Ein starker Abfall des pH und des BE, starker Laktatanstieg und eine signifikante Steigerung des arteriellen, femoral venösen und muskulären pCO_2 ließen eine MH-assoziierte Reaktion vermuten. Die Reaktionen der Versuchstiere auf Halothan als alleiniger möglicher Trigger zur Auslösung einer MH sind zwar eindrucksvoller und stärker als auf SCh, trotzdem sind die durch SCh ausgelösten hämodynamischen und metabolischen Veränderungen in disponierten Schweinen relevant. Hämodynamisch fielen ein signifikanter Anstieg des $etCO_2$, eine Tachykardie und ein Abfall des MAP auf. Metabolisch zeigten sich ein signifikanter Abfall des pH und des BE und ein Anstieg von Laktat und $PaCO_2$.

SCh hat somit in der hier dargelegten Studie die Fähigkeit als alleiniger Trigger eine MH-Krise in MHS Schweinen auszulösen.

6. 2 Diskussion der statistischen Patientendatenauswertung

Bis heute wurden zahlreiche fulminante klinische Verläufe sowie in-vitro Untersuchungen publiziert, die Halothan und SCh als potenzielle MH-Trigger identifizierten (3).

Wie bereits erwähnt, ist der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus bei SCh bis heute ungeklärt. Im IVCT bei MH-disponierten Patienten konnte zwar eine Steigerung der durch Halothan induzierten Kontrakturen durch Zugabe von SCh beobachtet werden, jedoch konnte dieser Effekt nach alleiniger Zugabe von SCh nicht nachgewiesen werden (50). Die alleinige Applikation von SCh löste auch bei in-vivo Tierversuchen mit MH-positiven Pietrainschweinen nicht regelhaft eine fulminante MH aus (28,49).

Die Anwendung von SCh ist mit einer Erhöhung des Masseteronus aufgrund der depolarisierenden Wirkung assoziiert. Eine pathologische Reaktion auf SCh ist der Masseterspasmus. Er ist definiert als eine Anspannung der Kiefermuskulatur >90 sec. . Ein durch SCh ausgelöster Masseterspasmus konnte auch bei MHN Patienten beobachtet werden. Dieses Phänomen ist 1990 von Leary beschrieben worden. Er untersuchte 50 gesunde Patienten (ASA I und ASA II) nach SCh-Gabe. Die Patienten wurden in 5 Gruppen unterteilt und erhielten unterschiedliche SCh-Dosierungen von 0,25mg/kg bis 2,0mg/kg. Untersucht wurden Muskelfaszikulationen und Muskeltonus des M. masseter. In den Gruppen konnten relevante Muskelfaszikulationen bis hin zum Masseterspasmus gefunden werden, jedoch kein relevanter Unterschied in der Ausprägung in Abhängigkeit von der Dosis des SCh (51). Iazzo et al. konnte einen Masseterspasmus, ausgelöst durch die Gabe von SCh, 1994 ebenfalls in einer Tierversuchsreihe bei MHN Pietrain Schweinen nachweisen (28).

Insgesamt fielen in dem dargestellten Patientenkollektiv 82 Patienten nach SCh-Gabe mit einem Masseterspasmus auf. Davon wurden 39 nachträglich als MHS getestet. Dies untersuchte bereits 1994 O'Flynn et al.. Er führte bei Patienten, die nach SCh-Gabe mit einem Masseterspasmus reagierten eine Muskelbiopsie durch. In seiner Studie konnte er belegen, dass 50% aller Masseterspasmen mit einer MH assoziiert waren (52).

Dem behandelnden Anästhesisten kommt bei der Beurteilung und Dokumentierung eines Masseterspasmus eine entscheidende Rolle zu. Die

subjektive Einschätzung jedes einzelnen Anästhesisten lässt letztlich nur eine eingeschränkte Beurteilung der dokumentierten Masseterspasmen zu. Das Phänomen der Auslösung eines Masseterspasmus durch SCh-Gabe ist ein ernst zunehmendes Indiz für eine MH-Veranlagung. Deshalb sollte bei diesen Patienten auf den Einsatz von volatilen Anästhetika verzichtet werden.

In der hier dargestellten Patientenstudie ist die hohe Verwendung von SCh auffallend, obwohl laut den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) von 2002 von der Verwendung von SCh bei Elektiveingriffen, aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen wie Hyperkaliämien oder Herzkreislaufproblemen, Abstand genommen wurde. Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien wie Rocuronium können heutzutage problemlos mit Sugammadex antagonisiert werden. Deshalb sollte jede Anwendung von SCh sorgfältig überdacht werden.

Zu den weiteren Frühsymptomen einer MH-Episode zählen Tachykardie und Hyperkapnie. Diese traten nicht immer, jedoch meist bei den MH positiven Patienten auf. Das MHN Patientenkollektiv, das eine Allgemeinanästhesie mit SCh und volatilem Anästhetikum erhielt, wies ebenfalls öfters diese klinischen Anzeichen auf. Hyperkapnie und Tachykardie sind somit keine beweisenden Symptome für das Vorliegen einer ablaufenden MH-Krise, jedoch entscheidende Wegweiser. Von dem behandelnden Anästhesisten sollte eine MH auf jeden Fall als ursächliche Differentialdiagnose in Erwägung gezogen werden.

Rasante Temperaturanstiege über 39 °C und ein starker SaO₂-Abfall unter 90% hingegen konnten in dem dargelegten MHS Patientenkollektiv nur in 13 Fällen nachgewiesen werden. Obwohl eine Temperaturerhöhung als Spätzeichen einer ablaufenden MH-Krise gilt, ist dennoch eine Temperaturüberwachung des Patienten während einer Allgemeinanästhesie sinnvoll und notwendig, da nicht nur die erreichte Spitzentemperatur, sondern ein Anstieg der Körpertemperatur um 1°C in 15 Minuten diagnostisch relevant ist (31). Larach et al. publizierte 1994 Daten, in denen sich eine MH-Episode klinisch ausschließlich über eine Temperaturerhöhung zeigte (33). Unbestritten ist, dass volatile Anästhetika Trigger bei der Auslösung einer MH sind (35). In dem analysierten Patientenkollektiv erhielten 8% der MHS Patienten nur ein volatiles Anästhetikum ohne die Gabe eines Muskelrelaxans. In 69% aller positiv getesteten Patienten

wurde eine Kombination aus Muskelrelaxans und volatilem Anästhetikum verwendet. Dies unterstreicht die große Bedeutung der inhalativen Anästhetika bei der Induktion einer MH (35).

Ebenfalls charakteristisch ist ein extremer Anstieg der CK-Werte bis > 10000 U/L. Der plötzliche und rapide Anstieg der myoplasmatischen Ca^{2+} -Konzentration führt zu anhaltender skelettmuskulärer Aktivität. Dies kann letztlich zu einer völligen Erschöpfung der Zelle, gefolgt von Zelluntergang mit Rhabdomyolyse und meist gleichzeitigem Auftreten eines Kaliumanstieges führen (53). Ein erhöhter CK-Wert > 10000 U/L konnte bei 23 MHS und 10 MHN Patienten nachgewiesen werden. Laurence et al. veröffentlichte 2000 eine Studie, in der bei 30 Patienten die postoperativen CK-Werte 7 Tage kontrolliert wurden. Die Patienten wurden je nach Ausmaß der OP in 2 Gruppen eingeteilt. An den postoperativen Tagen 2 und 3 konnten in beiden Gruppen deutlich erhöhte CK-Werte von bis zu 1200 U/L gemessen werden. Der Medianwert lag in der Gruppe mit den größeren operativen Eingriffen, hierzu zählte zum Beispiel eine Hüftimplantation, deutlich höher. Somit konnte in dieser Studie eine Relation zwischen der Höhe der CK-Werte mit dem stattgehabten operativen Trauma festgestellt werden. Bei einem relevanten CK-Anstieg postoperativ ist somit das Ausmaß des operativen Traumas zu berücksichtigen. Trotzdem sollte immer an eine MH-Veranlagung gedacht und zeitnah eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden. Die Ursache für den extrem hohen postoperativen CK-Wert von 35000 U/l bei einer MHN-Patientin nach Inhalationsanästhesie konnte anhand der vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Aufgrund des unauffälligen histologischen Befundes ist die Wahrscheinlichkeit einer nicht detektierten Myopathie gering.

Eine entscheidende Rolle für den Erfolg der Therapie einer MH- Episode trägt der behandelnde Anästhesist. Mit Dantrolen steht seit Ende der 70'er Jahre ein effektives und geeignetes Medikament zur Verfügung, um eine MH-Episode erfolgreich zu behandeln. Eine unverzügliche Einleitung der Therapie nach Diagnosestellung ist entscheidend für den Patienten (1). Riazi et al. veröffentlichte 2014 eine retrospektive Studie mit 129 MHS Patienten, in der gezeigt werden konnte, dass eine verzögerte Dantrolengabe von mehr als 20 Minuten nach Beginn der Symptome die Komplikationsrate um mehr als 30% steigerte. Nach einer Verzögerung von 50 Minuten lag die Komplikationsrate bereits bei 100% (44). Die

Zeit bis zur Diagnosestellung ist in dem von uns analysierten Patientenkollektiv teilweise sehr lückenhaft dokumentiert. Es findet sich eine Zeitspanne zwischen 15min - 240min bis zur Einleitung der Therapie. Eine Therapie mit Dantrolen wurde häufig, jedoch nicht immer begonnen. Nach den aktuellen Richtlinien der EMHG stellt die Gabe von Dantrolen den essentiellen Grundstein im Rahmen einer suffizienten Therapie dar (54). Dantrolen ist ein Muskelrelaxans, das die elektromechanische Kopplung inhibiert. Es verhindert durch Bindung an den RYR die sarkoplasmatische Ca^{2+} -Freisetzung ohne die aktive Wiederaufnahme von Ca^{2+} -Ionen zu fördern (55).

Eine Blutgasuntersuchung ist ebenfalls nicht in allen Fällen dokumentiert oder durchgeführt worden, obwohl die Patienten intraoperativ auffällige Verläufe zeigten.

Ein wichtiger Punkt in der Diagnostik einer ablaufenden MH-Krise ist die klinische Beurteilung des Patienten. Mit Hilfe der 1994 veröffentlichten „Clinical Grading Scale“ von Larach et al. ist eine erste Einschätzung von MH verdächtigen Narkosezwischenfällen möglich. Die CGS berücksichtigt verschiedene Parameter wie Muskelrigidität, respiratorische Azidose, Temperaturanstieg, Herzrhythmusstörungen sowie Genetik. Durch eine feste Punkteverteilung in der Ausprägung einzelner vorliegender Symptome kann eine Schweregradeinteilung vorgenommen werden und damit erste Rückschlüsse auf die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer MH-Disposition gezogen werden. Es werden zwischen 3 und 15 Punkten pro vorliegendem Parameter verteilt. Aus der Summe der einzelnen Parameter kann das Ergebnis einem der 6 Ränge zugeordnet werden, wobei Rang 1 „MH fast ausgeschlossen“ mit 0-2 Punkten und Rang 6 „MH fast sicher“ mit 50 oder mehr Punkten klassifiziert ist (33). Die Punktevergabe erfolgt aus der objektiven Sicht des Beobachters beziehungsweise, in der hier aufgeführten Patientendatenauswertung, aus der aus den Akten hervorgehenden Dokumentation. Die Dokumentation der vorhandenen Befunde ist lückenhaft, somit die Summe der einzelnen Parameter nicht immer vollständig und zum Teil fehlerhaft. Es ist wahrscheinlich, dass die berechneten MH Ränge bei lückenhafter Datenlage eigentlich höher sind. Somit ist die CGS zum Teil nicht oder nur unzureichend verwertbar. Positive IVCT Ergebnisse bei sehr niedrigem CGS sind ebenfalls nicht überraschend. Die Auswertung der vorliegenden MH-

Narkosezwischenfälle lässt trotz lückenhafter Dokumentation meist eine Einteilung der MHS Patienten in die Ränge 4-6, „MH eher wahrscheinlich“- „MH fast sicher“ zu, während die MHN getesteten Patienten eher in den Rängen 1-3, „MH fast ausgeschlossen“- „MH eher unwahrscheinlich“ zu finden sind.

In dieser retrospektiven Patientendatenanalyse konnten bei 20 MHS Patienten unauffällige Allgemeinanästhesien in der Vergangenheit anamnestiziert werden. Die Ursache, weshalb bei einigen Patienten bereits der Erstkontakt mit Triggersubstanzen zu einer hypermetabolen Reaktion führt und andere Patienten selbst mehrere Allgemeinanästhesien unauffällig durchlaufen, konnte bis heute noch nicht abschließend geklärt werden.

7. Zusammenfassung

Die MH ist eine latente Muskelerkrankung, die bei disponierten Patienten durch Verwendung von volatilen Anästhetika und/oder dem depolarisierenden Muskelrelaxans SCh ausgelöst und unbehandelt tödlich enden kann. Genetisch liegt ein determinierter Defekt der skelettmuskulären Ca^{2+} -Homöostase vor. Durch eine unkontrollierte Ca^{2+} -Freisetzung über funktionell veränderte Ca^{2+} -Kanäle, wie den RYR1 oder den DHPR, in das Zytoplasma der Muskelzelle wird der kontraktile Apparat aktiviert und der Zellstoffwechsel erheblich beschleunigt. Erste klinische Anzeichen für den Ablauf einer MH-Krise sind ein Anstieg des etCO_2 , Tachykardie, Hypotonie, generalisierte muskuläre Rigidity oder Schwitzen des Patienten. Im späteren Verlauf kann sich eine Hyperkaliämie, ein Anstieg der Körpertemperatur und der CK sowie des Myoglobins entwickeln. Ebenfalls können schwere kardiale Arrhythmien bis hin zum Herz-Kreislauf-Stillstand auftreten.

Der IVCT stellt auch heute noch das einzige zuverlässige Verfahren zur Sicherung einer MH Disposition dar, da sich eine kausative Mutation nur in ca. 50% aller Fälle findet. Eine negative genetische Diagnostik schließt somit eine MH Veranlagung nicht sicher aus.

In dieser Arbeit wurde die Rolle des SCh als Auslöser einer Malignen Hyperthermie Krise untersucht. In 3 Versuchsreihen wurden insgesamt 57 Pietrainschweinen SCh, Halothan oder SCh in Kombination mit Halothan systemisch appliziert. Das volatile Anästhetikum konnte zweifellos eine MH-Krise auslösen. Die Tiere reagierten mit einem starken arteriellen Blutdruckabfall und das etCO_2 stieg signifikant an. Metabolisch kam es zu einem Abfall des pH und des BE. Die durch eine Blutgasanalyse bestimmten Werte PaCO_2 und Laktat stiegen an. Nach alleiniger Gabe von SCh zeigten die MHS-Tiere eine im Vergleich zu Halothan reduzierte, aber dennoch signifikante hämodynamische und metabolische Reaktion. Tachykardie, ein Abfall des MAP, sowie ein relevanter Anstieg des pCO_2 war zu beobachten. Die Kombination aus SCh und Halothan führte zu einem stark additiven Effekt, sowohl auf die hämodynamischen als auch auf die metabolischen Ergebnisse. Ebenso stieg die Temperatur signifikant an.

Zusammenfassend hat in der hier dargelegten Arbeit SCh und Halothan als alleiniger Trigger die Fähigkeit eine MH-Krise in MHS-Schweinen auszulösen. Eine systemische Gabe von SCh und Halothan wies einen stark additiven Effekt der klinischen Symptomatik auf.

Somit hat SCh sowohl die Fähigkeit eine MH-Krise als alleiniger Trigger auszulösen als auch eine durch volatile Anästhetika hervorgerufene MH-Episode zu verstärken. Der zugrunde liegende exakte Wirkmechanismus von SCh als Auslöser einer MH ist bis heute allerdings weiterhin unklar.

Im zweiten Teil der Studie wurden zwischen 1974 und 2012 in der MH-Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg insgesamt 180 Patienten, die durch Narkosezwischenfälle intraoperativ auffällig wurden mittels IVCT untersucht. Bei 71 Patienten (39%) konnte eine MH-Disposition nachgewiesen werden. 70% dieser Patienten erhielten ein volatiles Anästhetikum und SCh zur Aufrechterhaltung der Narkose. In 19% der Fälle wurde nur SCh verwendet. Lediglich in 11 % der Fälle wurde auf die Verwendung eines Muskelrelaxans verzichtet.

Obwohl durch die nicht vollständige Überlieferung der Daten zum Teil nur eine lückenhafte Darstellung der einzelnen Patientendaten möglich war und mit Sicherheit auch die subjektive Bewertung des jeweiligen Anästhesisten in der Narkoseführung eine Rolle in der Datenauswertung spielt, wird klar deutlich, dass die MH auch heute noch eine zwar seltene, aber dennoch klinisch relevante Komplikation in der Anästhesie ist. Der behandelnde Anästhesist muss in der Lage sein dieses Krankheitsbild zu erkennen und sofort eine geeignete symptomatische und pharmakologische Therapie einzuleiten. Eine MH-Krise muss nicht bereits nach einem erstmaligen Kontakt des Patienten mit Triggersubstanzen ausgelöst werden. Ebenso muss sich eine MH nicht immer als fulminante Krise klinisch bemerkbar machen, sondern kann sich intraoperativ auch durch milde Anzeichen wie eine isolierte moderate Temperaturerhöhung, Hyperkapnie oder postoperativ erhöhten CK-Werten zeigen. Um eine mögliche Gefährdung des Patienten in folgenden Narkosen zu verhindern, ist eine rasche Abklärung mittels IVCT vor erneuter Triggerzufuhr notwendig. Das Wissen des Anästhesisten über die Erkrankung und Therapie der MH ist somit unabdingbar.

8. Literaturverzeichnis

1. Steinfath M, Wappler F, Scholz J. **Maligne Hyperthermie**. *Anaesthesist*. 2002;51:328–348.
2. Schuster F, Hager M, Metterlein T, Muellenbach RM, Wurmb T, Wunder C, et al. **In-vivo diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility: a microdialysis study**. *Anaesthesist*. 2008;57:767–774.
3. Denborough MA, Forster JF, Lovell RR, Maplestone PA, Villiers JD. **Anaesthetic deaths in a family**. *Br J Anaesth*. 1962;34:395–396.
4. Kalow W, Britt BA. **Metabolic error of muscle metabolism after recovery from Malignant Hyperthermia**. *The Lancet*. 1970;2:895–898.
5. Harrison GG. **Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by Dantrolene Sodium**. *Br J Anaesth*. 1975;47:62–65.
6. Fujii J, Otsu K, Zorzato F, de Leon S, Khanna VK, Weiler JE, et al. **Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia**. *Science*. 1991;253:448–451.
7. Gillard EF, Otsu K, Fujii J, Khanna VK, de Leon S, Derdemezi J, et al. **A substitution of cysteine for arginine 614 in the ryanodine receptor is potentially causative of human malignant hyperthermia**. *Genomics*. 1991;11:751–755.
8. Robinson R, Carpenter D, Shaw MA, Halsall J, Hopkins P. **Mutations in RYR1 in malignant hyperthermia and central core disease**. *Human Mutation*. 2006;27:977–989.
9. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S. **European Malignant Hyperthermia Group. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia**. *British J Anaesth*. 2001;86:283–287.
10. Heck M, Fresenius M. **Repetitorium Anaesthesiologie**. Springer. 2001:413–424.
11. Ruffert H, Wehner M, Deutrich C, Olthoff D. **Malignant hyperthermia. The ugly**. *Anaesthesist*. 2007;56:923–929.
12. Group TEMH. **A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. The European Malignant Hyperpyrexia Group**. *Br J Anaesth*. 1984;56:1267–1269.
13. Hartung E, Anetseder M. **The standard in-vitro contracture test. Malignant Hyperthermia**. Pabst Science Publishers. 2000:251–261.

14. Rüffert H, Olthoff D, Deutrich C, Thamm B, Froster U. **In-vitro-Kontrakturtest und Gentypisierung in der Maligne Hyperthermie-Diagnostik.** Anaesthesist. 2000;49:113–120.
15. European Malignant Hyperthermia Group: Causative RYR1 mutations; 2016 <http://www.emhg.org>
16. Kozack JK, MacIntyre DL. **Malignant hyperthermia.** Phys Ther. 2001;81:945–951.
17. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. **Malignant hyperthermia: a review.** Orphanet J Rare Dis. 2015;10:93.
18. Wolak S, Rücker B, Kohlschmidt N, Doetsch S, Bartsch O, Zechner U, Tzanova I. **Homozygote und „compound“-heterozygote RYR1-Mutationen.** Anaesthesist. 2014;63:643–650.
19. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. **Physiologie des Menschen.** Springer; 2010:99-106.
20. Su JY, Kerrick WGL. **Effects of halothane on Ca²⁺-activated tension development in mechanically disrupted rabbit myocardial fibers.** Pflugers Arch. Springer. 1978;375:111–117.
21. Kunst G, Graf BM, Schreiner R, Martin E, Fink RH. **Differential effects of sevoflurane, isoflurane, and halothane on Ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle.** Anesthesiology. 1999;91:179–186.
22. Blanck TJJ, Peterson CV, Baroody B, Tegazzin V, Lou J. **Halothane, Enflurane, and Isoflurane stimulate Calcium leakage from rabbit sarcoplasmic reticulum.** Anesthesiology. 1992;76:813.
23. Striebel HW. **Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin für Studium und Ausbildung.** Schattauer Verlag. 2013:35-48.
24. Tonner PH, Hein L. **Spezielle Aspekte der anästhesiologischen Pharmakotherapie. Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin.** Springer. 2011:152–154.
25. Roewer N, Thiel H. **Taschenatlas der Anästhesie.** Georg Thieme Verlag. 2010:90-97.
26. Hall LW, Woolf N, Bradley JW, Jolly DW. **Unusual reaction to suxamethonium chloride.** Br Med J. 1966;2:1305.
27. Smith C, Bampton PR. **Inheritance of reaction to halothane anaesthesia in pigs.** Genetical Research. Cambridge University Press. 1977;29:287–292.

28. Iaizzo PA, Wedel DJ. **Response to succinylcholine in porcine malignant hyperthermia.** *Anesthesia & Analgesia.* 1994;79:143–151.
29. Sachs M. **Pilotstudie zur Evaluation eines minimal-invasiven Diagnoseverfahrens der Malignen Hyperthermie.** Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg 2007;Kap1.8:7-8.
30. Morgan C, Newell SJ, Ducker DA, Hodgkinson J, White DK, Morley CJ, Church JM. **Continuous neonatal blood gas monitoring using a multiparameter intra-arterial sensor.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* BMJ Publishing Group Ltd and Royal College of Paediatrics and Child Health. 1999;80:F93–F98.
31. Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, Schuster F. **Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment.** *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:355–362.
32. Richthofen von V, Wappler F, Scholz J, Fiege M, Schulte am Esch J. **Evaluation of malignant hyperthermia episodes with the Clinical Grading Scale.** *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1998;33:244–249.
33. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, et al. **A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility.** *Anesthesiology.* 1994;80:771–779.
34. Schuster F, Johannsen S, Moegele S, Metterlein T, Roewer N, Anetseder M. **The effect of succinylcholine on malignant hyperthermia events in susceptible swine.** *BMC Anesthesiology.* BioMed Central Ltd. 2014;14:14.
35. Hopkins PM. **Malignant hyperthermia: pharmacology of triggering.** *Br J Anaesth.* 2011;107:48–56.
36. Diaz-Sylvester PL, Porta M, Copello JA. **Halothane modulation of skeletal muscle ryanodine receptors: dependence on Ca²⁺, Mg²⁺, and ATP.** *Am J Physiol, Cell Physiol.* 2008;294:C1103–C1112.
37. Noronha-Blob L, Gover R, Baumgold J. **Calcium influx mediated by nicotinic receptors and voltage sensitive calcium channels in SK-N-SH human neuroblastoma cells.** *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;162:1230–1235.
38. Sparr HJ, Jöhr M. **Succinylcholine-update.** *Anaesthesist.* 2002;51:565–575.
39. Sigg DC, Iaizzo PA. **Malignant hyperthermia phenotype: hypotension induced by succinylcholine in susceptible swine.** *Anesthesiology.* 2000;92:1777–1788.
40. Harrison GG. **Anaesthetic-induced malignant hyperpyrexia: a suggested method of treatment.** *Br Med J.* 1971;3:454–456.

41. Pollock AN, Langton EE, Couchman K, Stowell KM, Waddington M. **Suspected malignant hyperthermia reactions in New Zealand.** *Anaesthesia & Intensive Care.* 2002;30:453–461.
42. Antognini JF. **Creatine kinase alterations after acute malignant hyperthermia episodes and common surgical procedures.** *Anesthesia & Analgesia.* 1995;81:1039–1042.
43. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. **Clinical Presentation, Treatment, and Complications of Malignant Hyperthermia in North America from 1987 to 2006.** *Anesthesia & Analgesia.* 2010;110:498–507.
44. Riazi S, Larach MG, Hu C, Wijeyesundera D, Massey C, Kraeva N. **Malignant Hyperthermia in Canada: Characteristics of Index Anesthetics in 129 Malignant Hyperthermia Susceptible Probands.** *Anesthesia & Analgesia.* 2014;118:381–387.
45. Klingler W, Heiderich S, Girard T, Gravino E, Heffron JJ, Johannsen S, et al. **Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study.** *Orphanet J Rare Dis. BioMed Central Ltd.* 2014;9:8.
46. Schuster F, Schoell H, Hager M, Mueller R, Roewer N, Anetseder M. **The Dose-Response Relationship and Regional Distribution of Lactate After Intramuscular Injection of Halothane and Caffeine in Malignant Hyperthermia-Susceptible Pigs.** *Anesthesia & Analgesia.* 2006;102:468–472.
47. Metterlein T, Schuster F, Palmer E, Roewer N, Anetseder M. **Succinylcholine in malignant hyperthermia: evaluation of a novel in vivo model.** *Muscle Nerve.* 2011;44:213–216.
48. Hall LW, Trim CM, Woolf N. **Further studies of porcine malignant hyperthermia.** *Br Med J.* 1972;2:145–148.
49. Nelson TE, Jones EW, Bedell DM. **Porcine malignant hyperthermia: a study on the triggering effects of succinylcholine.** *Anesthesia & Analgesia.* 1973;52:908–911.
50. Ellis FR, Keaney NP, Harriman DG, Sumner DW, Kyei-Mensah K, Tyrrell JH, et al. **Screening for malignant hyperpyrexia.** *Br Med J.* 1972;3:559–561.
51. Leary NP, Ellis FR. **Masseteric muscle spasm as a normal response to suxamethonium.** *Br J Anaesth.* 1990;64:488–492.

52. O'Flynn RP, Shutack JG, Rosenberg H, Fletcher JE. **Masseter muscle rigidity and malignant hyperthermia susceptibility in pediatric patients. An update on management and diagnosis.** *Anesthesiology*. 1994;80:1228–1233.
53. Anetseder M, Roewer N. **Die Anaesthesiologie, Kap. Maligne Hyperthermie (MH).** Springer. 2012:1273–1281.
54. Glahn KPE, Ellis FR, Halsall PJ, Muller CR, Snoeck MMJ, Urwyler A, et al. **Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group.** *Br J Anaesth*. 2010;105:417–420.
55. Gerbershagen MU, Fiege M, Krause T, Agarwal K, Wappler F. **Dantrolene. Pharmacological and therapeutic aspects.** *Anaesthesist*. 2003;52:238–245.

9. Anhang

MHS	ICHT	Jahr Narkose	Succinylcholingabe		Genetik	MH-Fam 1*	Clinical Grading Score	Histologie	Dartrien	Therapie	Zeit bis Diagnose	Masseterspasmus	HRST	Hyperkapnie	SaO2-Abfall	K+	Temp	pH < 7,25	BGA	BE -ß	CO2 > 60	CK max	Myoglobin
Geschlecht/Alter			OP	Vornarkosen (n)																			
m 5	MHS	2009	Tonsillektomie	0	neg		30P	unauffällig	nein			ja	Tachykardie	ja			3,4	39	7,16		80	11000	4000
m 6	MHS	1972	Appendektomie	0	neg		35P	Phäochromocytom	nein	Narkoseabbruch		ja	Tachykardie	ja			3,4	39	7,38	-2,2	37,3	3950	
m 8	MHS	1972	Appendektomie	0	neg		35P	unauffällig	nein			ja	Rigor	ja					metab. Azidose			499	202
m 24	MHE (H)	1993	Tonsillektomie	2			15P	unauffällig				ja											
m 21	MHS	1996	Tonsillektomie	2			58P	mäßige Typ 1	ja			ja	Tachykardie	> 75mmHg					38 Azidose	-1,3		1725	im Urin
m 8	MHS	1990	Adenotonsillektomie				20P	unauffällig				ja	nein						7,4			35	700
m 24	MHS	1990	Sectio	3			18P	unauffällig				ja	Tachykardie	nein									
w 30	MHS	1992	Nottaliesectio	<0			15P	unauffällig				ja	nein										
m 6	MHS	1993	Otopexie	2	neg		35P	unauffällig		Narkoseabbruch		ja	nein										
m 29	MHS	1981	Schüler Op	2			15P	unauffällig		Narkoseabbruch		ja	nein										
m	MHE (H)		Adenotomie	1			25P	unauffällig	ja			ja	unbekannt	39mmHg								23000	im Urin
m 62	MHE (H)	2009	Bursectomie	0	neg		15P	unauffällig	ja			ja	unbekannt	36mmHg								119150	
w 32	MHE (H)	2009	Sectio	0	neg		40P	Myopathie	unbekannt			ja	nein									162	
w 29	MHE (H)	2006	Abrasio	0	neg		15P	unauffällig	nein			ja	unbekannt	unbekannt					7,17			72	2234

Tabelle 1: MHS Patientendaten mit Verwendung von Succinylcholin intraoperativ

MHN	Jahr Narkose	Succinylcholingabe		Genetik	MH-Fam 1*	Clinical Grading Score	Histologie	Dartrien	Therapie	Zeit bis Diagnose	Masseterspasmus	HRST	Hyperkapnie	SaO2-Abfall	K+	Temp	pH < 7,25	BGA	BE -ß	CO2 > 60	CK max	Myoglobin	
Geschlecht/Alter		OP	Vornarkosen (n)																				
w 29	MHN	2006	Sectio			35P	unauffällig	ja			ja	nein	ja				39,2						950
w 28	MHN	1991	Abzespaltung			15P	unauffällig				ja	nein	ja				39,6	7,4		2,2	38,1	192	300
w 18	MHN	1982	Leberreduktion			35P	unauffällig				ja	nein	ja				37,6	7,16		-1,2	49,5	8470	
m 40	MHN	1988	Herniotomie			15P	unauffällig				ja	nein	ja										
m 9	MHN	1989	Tonsillektomie			30P	geringe Typ 2	Narkoseabbruch			ja	nein	ja										
w 39	MHN	1979	Rhinoplastik			n.b.	unauffällig				ja	nein	ja										
w 39	MHN	1984	Herniotomie			18P	unauffällig				ja	nein	ja										
m 39	MHN	1994	Tonsillektomie	1		15P	unauffällig				ja	nein	ja										
m 1	MHN	1999	Circumcision			15P	unauffällig	ja			ja	nein	ja										
m 34	MHN	1985	Appendektomie			n.b.	unauffällig				ja	nein	ja										
m 31	MHN	1990	Tonsillektomie	1		15P	unauffällig				ja	nein	ja										
w 27	MHN	1997	Sectio			38P	verenzelt atcd	Narkoseabbruch			ja	nein	ja										
w 35	MHN	2011	Abrasio	2	neg	18P	unauffällig	nein			ja	nein	ja						metab. Azidose	-1,4			
w 46	MHN	2009	Abrasio	1	neg	30P	unauffällig	nein			ja	unbekannt	unbekannt										
w 57	MHN	2007	Jugularhernie	0	neg	30P	unauffällig	nein			ja	unbekannt	unbekannt										

Tabelle 2: MHN Patientendaten mit Verwendung von Succinylcholin intraoperativ

MHS	Geschlecht/Alter	Volatiles Anästh. und Succinylcholin			Genetik	MH-Fam 1*	Clinical Grading Score	Histologie	Therapie	Zeit bis Diagnose	Masseterspasmus	HRST	Hyperkapnie	SaO2-Abfall	K+	Temp	pH < 7,25	BGA	BE ±	CO2 > 60	CK max	Myoglobin
		Jahr Narikose	OP	Vorankosen (n)																		
Halothan																						
m 15	MHS	1986	Tonsillektomie		pos	36P	geringgradig	Dantrolen	ja	ja	polypste VES				38,3					1872	im Urin	
w 12	MHS	1992	Appendektomie		pos	33P	unauffällig	ja	45	nein	Tachykardie				41,3					687		
w 69	MHE	1982	Strumektomie			28P	unauffällig	ja	80	ja	Tachyarrhythmie/Bigeminius				40,5							
m 3	MHE (H)	1982	Orientingopie			48P	unauffällig	ja	ja	ja	Tachykardie				39,6							
m 7	MHS	1982	Orientingopie			18P	unauffällig	ja	ja	ja	VES/Bigemini				4,7							
m 5	MHS	1982	Augenoperation		c.6617C>T	23P	unauffällig	ja	ja	nein	Tachykardie				normbereich							
m 8	MHS	1984	TE			15P	unauffällig	ja	ja	ja	Tachykardie				37,8					36,2		
m 6	MHS	1985	Narbenkorrekt	1	neg	18P	unauffällig	ja	ja	ja	VES, Bigemini				nein					28000	im Urin	
m 15	MHS	1982	Unterarmosteosynthese			n.b.	unauffällig	ja	ja	ja	ES				nein					27000	neg	
w 5	MHE (H)	1994	Adenotomie		C1840T	15P	unauffällig	ja	ja	ja	nein				4,49					500		
m 6	MHS	1998	Adenotomie		1	38P	leichtgradig	ja	ja	ja	Tachykardie				3,99					12000		
m 5	MHE (C)	1989	Schiel Op		C18377A	38P	unauffällig	ja	ja	ja	Tachykardie				7,185					8000		
m 7	MHE (C)	1989	Schiel Op			33P	unauffällig	Gastrophisches Gewebe	ja	ja	Tachykardie				4,9					60000	im Urin	
m 5	MHE (H)	1995	Tumorexision		neg	43P	diskrete unsp	ja	ja	ja	Tachykardie				97%					998		
m 19	MHS	1986	Appendektom			18P	unauffällig	ja	ja	ja	Bigemini				norm					320		
m 6	MHE (H)	1997	Circumcision			20P	unauffällig	ja	ja	ja	nein				normbereich					2790		
m 7	MHS	1985	Augen Op			18P	unauffällig	ja	ja	ja	Tachykardie				norm					6000		
m 4	MHS	1991	Hyposphärekorrektur		C6617T	n.b.	unauffällig	ja	ja	ja	Tachykardie				normal					3843		
m 4	MHE (H)	1996	Diszensus Op			18P	unauffällig	ja	ja	ja	VES				normal					30	neg	
m 8	MHS	1986	Tonsillektomie			13P	unauffällig	ja	ja	ja	Bigemini VES				normal					23500		
m 17	MHS	1985	Schiel Op			18P	unauffällig	ja	ja	ja	VES				37,5					17000	im Urin	
m 6	MHS	1990	Schiel Op		C7372T	23P	unauffällig	ja	ja	ja	Tachykardie				38					1400	neg	
m 6	MHS	1988	Adenotomie			18P	unauffällig	ja	ja	ja	Tachykardie				37,8					17000	im Urin	
w 4	MHS	1994	Adenotomie			43P	unauffällig	ja	ja	ja	Tachykardie				36,5					15000	im Urin	
m 3	MHE (H)	1992	Tonsillektomie			18P	unauffällig	ja	ja	ja	Tachykardie				7,18					60		
m 4	MHS	1992	Tonsillektomie			63P	vereinzelt fass	ja	ja	ja	Tachyarrhythmia				unbekannt					88,8	24000	
m 48	MHS	1992	Tonsillektomie			63P	vereinzelt fass	ja	ja	ja	Tachykardie				7,3					-10		
Isofluran																						
m 58	MHS	2010	Spongiaspläs		2	Gly4037A1a1f	unauffällig	ja	ja	ja	Tachyarrhythm	54mmHg			36,1					> 10000		
m 46	MHS	2010	Fettabsaugung		1	neg	unauffällig	ja	ja	unbekannt	Sinustachykari	48mmHg			38,8					50	10514	
m 17	MHS	1996	Zugurtungsosteosynthese bei Olecranonfraktur			33P	unauffällig	ja	15	ja	Tachykardie				5,58				-2	81,95		
m 6	MHS	1995			c.1840C>T	25P	unauffällig	nein	ja	ja	Tachykardie				99%					38,9	6800	
m 10	MHS	1995	Appendektomie			40P	unauffällig	nein	Riger	ja	Tachykardie				normal					7,25	7,24	
w 30	MHS	1993	Sectio			35P	unauffällig	Faser Typ 2 Dja	ja	ja	Tachykardie				Hyperkalämie					7,2	16412	
Sevofluran																						
m 22	MHS	2008	Arthroskopie		neg	28P	unauffällig	ja	190	unbekannt	Tachykardie				Anstieg						2700	
m 4	MHS	2010	Arthroskopie		Guz1744Aa	33P	unauffällig	ja	ja	unbekannt	Sinustachykari	62mmHg								7,19	5157	
m 36	MHS	2010	Arthroskopie		neg	43P	unauffällig	nein	ja	ja	Sinustachykardie									55	15150	
m 6	MHE (H)	1999	Adenotomie			n.b.	unauffällig	ja	ja	ja	Tachykardie									15150	1190	
Enfluran																						
m 16	MHS	1990	Micallentmung		neg	58P	unauffällig	ja	60	nein	Tachykardie				7,5					62,4	34360	
m 12	MHE (H)	1996	Appendektomie		neg	9P	unauffällig	nein	ja	nein	Tachykardie				normal					unauuffällig	9,100	25600
m 21	MHS	1995	Umstellungsoesteotomie			18P	vereinzelt atrophische Typ2 Fasern	ja	ja	ja	Tachykardie				98%					600		
m 9	MHS	1999	Adenotomie		1	15P	unauffällig	stärkere Eosinophilie	ja	ja	Tachykardie				normal					48	3237	
w 13	MHS	1989	Arthroskopie			n.b.	unauffällig	ja	ja	ja	Tachykardie				37,7					6900		
Desfluran																						
w 49	MHS	2002	Mamma PE			20P	leichtgradig	neurogen veränderter Skelettmuskel	ja	ja	Tachyarrhythm	56mmHg									22000	im Urin
m 18	MHS	2008	Schulbverletzung		2	Vali4234Leu	unauffällig	ja	unbekannt	ja	Tachyarrhythm									46	80000	

Tabelle 3: MHS Patientendaten mit Verwendung von einem volatilen Anästhetikum und Succinylcholin intraoperativ

MHS	Volatile Anästhetika		Therapie		HRST	Hyperekapnie	SaO2-Abfall	K+	Temp	pH < 7,25	BE -8	CO2 > 60	CK max	Myoglobin							
Geschlecht/Alter	Jahr Narkose	OP	Vorkasken (n)	Genetik	MH-Fam 1°	Clinical Grading Score	Histologie	Dantrolen	Zeit bis Diagnose	Masseterspasmus	HRST	Hyperekapnie	SaO2-Abfall	K+	Temp	pH < 7,25	BE -8	CO2 > 60	CK max	Myoglobin	
Halothan w 35	MHS 1997			3 neg	unauffällig	u. b.	unauffällig	ja			Tachykardie	ja	ja	4,1	38,2	leichte metab. Azidose				1900	
Isofluran w 23	MHS 1990	Oligodendrogl		1 c.7361G>A	pos	51P	unauffällig	ja		180 nein	Tachykardie	ja		6,6	42	6,92	-18	80	6160		
MHE (H) w 2004	MHS 2004					30P	unauffällig	ja			ja (62)			4,4	42,2	7,38	-6,8	37	9910		
MHS w 51	MHS 1994	dist. Tibialfraktur II		c.5617C>T	unauffällig	68P	unauffällig	ja		135 Riger	Tachykardie	ja ca.60mmHg		3,6	40,9	7,17	-8,3	57,3	3300	im Urin	
MHS w 10	MHS 1992	Ohrmuschelaufbau			unauffällig	35P	unauffällig	ja		90		ja bis 50mmHg			38,9	7,33	-3,7	42,1	1639		
Sevofluran m 19 m 45	MHE (H) MHS 2004 2007	Kiefer OP Hemilaminektomie		c.1840C>T neg		35P 38P	unauffällig unauffällig	ja ja		nein nein	nein	ja bis 60mmHg 85mmHg		3,4	39,4				3000 38762		

Tabelle 5: MHS Patientendaten mit Verwendung von einem volatilen Anästhetikum intraoperativ

MHN	Volatile Anästhetika		Therapie		HRST	Hyperekapnie	SaO2-Abfall	K+	Temp	pH < 7,25	BE -8	CO2 > 60	CK max	Myoglobin							
Geschlecht/Alter	Jahr Narkose	OP	Vorkasken (n)	Genetik	MH-Fam 1°	Clinical Grading Score	Histologie	Dantrolen	Zeit bis Diagnose	Masseterspasmus	HRST	Hyperekapnie	SaO2-Abfall	K+	Temp	pH < 7,25	BE -8	CO2 > 60	CK max	Myoglobin	
Halothan m 1 MHN w 7	MHN 1984 1985 1987 2003	UG-Spalte Ensilicoklose Plastische OP	0			18P 18P 0P	unauffällig unauffällig unauffällig	ja nein nein		240	nein ja		nein	9,1	39,4	7,38	-6,6	35,9	69 35000		
Isofluran m 54	MHN 1984 2010	ACVB		1 0 neg		10P 30P	unspez. Typ 2 unauffällig	nein		ja	nein unbelastet	54mmHg		88	Hyperkalämie		Azidose		4100		
Sevofluran w 60	MHN 1998	lap. Cholezysti	>0			18P	unauffällig	ja			Tachykardie	ja (exzessiv)	<80%		ooB				226		
Enfluran w 22	MHN 1992	Kniegelenksop	1			23P					Tachykardie	ja 50mmHg			37,8						im Urin
Desfluran w 34 w 21	MHN MHN 2008 2007	Kolonresektion Mandibulfraktur		0 neg neg		25P 0P	unauffällig unauffällig	ja nein		nein nein	Tachyarrhythmie	72mmHg		38,5	7,2	-7,9		69 38			

Tabelle 6: MHN Patientendaten mit Verwendung von einem volatilen Anästhetikum intraoperativ

MHS	Geschlecht/Alter	IVCT	Jahr Narkose	OP	Vornarkosen (n)	Genetik	MH-Fam 1°	Clinical Grading Score	Histologie	Dantrolen	Therapie	Zeit bis Diagnose	Masseterspasmus	HRST	Hyperkapnie	SaO2-Abfall	K+	Temp	BGA	CO2 > 60	CK max	Myoglobin
w 10	MHS		1976	Tennisdiomie																		
m 12	MHB (H)		1993	Nissenplastik	ohne Probleme								ja	HRST/Kammerflimmern							3420	
m 4	MHE (C)		1981	Abszess		pos		n.b.	unauffällig	ja												
m 6	MHE (H)		1989	Circumcision			pos.(Mutter)		Unspezifische Myopathie												erhöht	
m 2	MHS		1987	Hoden-OP					unauffällig	ja											erhöht	
m 7	MHS		1981	Augenerkrankung		c.14209C>T			Typ2B-Faseratrophie				Rigor								erhöht	
m 14	MHS		1993	Tonsillektomie		neg															erhöht	
w 22	MHS		1981	Nachräumung					mäßige Typ 1/2 Faseratrophie													im Urin
w 10	MHE (H)		1992	Achillessehnenverlängerung																		
w 9	MHS		1976	Tonsillektomie																		
w 10	MHS		1987	Otoplastik									ja								erhöht	
w 31	MHS		ca.1990	Nierentransplant			Bruder MHE (C)	n.b.	unspez. Typ 1/2 Faseratrophie						ja						erhöht	im Urin

Tabelle 7: MHS Patientendaten ohne OP Unterlagen

Geschlecht/Alter	MHN	WCT	Jahr Narkose	keine OP Unterlagen		Genetik	MH-Fam 1°	Clinical Grading Score	Therapie		HRST	Hypertapie	SaO2-Abfall	K+	Temp	BCA		BE-ß	CO2 > 60	CK max	Myoglobin
				Vornarkosen (n)	OP				Dantien	Historie						Zeit bis Diagnose	Maseterspasmus				
m 8	MHN		1978	Adenotomie	1		unauffällig	n.b.	unauffällig						42						
w 3	MHN		1995				pos. (Halbschwester)		unauffällig												
m 9	MHN		1973	Tonsillektomie	2				unauffällig												
w 47	MHN		1992	Strumektomie				n.b.	geringe grenzwertige Typ2b-Ösotrathie						40						
m 33	MHN		1983	Abszess-TE				1SP	unauffällig	ja											
m 30	MHN		1974	Nasenseptum	2			n.b.	unauffällig												
m 1	MHN		1991		0			n.b.	unauffällig												
w 1	MHN			keine OP KEINE DATEN				n.b.	V.a. Myopathie												
m 36	MHN		Kindesalter	Heintotomie	2																
w 4	MHN		1976	Hüfttop			pos. (Bruder/Nichten)		unauffällig						hohes Fieber						
w 3	MHN		1998	AT			neg.	n.b.	unauffällig												
m 18	MHN		1984	Ophthalzyste					unauffällig												
w 5	MHN		ca.1975	Appendektomie					unauffällig						38,5						
m 5	MHN		1990	Gaumenspaltenkorrektur				n.b.	unauffällig												
m 23	MHN		1990	Hüfttop	1				unauffällig												
m 11	MHN		1987	Strumektomie				n.b.	unauffällig												
m 7	MHN		1987	Scapulafraktur					unauffällig												
m 7	MHN		1991	Anahtrese				18P	unauffällig	ja						7,2		-5,4		47	
m 18	MHN		2002	Infizierte Pilon				1SP	unauffällig							0,08					
m 27	MHN		1996	Appendektom				3SP	unauffällig	ja					4,6			-7,4		40,3	
m 1	MHN		1996	Adenotomie	1		unauffällig	1SP	unauffällig	ja											
w 12	MHN		1979	Appendektomie				n.b.	ganz geringe unspezifische Veränderungen	ja											
w 42	MHN		1981	Tumorexision Oberlippe				n.b.							stark erhöht						
m 2	MHN		1984	Tränenleitungsweiterung				n.b.							erhöht						
m 7	MHN		1994	Tonsillektomie				n.b.	unauffällig						erhöht						
w 5	MHN		1984	Tonsillektomie				n.b.	unauffällig						41						
m 4	MHN		1990	Zahnrestauration											erhöht						
m 3	MHN		1987	Gaumenspalten OP				1SP	unauffällig												
m 42	MHN		2003	Wundversorgung	1		unauffällig		unauffällig												
m 4	MHN		1992	PC			unauffällig	n.b.	unauffällig	ja					erhöht						

Tabelle 8: MHN Patientendaten ohne OP Unterlagen

10. Danksagung

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. N. Roewer, Direktor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie der Universität Würzburg, danke ich für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. F. Schuster für die stets hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit. Seine Anregungen, Geduld und stete Bereitschaft zur Diskussion haben wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Ein herzlicher Dank gebührt Herrn Dr. med. Stephan Johannsen, der mir jederzeit bei der Auswertung der Daten mit Tipps und konstruktiver Kritik zur Seite stand.

Vielen Dank dem gesamten Team im MH- und Anästhesielabor, das mir durch seine freundliche Unterstützung die Arbeit sehr erleichtert hat. Die kollegiale und freundschaftliche Atmosphäre werden mich meine Zeit als Doktorandin in bester Erinnerung behalten lassen.

Für die großartige Unterstützung während des Studiums und der Promotion sowie für den Rückhalt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Ohne meine Eltern wäre mir all dies nicht möglich gewesen.

Ein großer Dank gilt meinem Mann, der mir in jeder Situation liebe- und verständnisvoll zur Seite stand.

Abschließend möchte ich allen Probanden danken, die an dieser Studie teilgenommen haben. Ohne ihr Engagement und Interesse wäre diese Untersuchung nicht möglich gewesen.